

IQWiG-Berichte – Nr. 149

**Axitinib –  
Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A12-14  
Version: 1.0  
Stand: 21.12.2012

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Axitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

01.10.2012

**Interne Auftragsnummer:**

A12-14

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Ingo Schmidt-Wolf, Centrum für integrierte Onkologie (CIO), Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Katharina Biester
- Lars Beckmann
- Catharina Brockhaus
- Gertrud Egger
- Stefan Lhachimi
- Stefanie Reken
- Corinna ten Thoren
- Siw Waffenschmidt
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Axitinib, Karzinom – Nierenzell-, Nutzenbewertung

**Keywords:** Axitinib, Carcinoma – Renal Cell, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....</b>	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....</b>	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung .....</b>	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>10</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	10
2.3.2 Studiencharakteristika .....	12
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>17</b>
<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....</b>	<b>29</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	29
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	33
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung .....	34
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>35</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers .....</b>	<b>36</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	36
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	39
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	39
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	41
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	44
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	45
2.7.2.3.2 Studienpool .....	46
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	47

2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial .....	49
2.7.2.4.3	Ergebnisse .....	52
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	60
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	60
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	60
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	61
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	61
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	62
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	63
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	63
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	63
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	64
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	64
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>67</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>67</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	67
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	67
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	67
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	69
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>69</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	69
3.2.2	Verbrauch .....	69
3.2.3	Kosten.....	70
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	70
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	71
3.2.6	Versorgungsanteile .....	71

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	72
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	73
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	73
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) .....	73
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) .....	73
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	74
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	74
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	74
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	74
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	75
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	76
6	Literatur .....	78
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) .....	86

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Tabelle 2: Axitinib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 3: Anwendungssituation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA.....	9
Tabelle 4: Studienpool – RCT, direkter Vergleich – AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib, Zytokin-Population .....	11
Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib.....	14
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich – AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib .....	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib .....	16
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich – AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib .....	17
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich – AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib, Zytokin-Population .....	18
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich – AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib, Zytokin-Population .....	19
Tabelle 11: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich, AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib, Zytokin-Population.....	21
Tabelle 12: Ergebnisse zu Nebenwirkungen <sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich, AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib, Zytokin-Population .....	22
Tabelle 13: Subgruppen: Endpunkt Gesamtüberleben <sup>a</sup> – AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib, Zytokin-Population .....	28
Tabelle 14: Axitinib vs. Sorafenib – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Zytokin-Population.....	30
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib, Zytokin-Population .....	33
Tabelle 16: Axitinib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	34
Tabelle 17: Übersicht zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier und gemäß Festlegung des G-BA .....	37
Tabelle 18: Häufigste Folgetherapien nach Beendigung der Studientherapie – RCT, direkter Vergleich, AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib, Zytokin-Population <sup>a</sup> .....	50
Tabelle 19: Beanspruchter Zusatznutzen von Axitinib des pU.....	62
Tabelle 20: Axitinib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	74
Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	75
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	76

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Gesamtüberleben, Subgruppen nach Geschlecht, Axitinib vs. Sorafenib.....	29

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	best supportive care
CRF	Case Report Form
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQuol-5D
FKSI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trial Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	Interactive Voice Responder System
KI	Konfidenzintervall
KI <sub>o</sub>	obere Grenze des Konfidenzintervalls
MRT	Magnetresonanztomografie
MID	Minimal Important Difference
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre
ORR	objective response rate (objektive Ansprechrate)
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PRES	posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens bei soliden Tumoren)
RR	relatives Risiko
SD	Standardabweichung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	standardised MedDRA queries
STC	simulated treatment comparison (simulierter Therapievergleich)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung sollte zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen beinhalten zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur

frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier)</li> <li>▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)</li> </ul>
<b>Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## **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.

## 2.2 Fragestellung

Axitinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Die Nutzenbewertung wurde gemäß der Fachinformation [3] für erwachsene Patienten nach Versagen einer Vorbehandlung mit Sunitinib oder einem Zytokin durchgeführt.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten die folgenden Therapien:

- nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib die zweckmäßige Vergleichstherapie Everolimus oder Sorafenib.
- nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin die zweckmäßige Vergleichstherapie Sorafenib.
- nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder mit einem Zytokin die zweckmäßige Vergleichstherapie Sorafenib.

Tabelle 3 stellt die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA dar.

Tabelle 3: Anwendungssituation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA

Anwendungssituation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangehender Therapie mit Sunitinib (nachfolgend als „Sunitinib-Population“ bezeichnet)	Everolimus
Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangehender Therapie mit Zytokinen (nachfolgend als „Zytokin-Population“ bezeichnet)	Sorafenib

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, indem er über die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie hinausgehend Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib sowie von vorangegangener Therapie nach Sunitinib *oder* einem Zytokin festlegt. Diese Vorbehandlungen liegen aber nicht im zugelassenen Anwendungsgebiet von Sorafenib (siehe Abschnitt 2.7.1).

Für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens wird daher der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gefolgt.

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

*Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 03.08.2012 abgeschlossene Studien des pU zu Axitinib (Studienliste des pU).
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zu Axitinib (letzte Suche 29.08.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. 03.08.2012 in Studienregistern, Recherchen des pU).
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus (letzte Suche 01.08.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. 05.08.2012 in Studienregistern, Recherchen des pU) .
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib (letzte Suche 21.08.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. 05.08.2012 in Studienregistern, Recherchen des pU) .
- Eine eigene Recherche zu Axitinib in Studienregistern zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU bis zum 15.10.2012. Das Ergebnis der Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool.
- Eine eigene Recherche zu Everolimus in einem Studienregister zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU bis zum 25.10.2012.
- Eine eigene Recherche zu Sorafenib in einem Studienregister zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU war nicht notwendig.

Der daraus resultierende Studienpool für den direkten und indirekten Vergleich von Axitinib mit Everolimus oder Sorafenib entsprach dem des pU.

*Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.*

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in den folgenden Tabellen aufgelistete Studie eingeschlossen.

Tabelle 4: Studienpool – RCT, direkter Vergleich – AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib, Zytokin-Population

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
AXIS (A4061032)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

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 in der Studie beobachteten Effekte auch auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom übertragbar sind, ist unklar. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der AXIS-Studie nicht auf die Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung übertragen.

Es wird den Angaben des pU gefolgt, dass kein valider adjustierter indirekter Vergleich von Axitinib mit Everolimus für die Sunitinib-Population möglich ist (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Gleichzeitig wird der vom pU in Abschnitt 4.3.2.3 in Modul 4 als weitere Untersuchungen durchgeführten Methodik zu einem simulierten Therapievergleich nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.7). Beides hat zur Folge, dass Studien, die mit dem Ziel der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs bzw. für die Durchführung weiterer Untersuchungen identifiziert wurden ausgeschlossen wurden. Dies betraf die vom pU für den indirekten Vergleich und die weiteren Untersuchungen eingeschlossenen Studien TARGET [4-6] und RECORD-1 [7-15].

Es konnten keine Studien für den direkten Vergleich von Axitinib mit Everolimus identifiziert werden (siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.1). Ein RCT zum direkten Vergleich von Axitinib mit Sorafenib wurde eingeschlossen. Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Axitinib stimmt mit dem Studienpool des pU für den direkten Vergleich von Axitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib überein.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien benannt hat. Der pU hat den Eintrag im Register ClinicalTrials.gov sowohl aus dem Originalregister als auch über das Metaregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) zitiert. In Abschnitt 2.6 wird ausschließlich der Eintrag im Originalregister genannt.

*Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.1 der vorliegenden Dossierbewertung.*

### **2.3.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung. Hierbei handelt es sich um die Zulassungsstudie von Axitinib.

Die AXIS-Studie ist eine noch nicht abgeschlossene offen, parallel durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie. Sie ist multizentrisch angelegt und wird in westlichen Industrienationen sowie Ländern Asiens und Lateinamerikas durchgeführt. Verglichen wird Axitinib mit Sorafenib. Die Patienten wurden stratifiziert nach Vorbehandlung und Schweregrad (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) im Verhältnis 1:1 zu Axitinib und Sorafenib randomisiert. Für die vorliegende Bewertung ist die Teilpopulation relevant, die mit einem Zytokin vorbehandelt war, weil nur für diese Teilpopulation der Komparator der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie.

Insgesamt wurden 723 Patienten randomisiert, von denen 251 Patienten mit einem Zytokin vorbehandelt wurden und daher relevant für die Nutzenbewertung sind. Dies bedeutet eine Abweichung vom Vorgehen des pU, der in seinem Dossier aus der AXIS-Studie neben der Zytokin-Population auch die Sunitinib-Population als bewertungsrelevant betrachtete.

Die Beobachtung der Patienten in der Studie war zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Die geplante finale Analyse des primären Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) war geplant zu dem Zeitpunkt, an dem 409 Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung zeigten oder verstorben waren. Der Datenschnitt für die Auswertung war der 31.08.2010. Die mittleren Behandlungsdauern der Behandlungsgruppen der Zytokin-Population betragen zum Datenschnitt vom 31.08.2010 für Axitinib 265,6 Tage (Standardabweichung [SD] 154,8) und für Sorafenib 242,5 Tage (SD: 147,8). Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik und Nebenwirkungen erfolgte die Datenerhebung 28 Tage nach Behandlungsende. Unter den patientenrelevanten Endpunkten lagen ausschließlich für das Gesamtüberleben auch Auswertungen zum Zeitpunkt des 01.11.2011 vor, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens durchgeführt wurden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgt die Datenerhebung nach einer längeren Nachbeobachtung bis zu 3 Jahren nach Randomisierung, sodass im vorliegenden Dokument für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht der Begriff Behandlungsdauer, sondern Beobachtungsdauer verwendet wird.

Sowohl Axitinib als auch Sorafenib wurden gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus verabreicht. Dies bedeutet für Axitinib eine Startdosis von 2 x 5 mg täglich und einer Dosiserhöhung bei guter Verträglichkeit bis zu 2 x 10 mg täglich. Für Sorafenib betrug die Startdosis 2 x 400 mg täglich. Für beide Interventionen waren Dosisreduktionen bis zu

Therapieunterbrechungen nach definierten Kriterien möglich. Begleitende Therapien waren bis auf eine palliative Radiotherapie unter bestimmten Bedingungen nicht möglich. Für die (noch laufende) Nachbeobachtungsphase gibt es nach Abschluss der Studientherapie keine Vorgaben für eine Folgetherapie.

Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
AXIS (A4061032)	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie mit entweder Sunitinib, Bevacizumab (+ Interferon alpha), Temsirolimus oder Zytokinen	Axitinib (N = 361) Sorafenib (N = 362)  Davon Zulassungspopulation nach Erstlinientherapie mit einem Zytokin: Axitinib (n = 126) Sorafenib (n = 125)	<i>Behandlung:</i> Bis zum ersten Eintreten eines Progresses, des Todes, einer unzumutbaren Toxizität oder auf Patientenwunsch <i>Nachbeobachtung:</i> 28 Tage nach Behandlungsende <i>Nachbeobachtung Überleben und Folgetherapien:</i> Mindestens 3 Jahre nach Behandlungsbeginn (Randomisierung) oder bis zum Tod	westliche Industrienationen sowie Länder Asiens, Lateinamerikas Laufende Studie Rekrutierung September 2008-Juli 2010 Analyse zum geplanten Datenschnitt: 31.08.2010 (weitere Analysen zu späteren Datenschnitten vorhanden)	<i>Primär:</i> Progressionsfreies Überleben <i>Sekundär:</i> Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. N: Anzahl randomisierter Patienten, n: relevante Subpopulation, RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich – AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib

Studie	Axitinib	Sorafenib	Begleitmedikation	Folgetherapie und Nachbeobachtung
AXIS (A4061032)	Startdosis: 2 x 5 mg/Tag, mögliche Dosis- erhöhung bei guter Verträglichkeit: 2 x 7 mg/Tag oder 2x 10 mg/Tag Dosisreduktionen bei definierten Kriterien: 2 x 3 mg/Tag oder 2x 1 mg/Tag oder Therapiepause / -abbruch	Startdosis: Sorafenib 2 x 400 mg/Tag  Dosisreduktionen bei Verdacht auf UAW: 1 x 400 mg/Tag oder 400 mg jeden 2. Tag oder Therapiepause / -abbruch	Palliative Radio- therapie: zur Schmerzkontrolle und nur an Knochen- lokalisationen, die bei Studienbeginn bereits von Metastasen befallen waren	Nach Abschluss der Studientherapie: keine weiteren Vorgaben bzgl. der Folgetherapie Dokumentation der Folgetherapie im Rahmen der Nachbeobachtungs- zeit
RCT: randomisierte kontrollierte Studie, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen				

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie. Der Vollständigkeit halber werden in dieser Tabelle zur Übersicht auch Daten zur gesamten Studienpopulation dargestellt. Die Zytokin-Population beträgt 34,7 % der Gesamtpopulation. Diese besteht aus deutlich mehr Männern als Frauen. Das mittlere Alter der Studienpopulation war mit 60 Jahren eher jung für diese Indikation. Alle Patienten waren gemäß ECOG dem Status 0 oder 1 zugeordnet, das heißt, sie waren körperlich noch aktiv oder in einem Maße eingeschränkt, in dem sie leichte Arbeiten selbst ausführen konnten. Da, wie oben bereits beschrieben, eine stratifizierte Randomisierung nach Erstlinientherapie und Schweregrad (ECOG) durchgeführt wurde, sind die Merkmale erwartungsgemäß über beide Studienarme jeweils gleich verteilt.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib

Gruppe	N (%)	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Tumorstadium III / IV n (%)	Ethnische Zugehörigkeit weiß / nicht weiß n (%)	ECOG-Status [0 / 1] n (%)	MSKCC-Risikogruppe Version 2004 <sup>a</sup> günstig / intermediär / schlecht n (%)
<i>Studienpopulation</i>							
Axitinib	361 (100)	60 (10,5)	26,6 / 73,4	39 (10,8) / 322 (89,2)	278 (77,0) / 83 (23,0)	195 (54,0) / 162 (44,9)	100 (27,7) / 134 (37,1) / 118 (32,7)
Sorafenib	362 (100)	60 (10,1)	28,7 / 71,3	40 (11,0) / 322 (89,0)	269 (74,3) / 93 (25,7)	200 (55,2) / 160 (44,2)	101 (27,9) / 130 (35,9) / 120 (33,1)
<i>Zytokin-Population</i>							
Axitinib	126 (34,9)	59 (10,9)	24,6 / 75,4	8 (6,3) / 118 (93,7)	82 (65,1) / 44 (34,9)	75 (59,5) / 51 (40,5)	52 (41,3) / 38 (30,2) / 35 (27,8)
Sorafenib	125 (34,5)	60 (9,5)	30,4 / 69,6	10 (8,0) / 115 (92,0)	81 (64,8) / 44 (35,2)	74 (59,2) / 51 (40,8)	50 (40,0) / 37 (29,6) / 31 (24,8)
<p>a: Der pU stellt in seinem Dossier die Risikogruppen nach MSKCC-Risikogruppe nach Version 1999 und 2004 dar. Da für die Wirksamkeitsanalysen die Daten nach Version 2004 herangezogen werden, sind die entsprechenden Daten für die MSKCC-Gruppe Version 2004 dargestellt. (Version: 2004: Berücksichtigung folgender Risikofaktoren: Hämoglobin unterhalb des unteren Normbereiches, korrigiertes Serum Calcium &gt; 10 mg/dl, ein ECOG-Status von 1; günstig = kein Risikofaktor vorhanden, intermediär = 1 Risikofaktor vorhanden, schlecht = mehr als 1 Risikofaktor vorhanden)</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre, MW: Mittelwert, m: männlich, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der randomisierten Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, w: weiblich</p>							

Tabelle 8 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich – AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AXIS (A4061032)	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die AXIS-Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Die fehlende Verblindung in der AXIS-Studie führte nicht zu einer abweichenden Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene, sondern wird bei der Betrachtung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.2 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik (FKSI-DRS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - FKSI-15
  - EQ-5D
- Nebenwirkungen
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)
    - häufigste UEs (> 20 %)
  - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq$  3)

- schwerwiegende UE (SUE)
- Therapieabbruch wegen UE
- Venöse Embolie- und Thromboseereignisse
- Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse
- Blutungen
- Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)
- Gastrointestinale Perforation

Mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte wird von der Auswahl des pU abgewichen, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzog. Insbesondere der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) wird für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da weder die im Dossier postulierte Patientenrelevanz (der PFS wurde in dieser Studie ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben) noch die Validität einer Surrogateigenschaft dargelegt wurde. Andere Endpunkte wurden hingegen für die vorliegende Bewertung ergänzt. Siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 zur Begründung der Auswahl von Endpunkten.

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten für die relevante Zytokin-Population zur Verfügung standen. Tabelle 10 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich – AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib, Zytokin-Population

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)	Gesamtrate UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	SUEs	Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Venöse Embolie- und Thromboseereignisse	Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse	Blutungen	PRES	Gastrointestinale Perforation	
AXIS (A4061032)	j	j	j	n	j	j	j	j	n	n	n	n	n	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index, FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms, j: ja, n: nein, PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis														

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich – AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib, Zytokin-Population

Studie	Endpunkte													
	STUDIENEBENE	Gesamtüberleben	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-15)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesamtrate UEs	schweren UEs (CTCAE Grad $\geq 3$ )	SUEs	Therapieabbruch auf Grund von UEs	Venöse Embolie- und Thromboseereignisse	Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse	Blutungen	PRES	Gastrointestinale Perforation
AXIS (A4061032)	n	n	h	- <sup>a</sup>	h	h	h	h	h	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
<p>a: Keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials möglich, da keine Daten für die Zytokin-Population vorlagen.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, FKSI: Functional assessment of cancer therapy kidney symptom index, FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms, h: hoch, n: niedrig, PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis</p>														

Es lagen keine Analysen vor zum EQ-5D, zu venösen / arteriellen Embolie- und Thromboseereignissen, Blutungen, zum posterior reversiblen Enzephalopathiesyndrom sowie zu gastro-intestinalen Perforationen. Eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Das offene Studiendesign im Zusammenhang mit der Weiterbehandlung nach Ende der Axitinib- bzw. Sorafenib-Behandlung führte nicht zu einem hohen Verzerrungspotenzial, da die Weiterbehandlungen in beiden Gruppen in ähnlichem Umfang erfolgten (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FKSI-15), die Symptomatik (erhoben mittels FKSI-DRS) und die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen wird als hoch eingestuft. Das hohe Verzerrungspotenzial ist jeweils darauf zurückzuführen, dass eine unverzerrte Schätzung der Hazard Ratios (HR) im Cox-PH-Modell nicht informative Zensierungen in beiden Gruppen voraussetzt. Die Axitinib-Gruppe weist (aufgrund in der Studie definierter Abbruchregeln) eine um ca. 23 Tage längere Behandlungszeit als die Sorafenib-Gruppe auf. Die mittlere Behandlungszeit in der Zytokin-Population [Datenschnitt zum 31.08.2010] lag für Axitinib bei 265,6 (SD: 154,8) Tagen und

für Sorafenib bei 242,5 (SD: 147,8) Tagen. Die Annahme der nicht informativen Zensierungen ist infolge der unterschiedlichen Behandlungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen nicht gegeben. Für die unerwünschten Ereignisse bedeutet dies, dass in der Axitinib-Gruppe aufgrund der längeren Behandlungszeit mehr UEs, SUEs sowie Abbrüche aufgrund eines UEs auftreten können als in der Sorafenib-Gruppe. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik beruht das hohe Verzerrungspotenzial in Übereinstimmung mit dem pU darüber hinaus auf dem offenen Studiendesign. Einzige Abweichung ist, dass das Messinstrument FKSI-DRS in der vorliegenden Nutzenbewertung, anders als vom pU, der Symptomatik zugeordnet wird (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Für die unerwünschten Ereignisse weicht die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials, abgesehen für die Zeit bis zum Erstauftreten eines Therapieabbruchs aufgrund eines UEs, vom pU ab (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Eine weitere Unsicherheit in der Bewertung der UEs ergibt sich daraus, dass die Informationen dazu, wie viele Patienten der Zytokin-Population die Studientherapie abgeschlossen haben und wie groß der Anteil von Patienten mit einer Folgetherapie war, ausschließlich für den Datenschnitt zum 01.11.2011 vorlagen. Die Analysen der UEs beruhen aber auf dem Datenschnitt vom 31.08.2010. Die Angaben aus dem Datenschnitt vom 01.11.2011 können aber nicht ohne Weiteres auf den früheren Zeitpunkt übertragen werden. Der Grund dafür ist, dass zum früheren Datenschnitt die Anteile von Patienten mit abgeschlossener Studientherapie bzw. Folgetherapie in den Behandlungsgruppen anders als zum späteren Datenschnitt gewesen sein können. Die daraus verbleibende Unsicherheit führte zu keiner Konsequenz, da das Verzerrungspotenzial bereits aus anderen Gründen als hoch eingestuft war (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Tabelle 11 und Tabelle 12 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Axitinib mit Sorafenib bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom für die Zytokin-Population zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Zudem wurden Angaben aus Modul 5 des Dossiers ergänzt.

Tabelle 11: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich, AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib, Zytokin-Population

Endpunktkategorie Endpunkt	Axitinib		Sorafenib		Axitinib vs. Sorafenib
	N	25 %-Quantil Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	25 %-Quantil Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben <sup>b</sup>					
<i>Datenschnitt 31.08.2010</i>	126	15,9 [11,6; k. S.]	125	12,2 [10,7; k. S.]	0,744 [0,423; 1,307] 0,304 <sup>c</sup>
<i>Datenschnitt 01.11.2011</i>	126	15,9 [13,1; 22,5]	125	13,8 [11,7; 18,0]	0,813 [0,555; 1,191] 0,288 <sup>c</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95% KI]; p-Wert
<b>Morbidität<sup>d</sup></b>					
Symptomatik (FKSI-DRS) <sup>e</sup> , Response	126	58 (46,0)	125	55 (44,0)	0,933 [0,645; 1,351]; 0,713 <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>d</sup></b>					
FKSI-15 <sup>f</sup> , Response	126	56 (44,4)	125	57 (45,6)	0,858 [0,593; 1,241]; 0,416 <sup>c</sup>
EQ-5D	keine Analysen für die Zytokin-Population vorhanden				
<p>a: Die mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. dass zugehörige Konfidenzintervall konnten nicht geschätzt werden, da zum Auswertzeitpunkt nicht 50 %, sondern 40,5 % (Axitinib) bzw. 45,6 % (Sorafenib) der Patienten verstorben waren. Das 25 %-Quantil ist der Zeitpunkt, zu dem 25% der Patienten ein Ereignis haben (Kaplan-Meier-Schätzer).</p> <p>b: FAS-Auswertung der Intention-to-Treat-Population.</p> <p>c: eigene Berechnung, p-Wert zur Cox-Regression mittels der Wald-Statistik.</p> <p>d: Datenschnitt 31.08.2010.</p> <p>e: Zeit bis zur Verschlechterung definiert als ein Abfall um mindestens 3 Punkte im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn.</p> <p>f: Zeit bis zur Verschlechterung definiert als ein Abfall um mindestens 5 Punkte im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn.</p> <p>EQ-5D: EuroQol-5D, FAS: Full Analysis Set, FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index, FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, k. S.: kein Schätzer, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis</p>					

Tabelle 12: Ergebnisse zu Nebenwirkungen<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich, AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib, Zytokin-Population

Endpunkt Operationalisierung	Axitinib		Sorafenib		Axitinib vs. Sorafenib
	N	Zeit bis zum ersten Auftreten Median [95 %-KI] [Tage] / Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Zeit bis zum ersten Auftreten Median [95 %-KI] [Tage] / Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>					
Gesamt	126	11 [8; 15] / 116 (92,1)	123	7 [5; 8] / 120 (97,6)	nicht interpretierbar <sup>c</sup>
Häufigste UEs (> 20 %) <sup>d</sup>					
Alopezie	126	k. S. / 6 (4,8)	123	k. S. / 44 (35,8)	0,102 [0,043; 0,240]; < 0,001
Appetit vermindert	126	k. S. / 30 (23,8)	123	k. S. / 23 (18,7)	1,310 [0,760; 2,255]; 0,330
Ausschlag	126	k. S. / 17 (13,5)	123	k. S. / 36 (29,3)	0,396 [0,223; 0,706]; 0,002
Diarrhoe	126	227 [141; 469] / 62 (49,2)	123	328 [134; k. S.] / 56 (45,5)	0,954 [0,664; 1,369]; 0,799
Dysphonie	126	k. S. / 38 (30,2)	123	k. S. / 15 (12,2)	2,643 [1,454; 4,807]; 0,001
Fatigue	126	k. S. / 46 (36,5)	123	k. S. / 30 (24,4)	1,624 [1,024; 2,573]; 0,039
Hand-Fuß-Syndrom	126	k. S. / 37 (29,4)	123	45,0 [21; 361] / 71 (57,7)	0,350 [0,235; 0,522]; < 0,001
Hypertonie	126	371 [59; k. S.] / 60 (47,6)	123	k. S. / 52 (42,3)	1,171 [0,808; 1,698]; 0,405
Übelkeit	126	k. S. / 27 (21,4)	123	k. S. / 14 (11,4)	1,963 [1,029; 3,743]; 0,041
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Gesamt	126	166 [96; 254] / 74 (58,7)	123	84 [32; 155] / 83 (67,5)	0,750 [0,548; 1,026]; 0,072
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>					
Gesamt	126	k. S. / 27 (21,4)	123	k. S. / 31 (25,2)	0,790 [0,472; 1,324]; 0,370
<b>Therapieabbrüche aufgrund von UEs</b>					
Gesamt	126	k. S. / 7 (5,6)	123	k. S. / 9 (7,3)	0,715 [0,266; 1,922]; 0,506
<b>Venöse Embolie- und Thromboseereignisse</b>					
Keine Ergebnisse verfügbar					

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich, AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib, Zytokin-Population (Fortsetzung)

Endpunkt Operationalisierung	Axitinib		Sorafenib		Axitinib vs. Sorafenib
	N	Zeit bis zum ersten Auftreten Median [95 %-KI] [Tage] / Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Zeit bis zum ersten Auftreten Median [95 %-KI] [Tage] / Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse</b>	Keine Ergebnisse verfügbar				
<b>Blutungen</b>	Keine Ergebnisse verfügbar				
<b>Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom</b>	Keine Ergebnisse verfügbar				
<b>Gastrointestinale Perforation</b>	Keine Ergebnisse verfügbar				
a: Datenschnitt 31.08.2010 b: eigene Berechnung, p-Wert zur Cox-Regression mittels der Wald-Statistik c: Hierunter können sich bspw. eine Vielzahl vorübergehender UEs befinden. Eine Information hierzu liegt nicht vor. Daher ist unklar, was ein Effekt bedeuten würde. d: Die Auswahl der häufigsten UEs wurde vom pU auf Basis der gesamten Studienpopulation getroffen. Ob sich diese Auswahl auch mit den häufigsten UEs in der Zytokin-Population trifft bleibt unklar. CTCAE: gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events), HR: Hazard Ratio, k. S.: keine Schätzer, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, UE: unerwünschtes Ereignis					

Der pU hat für den Vergleich zwischen den Therapien für Ergebnisse der Operationalisierung „Zeit bis zum ersten Auftreten“ einen 1-seitigen Log-rank-Test zum Niveau von 0,025 eingesetzt. Da im Rahmen der vorliegenden Bewertung eine 2-seitige Fragestellung vorliegt sollte entsprechend ein 2-seitiger Test zum Niveau 0,05 herangezogen werden. Dies wurde für die Nutzenbewertung umgesetzt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Da ausschließlich eine Studie vorlag, konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächen.

In der vorliegenden Dossierbewertung wurde für die unerwünschten Ereignisse bei Vorliegen eines Vorteils von Axitinib gegenüber Sorafenib trotz des oben genannten hohen Verzerrungspotenzials keine Abschwächung der Aussagekraft vorgenommen. Da die Axitinib-Gruppe (aufgrund in der Studie definierter Abbruchregeln) eine um ca. 23 Tage längere Behandlungszeit als die Sorafenib-Gruppe aufweist bedeutet dies für die unerwünschten Ereignisse, dass in der Axitinib-Gruppe aufgrund der längeren

Behandlungszeit mehr UEs, SUEs sowie Abbrüche aufgrund eines UEs auftreten können als in der Sorafenib-Gruppe. Treten in dieser Situation also weniger unerwünschte Ereignisse in der Axitinib-Gruppe als in der Sorafenib-Gruppe auf, könnte der Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib tatsächlich noch größer sein. Somit ist davon auszugehen, dass es sich im Falle eines Vorteils für Axitinib um einen konservativen Schätzer handelt, d. h. der Schätzer den wahren Effekt eventuell unterschätzt. Im Falle eines Vorteils von Sorafenib, d. h. wenn in der Sorafenib-Gruppe weniger unerwünschte Ereignisse als in der Axitinib-Gruppe beobachtet werden, könnte der Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib tatsächlich kleiner sein, wenn die Sorafenib-Gruppe genauso lange beobachtet worden wäre wie die Axitinib-Gruppe. Das heißt, ein Effekt würde dann eher überschätzt werden. Im Falle eines Vorteils von Sorafenib führte das hohe Verzerrungspotenzial daher zu einer Herabstufung der Wahrscheinlichkeit (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die Zytokin-Population.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für die Bewertung des Gesamtüberlebens wurde aufgrund der längeren Beobachtungsdauer primär die Auswertung zum 2. Datenschnitt (01.11.2011) herangezogen. Das Gesamtüberleben unterschied sich für die Zytokin-Population nicht statistisch signifikant zwischen Axitinib und Sorafenib. Die Ergebnisse der Auswertung zum 1. Datenschnitt (31.08.2010) widersprechen diesem Ergebnis nicht. Ein Zusatznutzen von Axitinib für diesen Endpunkt ist nicht belegt. Diese Einschätzung weicht insofern vom pU ab, als er die Aussage nicht auf die Zytokin-Population einschränkt, sondern für die gesamte Studienpopulation vornimmt.

Im weiteren Verlauf der Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Dies hat zur Folge, dass Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben auf Basis der Subgruppen erfolgen. Die Subgruppenanalysen sowie die dazugehörige Ergebnisinterpretation und Beleglage befinden sich im Detail am Ende dieses Abschnitts. Zusammenfassend ist weder für Männer noch für Frauen ein Zusatznutzen von Axitinib für das Gesamtüberleben belegt.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik (FKSI-DRS)***

Die Anteile der Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 3 Punkte auf dem FKSI-DRS unterschieden sich zwischen Axitinib und Sorafenib nicht statistisch signifikant (Datenschnitt 31.08.2010). Ein Zusatznutzen von Axitinib für diesen Endpunkt ist nicht belegt. Diese Aussage weicht dahingehend von der Bewertung des pU ab, dass der FKSI-DRS nicht für die Symptomatik betrachtet wurde.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***FKSI-15***

Die Anteile der Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 5 Punkte auf dem FKSI-15 unterschieden sich zwischen Axitinib und Sorafenib nicht statistisch signifikant (Datenschnitt 31.08.2010). Ein Zusatznutzen von Axitinib für diesen Endpunkt ist nicht belegt. Diese Einschätzung weicht insofern vom pU ab, als er die Aussage nicht auf die Zytokin-Population einschränkt.

### ***EQ-5D***

Es lagen keine Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D für die Zytokin-Population vor. Ein Zusatznutzen von Axitinib für diesen Endpunkt ist nicht belegt. Diese Einschätzung weicht von der Bewertung des pU ab, der den EQ-5D im Dossier nicht betrachtete (siehe hierzu auch Abschnitt 2.7.2.4.3).

Insgesamt ist für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Zusatznutzen von Axitinib nicht belegt. Diese Einschätzung weicht nicht vom pU ab.

## **Nebenwirkungen**

Die Auswertungen der unerwünschten Ereignisse erfolgten zum Datenschnitt vom 31.08.2010.

Die Auswertung der Gesamtrate der UEs zeigt, dass bei fast allen Patienten im Lauf der Studie ein UE beobachtet wurde. Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE 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. Die Einschätzung zur Operationalisierung Zeit bis zum ersten Auftreten eines UEs weicht von der des pU ab, der hier einen statistisch signifikanten Effekt und damit einen geringeren Schaden von Axitinib abgeleitet hat.

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), eines SUEs 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. Diese Einschätzungen weichen für die SUEs und Therapieabbrüche wegen eines UEs von der des pU ab, da er diese Ereignisse für die Zytokin-Population in Modul 4 nicht heranzieht.

Für die nachfolgend genannten relevanten Endpunkte lagen keine Ergebnisse für Zytokin-Population vor: venöse Embolie- und Thromboseereignisse, arterielle Embolie- und Thromboseereignisse, Blutungen, PRES und gastrointestinale Perforation. Daher ist jeweils

ein größerer oder geringerer Schaden von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib für diese Endpunkte nicht belegt.

Eine Betrachtung der häufigen schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) war nicht möglich, da eine entsprechende Auswertung für die Zytokin-Population im Dossier nicht enthalten war. Ebenfalls nicht enthalten waren die häufigsten Ereignisse unter allen UEs in der Zytokin-Population. Zur weiteren Beschreibung der Art der aufgetretenen UEs stand ausschließlich eine Auswahl der häufigsten UEs in der Gesamtpopulation zur Verfügung (aufgetreten bei mehr als 20 % der Patienten). Für diese UEs lag jedoch die Auswertung der UEs für die Zytokin-Population vor. Diese Daten werden in Tabelle 12 gezeigt. Diese Datenlage führt zu einer erhöhten Unsicherheit bezüglich der UEs. Es ist unklar, ob die häufigsten Ereignisse in der Gesamtpopulation der Studie auch die häufigsten Ereignisse in der Zytokin-Population waren. Darüber hinaus kann wegen der fehlenden Auswertung der häufigen schweren UEs in der Zytokin-Population der Schweregrad der relevanten UEs nicht abgeschätzt werden. Generell ist eine Auswertung der UEs nach CTCAE-Schweregraden in der Zytokin-Population nicht nur aus medizinischen Gründen sinnvoll. Auch für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden Informationen zu den Schweregraden herangezogen.

Die Ergebnisse aus dem Cox-Proportional-Hazards Modell zu einzelnen UEs zeigen jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Axitinib bei Alopezie, Ausschlag und dem Hand-Fuß-Syndrom und einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Sorafenib bei Dysphonie, Fatigue und Übelkeit. Insbesondere das Hand-Fuß-Syndrom kann potenziell ein sehr belastendes Ereignis für Patienten sein. So wäre gerade hier eine Schweregrad-Einteilung für die Zytokin-Population gemäß CTCAE (siehe oben) relevant. Aus den Daten für die gesamte Studienpopulation geht hervor, dass die Mehrzahl der Einzelereignisse CTCAE-Grad 1 und 2 waren. Gleichzeitig war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gerade bei den Grad-3-Ereignissen besonders groß (5 % vs. 16 %). Ob dies auf die Zytokin-Population übertragbar ist, bleibt unklar.

Insgesamt bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte für die Zytokin-Population auch für schwere Ereignisse gelten. Daher gehen die Ergebnisse auf Grundlage der vorliegenden Informationen als nicht schwere Ereignisse in die Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens ein.

Insgesamt sind die Ergebnisse zu den unerwünschten Ergebnissen mit mehreren Unsicherheiten behaftet (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Für die Zytokin-Population wurden keine Analysen zu einzelnen schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) geliefert, sondern ausschließlich für die gesamte Studienpopulation.
- Die Auswertung häufiger UEs für die Zytokin-Population bezieht sich auf solche Ereignisse, die in der Gesamt-Studienpopulation häufig aufgetreten sind (> 20 %). Es bleibt unklar, ob diese UEs auch die häufigsten UEs in der Zytokin-Population waren. Es besteht daher die Möglichkeit, dass relevante Unterschiede zwischen den Gruppen in

anderen Nebenwirkungen nicht identifiziert wurden. Diese Unsicherheit kann auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten nicht aufgelöst werden. Zudem bleibt die Schweregrad-Einteilung für die in Tabelle 12 dargestellten Ereignisse in der Zytokin-Population unbekannt. (Es ist darauf hinzuweisen, dass für die Nutzenbewertung Daten zur Zytokin-Population zu venösen und arteriellen Embolie- und Thromboseereignissen, Blutungen, PRES und gastrointestinaler Perforation sowie zu schweren UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ] für Einzelereignisse bevorzugt herangezogen worden wären.)

- Die mittlere Behandlungszeit in der Zytokin-Population (Datenschnitt zum 31.08.2010) war für die Axitinib-Gruppe ca. 23 Tage länger als für die Sorafenib-Gruppe. Kaplan-Meier-Kurven wären für die (wesentlichen) UEs wünschenswert gewesen, um die Effekte besser interpretieren zu können. Es ist davon auszugehen, dass die im Mittel längere Behandlungszeit der Axitinib-Gruppe sich zuungunsten von Axitinib auswirkt. Dies bedeutet, dass in der Axitinib-Gruppe aufgrund der längeren Behandlungszeit mehr UEs, SUEs sowie Abbrüche aufgrund eines UEs auftreten können als in der Sorafenib-Gruppe. Treten in dieser Situation also weniger unerwünschte Ereignisse in der Axitinib-Gruppe als in der Sorafenib-Gruppe auf, könnte der Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib noch größer sein. Somit ist also davon auszugehen, dass es sich im Falle eines Vorteils für Axitinib um einen konservativen Schätzer handelt, d. h. der Schätzer den wahren Effekt eventuell unterschätzt. Im Falle eines Vorteils von Sorafenib, d. h. wenn in der Sorafenib-Gruppe weniger unerwünschte Ereignisse als in der Axitinib-Gruppe beobachtet werden, könnte der Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib tatsächlich kleiner sein, wenn die Sorafenib-Gruppe genauso lange beobachtet worden wäre wie die Axitinib-Gruppe. Das heißt, der Schätzer würde eventuell den wahren Effekt überschätzen.

Das hohe Verzerrungspotenzial aus Endpunktebene hätte zu einer Herabstufung von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib für Alopezie, Ausschlag und Hand-Fuß-Syndrom geführt. Aufgrund der oben beschriebenen Richtung einer möglichen Verzerrung innerhalb der Auswertung der einzelnen Endpunkte würde das hohe Verzerrungspotenzial jedoch zunächst nicht zu einer Abschwächung der Aussagekraft und damit jeweils zu einem Hinweise auf einen geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib für Alopezie, Ausschlag und Hand-Fuß-Syndrom führen. 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. Aufgrund dieser Unsicherheit wird der Hinweis abschließend doch 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. Für das Ereignis Dysphonie ergibt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene der Einschätzung, dass der Effekt eher überschätzt wird, und der Unsicherheit in den vorgelegten Auswertungen ebenfalls 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 (siehe auch Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 [16]).

### Relevante Subgruppen

Die Ergebnisse der AXIS-Studie wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation durch die Merkmale Alter ( $</\geq 65$  Jahre, prospektiv festgelegt) und Geschlecht untersucht, um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen aufzudecken. Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ( $p \leq 0,05$ ). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte. Aus dem Dossier lagen keine Interaktionstests vor, sodass diese für die vorliegende Nutzenbewertung selbst berechnet wurden.

Für das Alter ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation ( $p \geq 0,2$ ). Hingegen ergab sich für das Geschlecht ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Interaktionstest:  $p = 0,087$ ), was eine separate Betrachtung der Resultate bei Frauen und Männern notwendig machte. Tabelle 13 und Abbildung 1 zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Merkmal Geschlecht.

Tabelle 13: Subgruppen: Endpunkt Gesamtüberleben<sup>a</sup> – AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib, Zytokin-Population

Merkmal Subgruppe	Axitinib		Sorafenib		Axitinib vs. Sorafenib	
	N	25 %-Quantil Überlebenszeit [95 %-KI] <sup>b</sup> [Monat]	N	25 %-Quantil Überlebenszeit [95 %-KI] <sup>b</sup> [Monat]	HR [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	Inter- aktionstest p-Wert <sup>d</sup>
Geschlecht						
Frauen	31	21 [14,1; 29,4]	38	12,7 [4,1; 20,5]	0,481 [0,227; 1,017] 0,056	
Männer	95	13,8 [9,2; 22,5]	87	14,2 [11,7; 20,1]	1,032 [0,658; 1,619] 0,891	0,087

a: Datenschnitt 01.11.2011  
b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. dass zugehörige Konfidenzintervall konnten nicht geschätzt werden, da zum Auswertzeitpunkt nicht 50 %, sondern 40,5 % (Axitinib) bzw. 45,6 % (Sorafenib) der Patienten verstorben waren. Das 25 %-Quantil gibt die Zeit an, zu der die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses bei 25 % liegt.  
c: eigene Berechnung, p-Wert zur Cox-Regression mittels der Wald-Statistik  
d: Eigene Berechnung, Cochran's Q-Test.  
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Axitinib vs. Sorafenib

Gesamtüberleben, Interaktion: Geschlecht

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

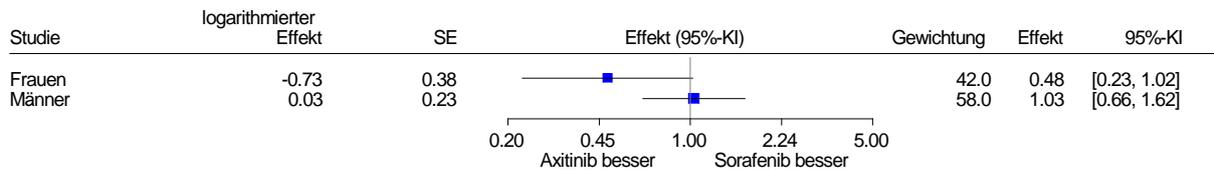


Abbildung 1: Gesamtüberleben, Subgruppen nach Geschlecht, Axitinib vs. Sorafenib

Sowohl für Männer als auch für Frauen liegt jeweils ein nicht statistisch signifikanter Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib vor. Weder für Männer noch für Frauen ist somit ein Zusatznutzen von Axitinib im Gesamtüberleben belegt. Der pU hat die Subgruppen nicht getrennt voneinander betrachtet (siehe auch 2.7.2.4.3).

Bei getrennter Betrachtung von Männern und Frauen fällt auf, dass trotz des Fehlens einer statistischen Signifikanz das HR bei Frauen numerisch auf einen Vorteil von Axitinib gegenüber Sorafenib hindeutet. Das HR bei Männern hingegen deutet nicht auf einen solchen Vorteil durch eine der beiden Interventionen hin.

Für die Nutzenbewertung wären Subgruppenanalysen für die Merkmale Alter und Geschlecht für weitere patientenrelevante Endpunkte sowie die Merkmale Schweregrad und Ethnie für alle patientenrelevanten Endpunkte relevant gewesen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

## 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patienten, die mit einem Zytokin vorbehandelt waren, auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [16].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab für Axitinib gegenüber Sorafenib bei Patienten mit fortgeschrittenem metastasierten Nierenzellkarzinom nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin einen Anhaltspunkt auf einen geringeren Schaden bezüglich Alopezie, Ausschlag und Hand-Fuß-Syndrom sowie einen Anhaltspunkt für einen größeren

Schaden bezüglich Dysphonie. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Axitinib vs. Sorafenib – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Zytokin-Population

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>a</sup> / Ereignisanteil Axitinib vs. Sorafenib <sup>b</sup> / p-Wert / Wahrscheinlichkeit <sup>c</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>d</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	<i>Datenschnitt 31.08.2010</i> HR 0,744 [0,423; 1,307] 25 %-Quantil Überlebenszeit [95 %-KI] (Monate) 15,9 [11,6; k. S.] vs. 12,2 [10,7; k. S.] p = 0,304 <sup>e</sup> <i>Datenschnitt 01.11.2011</i> HR 0,813 [0,555; 1,191] 25 %-Quantil Überlebenszeit [95 %-KI] (Monate) 15,9 [13,1; 22,5] vs. 13,8 [11,7; 18,0] p = 0,288 <sup>e</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (FKSI-DRS), Response	HR 0,933 [0,645; 1,351] 46,0 % vs. 44,0 % p = 0,713 <sup>e</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FKSI-15, Response	HR 0,858 [0,593; 1,241] 44,4 % vs. 45,6 % p = 0,416 <sup>e</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D	keine Analysen für die Zytokin-Population vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
Zeit bis zum ersten Auftreten eines UEs	nicht interpretierbar Median: 11 [8; 15] vs. 7 [5; 8] Tage	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Zeit bis zum ersten Auftreten von Alopezie	HR 0,102 [0,043; 0,240] Keine Schätzer 4,8 % vs. 35,8 % p < 0,001 <sup>e</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> ≤ 0,80 geringerer Schaden von Axitinib, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum ersten Auftreten von vermindertem Appetit	HR 1,310 [0,760; 2,255] Keine Schätzer 23,8 % vs. 18,7 % p = 0,330 <sup>e</sup>	geringerer / größerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Axitinib vs. Sorafenib – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Zytokin-Population (Fortsetzung)

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>a</sup> / Ereignisanteil Axitinib vs. Sorafenib <sup>b</sup> / p-Wert / Wahrscheinlichkeit <sup>c</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>d</sup>
Zeit bis zum ersten Auftreten von Ausschlag	HR 0,396 [0,223; 0,706] Keine Schätzer 13,5 % vs. 29,3 % p = 0,002 <sup>e</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> ≤ 0,80 geringerer Schaden von Axitinib, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum ersten Auftreten von Diarrhoe	HR 0,954 [0,664; 1,369] Median: 227 [141; 469] vs. 328 [134; k. S.] Tage 49,2 % vs. 45,5 % p = 0,799 <sup>e</sup>	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Zeit bis zum ersten Auftreten von Dysphonie	HR 2,643 [1,454; 4,807] HR 0,378 [0,208; 0,688] <sup>f</sup> Keine Schätzer 30,2 % vs. 12,2 % p = 0,001 <sup>e</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> ≤ 0,80 größerer Schaden von Axitinib, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum ersten Auftreten von Fatigue	HR 1,624 [1,024; 2,573] HR 0,616 [0,389; 0,977] <sup>f</sup> Keine Schätzer 36,5 % vs. 24,4 % p = 0,039 <sup>e</sup>	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> > 0,90 geringerer Schaden nicht belegt <sup>g</sup>
Zeit bis zum ersten Auftreten von Hand-Fuß-Syndrom	HR 0,350 [0,235; 0,522] Median: k. S. vs. 45,0 [21; 361] Tage 29,4 % vs. 57,7 % p < 0,001 <sup>e</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> ≤ 0,80 geringerer Schaden von Axitinib, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypertonie	HR 1,171 [0,808; 1,698] Median: 371 [59; k. S.] Tage vs. k. S. 47,6 % vs. 42,3 % p = 0,405 <sup>e</sup>	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Zeit bis zum ersten Auftreten von Übelkeit	HR 1,963 [1,029; 3,743] HR 0,509 [0,267; 0,972] <sup>f</sup> Keine Schätzer 21,4 % vs. 11,4 % p = 0,041 <sup>e</sup>	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> > 0,90 geringerer Schaden nicht belegt <sup>g</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Axitinib vs. Sorafenib – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Zytokin-Population (Fortsetzung)

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>a</sup> / Ereignisanteil Axitinib vs. Sorafenib <sup>b</sup> / p-Wert / Wahrscheinlichkeit <sup>c</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>d</sup>
Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	HR 0,750 [0,548; 1,026] Median: 166 [96; 254] vs. 84 [32; 155] Tage 58,7 % vs. 67,5 % p = 0,072 <sup>e</sup>	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUEs	HR 0,790 [0,472; 1,324] Keine Schätzer 21,4 % vs. 25,2 % p = 0,370 <sup>e</sup>	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen UE	HR 0,715 [0,266; 1,922] Keine Schätzer 5,6 % vs. 7,3 % p = 0,506 <sup>e</sup>	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Venöse Embolie- und Thromboseereignisse	Keine Ergebnisse verfügbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse	Keine Ergebnisse verfügbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Blutungen	Keine Ergebnisse verfügbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	Keine Ergebnisse verfügbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Perforation	Keine Ergebnisse verfügbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

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.

b: sofern nicht anders vermerkt

c: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

d: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>).

e: eigene Berechnung, p-Wert zur Cox-Regression mittels der Wald-Statistik.

f: Ereignisanteil Sorafenib versus Axitinib (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen).

g: da obere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb der genannten Schwelle von 0,90 liegt

EQ-5D: EuroQol-5D, FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index, FKSI-DRS: FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall, k. S.: kein Schätzer, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschtes Ereignis

## 2.5.2 Gesamtaussage zum 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.

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Axitinib für Patienten mit fortgeschrittenem metastasierten Nierenzellkarzinom nach Versagen **einer vorangegangenen Therapie mit einem Zytokin** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib, Zytokin-Population

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <sup>a</sup> : Alopezie)	Anhaltspunkt für größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <sup>a</sup> : Dysphonie)
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Ausschlag)	
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <sup>a</sup> : Hand-Fuß-Syndrom <sup>a</sup> )	
<p>a: Es lagen keine Auswertungen zur Einteilung von Schweregraden der Einzelereignisse in der Zytokin-Population vor. Da die Schweregrade der Ereignisse in der Zytokin-Population unklar bleiben, sind die unerwünschten Einzelereignisse der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Insbesondere das Hand-Fuß-Syndrom kann potenziell ein sehr belastendes Ereignis für Patienten sein. Für eine adäquate Beschreibung der UE und die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist deshalb die Auswertung der Schweregrade relevant.</p>	

In der Gesamtschau verbleiben 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 ebenfalls mit der Wahrscheinlichkeit eines „Anhaltspunkts“ und dem Ausmaß „beträchtlich“ vor.

In der vorliegenden Situation soll ein Zusatznutzen allein aus einer Verringerung von Nebenwirkungen abgeleitet werden. Dabei sollten immer auch die Ergebnisse der Nutzenparameter betrachtet werden und es sollte mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden können, dass die zu bewertende Intervention im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Nutzenparameter ungünstig beeinflusst. Aus der vorliegenden Bewertung gibt es keine Anzeichen dafür, dass Axitinib in der Zytokin-Population für die

Endpunkte Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik hinsichtlich der Zytokin-Population bedeutsam schlechtere Ergebnisse erzielt als Sorafenib.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem metastasierten Nierenzellkarzinom, die in der Erstlinientherapie ein Zytokin erhalten haben, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib.

Wie in Abschnitt 2.3 beschrieben, lagen für die Teilpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem metastasierten Nierenzellkarzinom nach Versagen einer **vorangegangenen Therapie mit Sunitinib** 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.

### 2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Anwendungssituationen von Axitinib ergibt sich im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick (siehe Tabelle 16) über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Tabelle 16: Axitinib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungssituation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangehender Therapie mit Sunitinib („Sunitinib-Population“)	Everolimus	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung des fortgeschrittenen 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.		

Die Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beanspruchte für die zulassungskonformen Populationen den folgenden Zusatznutzen (siehe auch Abschnitt 2.7.2.8.2):

- Für die Sunitinib-Population beanspruchte er einen Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- Für die Zytokin-Population beanspruchte er einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

*Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

### AXIS

Pfizer. Axitinib (AG-013736) as second line therapy for metastatic renal cell cancer: AXIS trial [online]. In: EU Clinical Trials Register [Zugriff: 20.11.2012]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number%3A2008-001451-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2008-001451-21).

Pfizer. Axitinib (AG-013736) as second line therapy for metastatic renal cell cancer: AXIS trial; study A4061032; final statistical analysis plan (SAP); version 1.2 [unveröffentlicht]. 2009.

Pfizer. Axitinib (AG-013736) as second line therapy for metastatic renal cell cancer: AXIS trial; study A4061032; final full clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Pfizer. Axitinib (AG-013736) as second line therapy for metastatic renal cell cancer: AXIS trial; study A4061032; clinical study report erratum [unveröffentlicht]. 2011.

Pfizer. Axitinib (AG-013736) for the treatment of advanced renal cell carcinoma: summary of clinical safety [unveröffentlicht]. 2011.

Pfizer. Axitinib (AG 013736) as second line therapy for metastatic renal cell cancer: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 16.07.2012 [Zugriff: 08.09.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00678392>.

Pfizer Pharma. Axtinib (Inlyta): ergänzende Analysen zum Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V [unveröffentlicht]. 2012.

Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011; 378(9807): 1931-1939.

UBC Axitinib Modeling Team. Simulated treatment comparison: axitinib vs. everolimus and best supportive care; project number M2-9442 [unveröffentlicht]. 2012.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Für die Nutzenbewertung von Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms benennt der pU 3 Patientenpopulationen, wobei er einer dieser Populationen 2 unterschiedliche Vergleichstherapien zuordnet. Zur Beantwortung der Fragestellung unterscheidet der pU die Populationen nach folgenden vorangegangenen Therapien, denen Vergleichstherapien zugeordnet werden: Sunitinib, ein Zytokin oder entweder Sunitinib *oder* ein Zytokin. Tabelle 17 zeigt eine Übersicht, die die (Teil-)Populationen der Fragestellung und die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie des pU der des G-BA gegenüberstellt. Zudem wird die Zulassungsbestimmung der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie und deren Übereinstimmung mit den entsprechenden Teilfragestellungen beschrieben.

Tabelle 17: Übersicht zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier und gemäß Festlegung des G-BA

	<b>(Teil-)Population im Dossier</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA</b>	<b>Übereinstimmung mit Zulassung</b>
1.	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von <i>vorangehender Therapie mit Sunitinib</i>	Everolimus	Everolimus	Erfüllt Everolimus ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt, zugelassen. [17] Sunitinib ist eine gegen VEGF gerichtete Therapie.
2.		Sorafenib	Keine Übereinstimmung mit dem G-BA	Nicht erfüllt Sorafenib ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind, zugelassen[18]. Sunitinib hingegen ist eine gegen VEGF gerichtete Therapie.
3.	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von <i>vorangehender Therapie mit einem Zytokin</i>	Sorafenib	Sorafenib	Erfüllt Sorafenib ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind, zugelassen [18]. Interleukin-2 und Alpha-Interferone sind Zytokine.
4.	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von <i>vorangehender Therapie mit einem Zytokin oder Sunitinib</i> (unabhängig von Vortherapie)	Sorafenib	Keine Übereinstimmung mit dem G-BA, der für diese Population keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat	Nicht erfüllt Siehe oben zu 2.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, pU: pharmazeutischer Unternehmer, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor				

Aus dieser Übersicht geht hervor, dass der G-BA abhängig von der Vorbehandlung der Patienten 2 Wirkstoffe gemäß dem Zulassungsstatus dieser Therapiemöglichkeiten als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert hat (Everolimus nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib, Sorafenib nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin). Der pU beschreibt im Dossier hingegen 4 Teilfragestellungen. Der pU benennt daher 2 Teilfragestellungen, die über die Festlegung des G-BA hinausgehen. Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab.

Der pU begründet seine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der daraus folgenden Teilfragestellungen folgendermaßen:

- Die Zulassung von Axitinib umfasse die Behandlung erwachsener Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie *mit Sunitinib oder einem Zytokin*; dies stelle somit die Zielpopulation dar,
- Basis der Zulassung war die AXIS-Studie; für diese Studie wurde Sorafenib auf Basis verschiedener Leitlinien sowie retrospektiver und prospektiver einarmiger Studien, die den Erfolg der Therapiesequenz Sunitinib-Sorafenib gezeigt hätten im Jahr 2007 als Komparator ausgewählt.
- Everolimus war in der AXIS-Studie kein Komparator (Grund: in 2007 noch nicht in Europa zugelassen), was gegen die Wahl von Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie spreche.
- Die Zulassungsstudie von Everolimus (RECORD-1) unterscheide sich maßgeblich von der AXIS-Studie im Studiendesign und Studienpopulation; daher sei auch kein indirekter Vergleich für diese Fragestellung durchführbar (zur Einschätzung der Methodik zu indirekten Vergleichen [siehe Abschnitt 2.7.2.2]).

Die Festlegung des G-BA ist im Gegensatz zur Festlegung des pU im Dossier in Übereinstimmung mit der deutschen Zulassung von Everolimus und Sorafenib. Der Begründung des pU, weitere Patientenpopulationen und Vergleichstherapien auf Basis des Zulassungsverfahrens und der in der Zulassungsstudie gewählten Vergleiche zu definieren wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht gefolgt. Der Grund hierfür ist, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß gesetzlich definierten Kriterien festgelegt wird. Sie ergibt sich daher nicht zwingend aus den in Studien verwendeten Komparatoren. Auch ist die Begründung für die Abweichung des pU nicht nachvollziehbar, dass keine geeigneten Studien für einen validen adjustierten indirekten Vergleich vorliegen, um eine nach gesetzlichen Kriterien festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie abzulehnen. Darüber hinaus sind die zusätzlich vom pU vorgeschlagenen Konstellationen von Patientenpopulationen und zweckmäßiger Vergleichstherapie nicht anwendbar, da die vom pU vorgeschlagenen Vergleichstherapien in dieser Konstellation keine Zulassung haben (siehe auch Tabelle 17). Die Bewertung innerhalb der Zulassung ist aber eine wesentliche Anforderung an die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Dossierbewertung von Axitinib folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Dossierbewertung werden folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen:
  - Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib (nachfolgend als Sunitinib-Population bezeichnet): Everolimus.
  - Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin (nachfolgend als Zytokin-Population bezeichnet): Sorafenib.

## **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)**

### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU erweitert im Einschlusskriterium zur Population die Formulierung der Zulassung „Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom“ um „metastasiert“. In den Fachinformationen zu Axitinib [3], Sorafenib [18] und Everolimus [17] wird jeweils die Zulassung zur Behandlung des „fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms“ genannt. Für die Nutzenbewertung von Axitinib gemäß seinem zugelassenen Anwendungsgebiet gilt es zu prüfen, ob das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom zwingend metastasiert ist oder ob auch Patienten mit Nierenzellkarzinom ohne Metastasierung als fortgeschritten gelten und somit eine Behandlung mit Axitinib erhalten können.

Aus klinischer Sicht können auch Nierenzellkarzinome, die nicht metastasiert sind aber dennoch z. B. nicht resezierbar sind, als fortgeschritten eingestuft werden. Hierzu gibt der pU selbst an anderer Stelle im Dossier an, dass laut der Union-for-International-Cancer-Control(UICC)-Einteilung das fortgeschrittene Nierenkarzinom weitestgehend dem Stadium IV entspricht und sich auf Patienten mit Metastasen oder einem nicht resezierbaren Primärtumor bezieht (siehe Modul 1, Abschnitt 1.6). Auch finden Leitlinien [19,20] bei Patienten mit sowohl „lokal fortgeschrittenen“ als auch „metastasierten“ Nierenzellkarzinomen Anwendung. Insgesamt sind beide Gruppen durch das zugelassene Anwendungsgebiet von Axitinib abgedeckt und Gegenstand dieser Nutzenbewertung.

Für die jeweiligen Komparatoren Everolimus und Sorafenib spezifiziert der pU in den Einschlusskriterien zudem nicht die Art der Vorbehandlungen. Dies gilt sowohl für direkte Vergleichsstudien als auch für die Studien zur Durchführung von indirekten Vergleichen, für die der pU die Fragestellung und Einschlusskriterien getrennt darstellt. Jedoch ist laut

Zulassungsstatus und damit für die Fragestellung die zweckmäßige Vergleichstherapie durch die Vorbehandlung bedingt.

Im Rahmen der Identifizierung der Studienlage von Vergleichsstudien zu Axitinib vs. relevante Komparatoren fehlt ferner die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus bei Sunitinib-vorbehandelten Patienten (siehe Modul 4, Abschnitt 4.2.2). Diese Beschränkung der Recherche nach direkt vergleichenden Studien auf Axitinib vs. Sorafenib findet sich in den Angaben zu mehreren relevanten Einschlusskriterien (Komparator, Studientyp). Dieses Vorgehen scheint damit verknüpft zu sein, dass der pU antizipiert, dass keine direkt vergleichenden Studien von Axitinib und Everolimus vorliegen.

Das Institut folgt dieser Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht. Abweichend von dem Vorgehen des pU im Dossier und in Übereinstimmung mit der für die Nutzenbewertung herangezogene zweckmäßige Vergleichstherapie wird Axitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer Vorbehandlung mit einem Zytokin mit Sorafenib und bei einer Vorbehandlung mit Sunitinib mit Everolimus verglichen (siehe Abschnitt 2.7.1).

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte werden solche genannt, die aus Sicht des pU patientenrelevant sind. Für mehrere dort genannte Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Dossierbewertung wird unter der in Abschnitt 2.2 beschriebenen Fragestellung bearbeitet.
- Die Kriterien für den Studieneinschluss berücksichtigen die in Abschnitt 2.2 beschriebene Fragestellung (Patientenpopulation: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer Vorbehandlung mit einem Zytokin oder Everolimus; Intervention: Axitinib; Komparator: nach Vorbehandlung mit einem Zytokin: Sorafenib, nach Vorbehandlung mit Sunitinib: Everolimus; Endpunkt: patientenrelevante Endpunkte; Studientyp: RCT; Studiendauer: keine Einschränkung). Weitere Details zur fehlenden Benennung des Komparators Everolimus sind im Abschnitt 2.7.2.3 beschrieben.
- Die Dossierbewertung von Axitinib wurde gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin unter Berücksichtigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.
- Überprüfung von Endpunkten, die der pU als patientenrelevant einschätzt, deren Patientenrelevanz sich aber nicht unmittelbar ergibt (siehe Abschnitte 2.7.2.2, 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4).

### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

#### **Verzerrungsaspekte**

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Dieser Methodik wird gefolgt.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

#### **Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte**

Die Angaben des pU zu Studiendesign, Patientencharakteristika und Endpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Der Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.1 ist unzureichend. Dort findet sich lediglich ein Verweis auf Anhang F des Moduls 4 „Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT“. Insgesamt kann den vorliegenden Angaben zu Design und Methodik der eingeschlossenen Studien jedoch gefolgt werden.

Die Methodik zur Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2) ist hinsichtlich der Darstellung der Patientencharakteristika umfassend und nachvollziehbar.

Im Rahmen der Darstellung der betrachteten Endpunkte beschreibt der pU umfassend, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Es werden alle Endpunkte aufgeführt, die der pU auch in Modul 4, Abschnitt 4.2.1, nennt.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrate (ORR) schätzt der pU als patientenrelevant ein. Er begründet sein Vorgehen damit, dass PFS und ORR zu positiven Auswirkungen auf andere patientenrelevante Endpunkte führten. Die Prüfung der Angaben zu den Endpunkten wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 beschrieben.

Zur Erhebung der Lebensqualität nennt der pU das Messinstrument FKSI in den Versionen FKSI-15 und FKSI-DRS. Der pU legt Literatur vor, die Angaben zur Validität von FKSI-15 und FKSI-DRS sowie der jeweils genannten Minimal Important Differences (MID) enthält [21,22]. Der pU weist daraufhin, dass auch der EQ-5D in der AXIS-Studie erhoben wurde, verzichtet allerdings auf die Darstellung der Ergebnisse, da diese konsistent zu den

Ergebnissen aus dem FKSI-15 seien. Dem Vorgehen, die EQ-5D-Ergebnisse nicht darzustellen, kann nicht gefolgt werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben gibt es Auswertungen zu verschiedenen Datenschnitten (31.08.2010 oder 01.11.2011). Der pU zieht für seine Bewertung den Datenschnitt zum 01.11.2011 heran. Es ergibt sich nicht unmittelbar, welcher Datenschnitt für die Nutzenbewertung relevant ist (siehe Abschnitte 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.3).

Operationalisierungen werden für die dargestellten Endpunkte vom pU an dieser Stelle nur vereinzelt genannt, z. B. dass zur Untersuchung von UEs Inzidenzdichteverhältnisse herangezogen wurden. Hierzu finden sich zu allen Endpunkten mehr Informationen im Ergebnisteil des Moduls 4 (Abschnitt 4.3).

Abgesehen vom EQ-5D sind in Modul 4 alle patientenrelevanten Endpunkte aus dem Studienbericht aufgeführt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Überprüfung der Validität einiger Endpunkte bzw. Messinstrumente und nur vereinzelt genannter Operationalisierungen im Rahmen der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Weitere Konsequenzen sind in genanntem Abschnitt genannt.
- Die Konsequenz zum Umgang mit dem EQ-5D wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 beschrieben.

### **Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

#### **Meta-Analysen**

Da in Modul 4 nur 1 relevante Studie identifiziert (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.7.2.3.2) und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

#### **Sensitivitätsanalysen**

Der pU gibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.4 an, dass keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden konnten, da im Dossier nur eine relevante Studie identifiziert wurde. Diese Begründung ist unpassend, da auch bei einer einzelnen Studie Sensitivitätsanalysen angezeigt sein können und die Notwendigkeit für solche Analysen unabhängig von der Anzahl der vorliegenden Studien einzuschätzen ist.

Zudem ist diese Aussage des pU widersprüchlich. Der pU beschreibt an anderer Stelle im Dossier a priori geplante Sensitivitätsanalysen zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials

für den aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkt PFS (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1). Die Ergebnisse dieser Analysen werden im Dossier allerdings nicht dargestellt.

Im Kontext der vorliegenden Bewertung wird aus den Angaben zu Sensitivitätsanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten keine Konsequenz gezogen.

### **Subgruppen / Effektmodifikatoren**

Der pU gibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.5, an, dass keine studienübergreifenden Subgruppenanalysen durchgeführt werden konnten, da im Dossier nur eine relevante Studie identifiziert wurde. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Allerdings war die Untersuchung von Effektmodifikatoren innerhalb der relevanten Studie möglich, welche vom pU auch durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Darüber hinaus enthält Modul 4, Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Subgruppen und anderen Effektmodifikatoren eingesetzt wurde.

Der pU gibt für die Gesamtpopulation der AXIS-Studie den Faktor Erstlinientherapie als Subgruppenmerkmal für alle dargestellten Endpunkte an. Dem wird nicht gefolgt, da die mit Zytokin und Sunitinib vorbehandelten Populationen der Vorgabe zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entsprechen und daher getrennt bewertet werden. Aus den vom pU gelieferten Daten geht eine mögliche Interaktion für den Endpunkt Gesamtüberleben bezüglich aller Vorbehandlungen in der AXIS-Studie hervor, was die getrennte Bewertung der Teilpopulationen unterstreicht.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS werden Subgruppenergebnisse zu den Merkmalen Alter und Geschlecht angegeben. Der Trennwert von 65 Jahren für das Alter der Patienten ist in der Studie präspezifiziert, aber nicht weiter begründet. Gründe für die Beschränkung auf diese beiden Endpunkte finden sich nicht. Auch sind die Angaben des pU zu dargestellten Subgruppenanalysen unvollständig. Der pU beschreibt im Studienbericht [23] alle a priori geplanten Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS. Hierzu finden sich keine Angaben in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.6 von Modul 4. Für eine weitere Beschreibung von potenziellen Effektmodifikatoren siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3.

Ferner wird in Modul 4, Abschnitt 4.3.5.5 keine vollständige Methodik der statistischen Analysen zur Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppe dargestellt, deren Ergebnisse im Abschnitt 2.4 berichtet sind. Der pU rechnet den Q-Test auf Heterogenität nach Cochran. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

### **Indirekter Vergleich**

Da für den Vergleich von Axitinib mit Everolimus für die Sunitinib-Population keine direktvergleichenden Studien vorliegen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2), plante der pU die Durchführung eines indirekten Vergleichs. Hierfür wurden neben der AXIS-Studie, die RECORD-1-Studie (Everolimus vs. Placebo) [7-15] und die TARGET-Studie (Sorafenib vs. Placebo) [4-6] identifiziert. In Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1.3, beschreibt der pU, dass ein

adjustierter indirekter Vergleich von Axitinib mit Everolimus als Zweitlinientherapie nach Erstlinientherapie mit Sunitinib aufgrund der aktuellen Datenlage jedoch nicht durchgeführt werden kann. Er begründet dies damit, dass die Grundvoraussetzung einer ausreichenden Ähnlichkeit der herangezogenen Studien, AXIS, RECORD-1 und TARGET, mit Bezug auf die Erstlinientherapie nicht gegeben ist. So schlossen ausschließlich die AXIS-Studie und die RECORD-1-Studie Patienten mit einer Sunitinib-Vorbehandlung ein. Die TARGET-Studie hingegen schloss explizit Patienten mit einer Sunitinib-Vorbehandlung aus. Daher liegen keine Daten für den Brückenkompator Sorafenib zum Vergleich mit Placebo für die interessierende Sunitinib-Population vor. Der Einschätzung des pUs wird gefolgt, dass aufgrund dieser Datenlage kein valider adjustierter indirekter Vergleich (z. B. nach der Methode von Bucher [24]) durchgeführt werden kann.

Als Alternative zu einem adjustierten indirekten Vergleich stellt der pU in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3 als weitere Untersuchung einen simulierten Therapievergleich (simulated treatment comparison, STC) für die Endpunkte PFS und Gesamtüberleben dar (siehe hierzu Abschnitt 2.7.2.7).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Zytokin- und Sunitinib-Populationen werden abweichend vom pU nicht als Subgruppen, sondern als relevante Populationen für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens betrachtet.
- Die in Modul 4 vorliegenden Subgruppenanalysen (Alter und Geschlecht) bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben werden in dieser Nutzenbewertung berücksichtigt (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3).
- Die nicht ausreichende Darlegung des Umgangs mit Subgruppen bezüglich der verbleibenden Endpunkte, insbesondere die fehlenden Analysen zu Alter und Geschlecht, wird bei der Kommentierung der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).
- Dem pU wird in der Aussage gefolgt, dass auf Basis der vorliegenden Daten keine validen adjustierten indirekten Vergleiche durchführbar sind.
- Die Einschätzung der Methodik und Ergebnisse weiterer Untersuchungen im Dossier wird in Abschnitt 2.7.2.7 des vorliegenden Dokuments beschrieben und die sich ergebenden Konsequenzen für die Nutzenbewertung werden dort genannt.

### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

#### **Studien zu direkten Vergleichen**

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Axitinib war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Ungeachtet dessen hat der pU eine bibliografische Literaturrecherche zu Axitinib durchgeführt, mit der eine Publikation zur in der Studienliste des pU bereits aufgeführten und vom pU eingeschlossenen Studie identifiziert wurde. Auf eine Überprüfung der nicht geforderten bibliografischen Literaturrecherche wurde deshalb verzichtet.

Die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt. Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel. Eine Überprüfung des Studienregisters ClinicalStudyResults.org war nicht möglich, da dieses online nicht mehr zu erreichen ist.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClincialTrials.gov, ICTRP Search Portal und dem Register des pU ([https://www.pfizer.com/research/research\\_clinical\\_trials/find\\_a\\_trial.jsp](https://www.pfizer.com/research/research_clinical_trials/find_a_trial.jsp)) durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Axitinib identifiziert.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

#### **Studien zu indirekten Vergleichen**

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichende Studie zu Axitinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus bzw. Sorafenib vorlag, wurden zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich durch den pU 2 weitere separate Recherchen durchgeführt.

##### ***Everolimus***

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Everolimus wurde vom pU eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich keine Mängel.

Die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (RCT) wurde vom pU durchgeführt. Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel:

Es besteht die Frage, ob die Suchstrategie im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde, da die Indikation lediglich im Titelfeld der „Advanced Search“ gesucht wurde. Eine Wiederholung der Suchanfrage im Feld „Condition“ (922 Treffer) oder

der „Basic Search“ (137 Treffer) ergaben inkonsistente Abweichungen im Vergleich zu den Treffern, die der pU angegeben hat (156 Treffer).

### ***Sorafenib***

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Sorafenib wurde vom pU eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich keine Mängel.

Die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (RCT) wurde vom pU durchgeführt. Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel:

Auch hier ist die Frage, ob die Suchstrategie im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde, da die Indikation lediglich im Titelfeld gesucht wurde. Eine Wiederholung der Suchanfrage im Rahmen der Überprüfung mit der Suche der Indikation im Feld „Condition“ ergab allerdings eine vergleichbare, nachvollziehbare Trefferzahl.

### ***Zusammenfassung und Konsequenzen der Informationsbeschaffung zu indirekten Vergleichen***

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, erfolgte zum einen ein Abgleich mit den Ergebnissen des Cochrane Reviews von Coppin 2011 [25]. Dort wurden Studien in der gleichen Indikation u. a. auch zu Everolimus und Sorafenib eingeschlossen (Suchzeitraum bis Juni 2010).

Zum anderen wurde aufgrund der Trefferinkonsistenzen bei der Suche zu Everolimus im Studienregister ICTRP Search Portal dort eine eigene Suche durch das Institut durchgeführt.

Es wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Everolimus und Sorafenib identifiziert. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

### **Studienliste des pU**

Die Liste der eingeschlossenen Studien ist nachvollziehbar und vollständig.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

#### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der pU schließt insgesamt 3 RCT in seine Bewertung ein. Darunter befinden sich eine direkt vergleichende Studie von Axitinib und Sorafenib (AXIS) und darüber hinaus 2 weitere Studien für einen indirekten Vergleich (TARGET, RECORD-1). Diese beiden Studien vergleichen Sorafenib mit Placebo (TARGET) und Everolimus + best supportive care (BSC) mit Placebo + BSC (RECORD-1).

Neben der AXIS-Studie nennt der pU an dieser Stelle noch eine weitere direkt vergleichende Studie (A4061051), die auch Axitinib mit Sorafenib vergleicht, aber noch nicht abgeschlossen ist bzw. für die noch keine Ergebnisse vorliegen.

Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1 beschrieben antizipiert der pU für direkt vergleichende Studien bereits bei Festlegung der Einschlusskriterien für relevante Studien, dass keine Studien für den direkten Vergleich von Axitinib mit Everolimus vorliegen. Die Überprüfung der Informationsbeschaffung bestätigt diese Angabe des pU (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). Neben dem im Dossier beschriebenen adjustierten indirekten Vergleich präsentiert der pU zur Beantwortung der Fragestellung zur Sunitinib-Population ebenfalls weitere Untersuchungen. Die Bewertung der Methodik und Ergebnisse der weiteren Untersuchungen durch das Institut wird in Abschnitt 2.7.2.7 beschrieben.

Der vom pU im Dossier dargestellte Studienpool wird als vollständig angesehen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Zur Beantwortung der Fragestellung zur Zytokin-Population geht die direkt vergleichende AXIS-Studie in die Bewertung des Zusatznutzens ein.
- Der Einschluss weiterer Studien im Rahmen von weiteren Untersuchungen im Dossier ist Gegenstand der Dossierbewertung und wird in Abschnitt 2.7.2.7 diskutiert.

#### **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **2.7.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben zum Studiendesign sind bis auf die Definition des Zeitpunkts für die geplante Endauswertung im Dossier nachvollziehbar. Die Studie (Nachbeobachtungsphase) ist noch nicht abgeschlossen. Die geplanten finalen Auswertungen für den Studienbericht erfolgten mit Datenschnitt zum 31.08.2010. Diese Analyse war für den primären Endpunkt geplant für den Zeitpunkt, wenn 409 Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung zeigten oder verstorben waren. Die Daten der Lebensqualität und unerwünschten Ereignisse wurden in der AXIS-Studie nach einer Nachbeobachtungsphase von 28 Tagen erhoben. Somit besteht für diese Endpunkte die Beobachtungszeit aus der Dauer der Gabe der Studientherapie (= Behandlungsdauer) plus 28 Tage. Der pU berechnete für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS Zusatzanalysen mit Datenschnitt zu späteren Zeitpunkten, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens erstellt wurden. So beruhen im Dossier die Endpunkte ORR, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs auf dem Datenschnitt zum 31.08.2010. Der Endpunkt Gesamtüberleben beruht jedoch auf dem Datenschnitt vom 01.11.2011 und die Ergebnisse zum PFS auf einem Datenschnitt vom 03.06.2011.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich nicht unmittelbar, welcher Datenschnitt (31.08.2010 oder 01.11.2011) für die Nutzenbewertung relevant ist (siehe auch Abschnitt 2.7.2.2). Zur Relevanz der Endpunkte PFS und ORR siehe Abschnitte 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4.

Die vom pU angegebenen mittleren Behandlungsdauern beziehen sich auf den Datenschnitt vom 31.08.2010. Für die Zytokin-Population weichen diese um ca. 23 Tage, für die Sunitinib-Population um ca. 55 Tage in den Behandlungsgruppen voneinander ab (jeweils längere Behandlung unter Axitinib).

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 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung. Ob die in der Studie beobachteten Effekte auch auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom übertragbar sind, ist unklar. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der AXIS-Studie nicht auf die Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung übertragen.

Der pU führt die Populationscharakteristika sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die nach Erstlinientherapie stratifizierte Teilpopulationen auf. Im Rahmen der Dossierbewertung ist zu prüfen, ob Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation der AXIS-Studie vorliegen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Abgesehen von der Zytokin-Population weichen die für die Teilpopulationen in den Tabellen des Dossiers dargestellten Angaben zur Anzahl der Patienten in den Behandlungsgruppen von denen im Flussdiagramm (siehe Anhang F des Dossiers) geringfügig voneinander ab (um 1 bis 2 Patienten). Da für die Sunitinib-Population für die vorliegende Bewertung keine Daten vorliegen bzw. die anderen Populationen nicht relevant sind, wird dieser Aspekt nachfolgend nicht weiter betrachtet.

Für die Darstellung des Schweregrads wählt der pU neben dem ECOG auch 2 Versionen des Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC) Risikoscores (Version 1999, Version 2004). Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1, dass die Darstellung der MSKCC-Risikogruppe (Version 1999) auf der Erstlinienstratifizierung nach Case Report Form (CRF)-Daten und die MSKCC-Risikogruppe (Version 2004) auf der Erstlinienstratifizierung nach Interactive Voice Responder System (IVRS) basiert. Da laut pU für die Wirksamkeitsanalysen die IVRS-Daten herangezogen wurden, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die entsprechenden Daten für die MSKCC-Gruppe Version 2004 dargestellt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Überprüfung des relevanten Datenschnitts für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

- Es bleibt unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte auch auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem und nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom übertragbar sind. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der AXIS-Studie nicht auf die Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung übertragen.
- Überprüfung der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der relevanten Zytokin-Population (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).
- Im Rahmen der Patientencharakteristika zu Studienbeginn werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die MSKCC-Daten der Version 2004 dargestellt.

#### **2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Für die Nutzenbewertung von Axitinib bei Sunitinib-vorbehandelten Patienten plante der pU einen indirekten Vergleich von Axitinib mit Everolimus. Für die hierzu eingeschlossenen Studien bewertete er das Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dem pU wird gefolgt, dass keine validen adjustierten indirekten Vergleiche durchführbar sind (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Alternativ führte der pU für den Vergleich mit Everolimus weitere Untersuchungen an, welche in Abschnitt 2.7.2.7 diskutiert werden. Aus dieser Prüfung der Methodik und Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im Dossier folgt, dass die Untersuchungen nicht zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von Axitinib herangezogen werden können. Daher war im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Prüfung des Verzerrungspotenzials der diesen Untersuchungen zugrunde liegenden Studien (siehe Abschnitt 2.7.2.3) nicht notwendig.

Für die Nutzenbewertung von Axitinib bei Zytokin-vorbehandelten Patienten im Vergleich zu Sorafenib wurde die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der AXIS-Studie des pU überprüft. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der AXIS-Studie als niedrig auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial ausschließlich für die Zytokin-Population in der AXIS-Studie bewertet, da als die zweckmäßige Vergleichstherapie für die mit Sunitinib vorbehandelte Population im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung Everolimus und nicht Sorafenib bestimmt wurde (siehe Abschnitt 2.7.1).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben bewertet der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig. Dieser Einschätzung kann gefolgt werden. Ein kritischer Punkt ist hier allerdings das offene Studiendesign im Zusammenhang mit der Weiterbehandlung nach Ende der Axitinib- bzw. Sorafenib-Behandlung. So gab es keine Vorgaben bezüglich der Folgetherapie nach Abschluss der Studientherapie in der Nachbeobachtungsphase, was zu einer Vermischung der Behandlungen in den Gruppen und damit ggf. zu einer Verzerrung des Behandlungseffekts

führen kann (siehe Tabelle 6). Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben wäre daher als hoch einzustufen, wenn Axitinib in einem bedeutenden Ausmaß im Vergleichsarm der Studie als Weiterbehandlung nach der Progression der Erkrankung eingesetzt wurde oder wenn Informationen darauf hindeuteten, dass sich die beiden Behandlungsgruppen in anderen Aspekten der Weiterbehandlung erheblich unterschieden. Zur Einschätzung des Einflusses der Folgetherapien auf das Verzerrungspotenzial werden die häufigen Folgetherapien in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Häufigste Folgetherapien nach Beendigung der Studientherapie – RCT, direkter Vergleich, AXIS-Studie – Axitinib vs. Sorafenib, Zytokin-Population<sup>a</sup>

<b>Studie</b> <b>Folgetherapie</b>	<b>Axitinib</b> <b>N = 126<sup>b</sup></b> <b>n = 97<sup>c</sup></b> <b>%<sup>d</sup></b>	<b>Sorafenib</b> <b>N = 125<sup>b</sup></b> <b>n = 110<sup>c</sup></b> <b>%<sup>d</sup></b>
AXIS (A4061032)		
mit Folgetherapie	46,4	46,4
> 1 Folgetherapie	22,7	20,0
Everolimus	22,7	16,4
Sorafenib	10,3	9,1
Temsirolimus / Sirolimus	6,2	4,5
Bevacizumab	5,2	3,6
Sunitinib	20,6	21,8
Pazopanib	4,1	3,6
a: Datenstand 01.11.2011. b: Anzahl der randomisierten Patienten c: Anzahl der Patienten, welche die Studientherapie abgeschlossen haben d: Bezogen auf die Anzahl der Patienten, welche die Studientherapie abgeschlossen haben N: Anzahl randomisierter Patienten, n: relevante Subpopulation, RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Aus den vorliegenden Angaben geht hervor, dass beide Studienarme als Weiterbehandlung eine Chemotherapie erhalten konnten, es liegen jedoch keine anderen Informationen dazu vor, dass in der Vergleichsgruppe ein weiterführender Einsatz von Axitinib möglich war. Insgesamt erfolgten die verschiedenen Weiterbehandlungen in beiden Gruppen in ähnlichem Umfang (siehe Tabelle 18). Im Zusammenhang mit der Intention-to-treat-Auswertung ist somit nicht von einem potenziell verzerrenden Einfluss der Weiterbehandlung auf das Gesamtüberleben auszugehen. Das Verzerrungspotenzial wird daher in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, den er mit dem FKSI-15 und FKSI-DRS erhebt, als hoch. Dies begründet er sowohl mit dem offenen Studiendesign als auch damit, dass nur 61 % bis 71 % der gesamten Studienpopulation zum Datenschnitt vom 31.08.2010 die Behandlung abgeschlossen hatten.

Der Einschätzung des pU wird bezüglich des offenen Studiendesigns gefolgt. Darüber hinaus kann für die Zytokin-Population eine informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Eine unverzerrte Schätzung der HRs im Cox-PH-Modell setzt nicht informative Zensierungen in beiden Gruppen voraus. Denn die Axitinib-Gruppe weist (aufgrund in der Studie definierter Abbruchregeln) eine im Mittel um ca. 23 Tage längere Behandlungszeit als die Sorafenib-Gruppe auf. Die individuellen Behandlungsdauern in der Zytokin-Population lagen zwischen 1 und 20 Monaten. Die mittlere Behandlungszeit in der Zytokin-Population [Datenschnitt zum 31.08.2010] lag für Axitinib bei 265,6 (SD: 154,8) Tagen und für Sorafenib bei 242,5 (SD: 147,8) Tagen. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Bewertung von Nebenwirkungen als niedrig (für die Endpunkte und Operationalisierungen siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Eine hiervon abweichende Ausnahme bildet die Inzidenz von / Zeit bis zum Erstauftreten von Therapieabbrüchen wegen UEs, welche er mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Der Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Endpunkte zu Nebenwirkungen in den im Dossier vorliegenden Operationalisierungen wird nur teilweise gefolgt. Im Unterschied zum pU ist nicht die Offenheit der Studie maßgeblich, sondern die informativen Zensierungen und unterschiedlichen Behandlungszeiträume in den Gruppen. Die Voraussetzung von nicht informativen Zensierungen für eine unverzerrte Schätzung der HRs im Cox-PH-Modell ist infolge der unterschiedlichen Behandlungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen nicht gegeben. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungszeit können daher in der Axitinib-Gruppe mehr UEs, SUEs sowie Abbrüche aufgrund eines UEs auftreten als in der Sorafenib-Gruppe. Für alle in der Dossierbewertung relevanten Endpunkte und Operationalisierungen zu Nebenwirkungen (Zeitpunkt für das erste Eintreten von UEs, eines schweren UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ] und SUEs sowie Abbrüche aufgrund eines UEs) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Aufgrund der längeren Behandlungszeit für die Axitinib-Behandlungsgruppe ist davon auszugehen, dass es sich im Falle eines Vorteils für Axitinib um einen konservativen Schätzer handelt, d. h. der Schätzer den wahren Effekt eventuell unterschätzt. Im Falle eines Vorteils von Sorafenib würde ein Effekt hingegen eher überschätzt.

Die vom pU betrachteten Endpunkte PFS, ORR, Therapieunterbrechung aufgrund eines UEs sowie die Endpunkte der Verträglichkeit, die mittels Inzidenzdichten operationalisiert wurden, werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Daher erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.
- Die Ergebnisse zur Zytokin-Population sind in der AXIS-Studie für den Endpunkt Gesamtüberleben potenziell niedrig verzerrt.
- Die Ergebnisse zur Zytokin-Population sind in der AXIS-Studie für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (die vom pU mittels FKSI-15 und FKSI-DRS

erhoben wird) sowie Abbrüche aufgrund eines UEs in Übereinstimmung mit dem pU potenziell hoch verzerrt.

- Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Zeit bis zum ersten Auftreten von UEs, eines schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs als hoch eingestuft.
- Die wahrscheinliche Richtung des Verzerrungspotenzials bei Ergebnissen zu unerwünschten Ereignissen wird bei der Ableitung der Aussagen zum Zusatznutzen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 2.5).

#### **2.7.2.4.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

#### **Endpunkte für die Nutzenbewertung**

Wie in den Abschnitten 2.7.2.1, 2.7.2.2 und 2.7.2.4.1 bereits beschrieben, wurden einige Endpunkte, Messinstrumente und Analysen, die im Dossier beschrieben werden, bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob ein Endpunkt bzw. eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

#### ***Nutzenendpunkte***

- Progressionsfreies Überleben: nicht eingeschlossen
- Objektive Ansprechrates: nicht eingeschlossen

Dem pU wird in der Einschätzung nicht gefolgt, dass das PFS und die ORR patientenrelevante Endpunkte sind (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht unmittelbar, welcher Datenschnitt (1. Datenschnitt: 31.08.2010, 2. Datenschnitt: 01.11.2011) für die Nutzenbewertung relevant ist (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Der pU zieht für das Dossier die im Zulassungsverfahren geforderten Analysen heran (2. Datenschnitt). Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens spricht für die Betrachtung des 2. Datenschnitts die längere Beobachtungsdauer. Allerdings erhalten die Patienten zu diesem Zeitpunkt in größerem Umfang weitere Folgetherapien als noch zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts. Trotzdem wird primär die Auswertung zum 2. Datenschnitt herangezogen. Die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt werden ebenfalls dargestellt und diskutiert, sofern sich die Ergebnisse zu den beiden Datenschnitten widersprechen.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gemessen mit dem FKSI-15: eingeschlossen

Der FKSI-15 ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der FKSI-15 ist ein aus 15 Fragen bestehendes krankheitsspezifisches Messinstrument, das psychische, physische und soziale Teilaspekte umfasst [26]. Niedrige Werte stehen für eine schlechtere Lebensqualität. Der pU liefert eine Arbeit, aus der Informationen zur Validität des Messinstruments und der genannten MID hervorgehen [22]. Dem Einsatz des FKSI-15 im Rahmen der Nutzenbewertung inklusive der Verwendung der validierten MID wird gefolgt.

Für den FKSI-15 liefert der pU Mittelwerte zum Erhebungszeitpunkt mit zugehörigem Behandlungseffekt und 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie Responderanalysen, in denen als Responsekriterium die Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als ein Abfall um mindestens 5 Punkte im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn, gemessen wurde. Der Schwellenwert entspricht der validierten MID. Somit wird die Responderanalyse als die relevante Analyse für die Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Der mittlere Gruppenunterschied zum Zeitpunkt der Erhebung wird nicht herangezogen, da sich hier ebenfalls die Einschätzung der klinischen Relevanz anschließen müsste. Hierfür müsste auf die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen werden, die in der Hierarchie der Relevanzbewertung der Verwendung von Responderanalysen mit validiertem Responsekriterium nachgestellt ist [27].

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gemessen mit dem FKSI-DRS: nicht eingeschlossen (eingeschlossen als Endpunkt zur Symptomatik, siehe unten)

Der pU liefert zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch Ergebnisse, die mit dem Messinstrument FKSI-DRS erhoben wurden. Der FKSI-DRS besteht aus 9 Fragen ausschließlich zur Symptomatik, die wiederum Bestandteil der 15 Fragen des FKSI-15 sind [28]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein komplexes Konstrukt, das per definitionem psychische, physische und soziale Teilaspekte umfasst [29]. Aus diesem Grund wird der FKSI-DRS in der Nutzenbewertung der Symptomatik und damit der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet (siehe auch unten zu „Symptomatik“).

### ***Nebenwirkungen***

Für die Nebenwirkungen (vom pU als Verträglichkeit bezeichnet) liefert der pU die folgenden Operationalisierungen:

- Gesamtrate UEs: eingeschlossen
- Schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): eingeschlossen

Ergebnisse zur Inzidenz der häufigsten schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation der AXIS-Studie. Auch im Studienbericht liegen Informationen zu spezifischen Nebenwirkungen aufgeschlüsselt nach CTCAE-Schweregrad ausschließlich für die gesamte Studienpopulation der AXIS-Studie vor. Welcher Schwere die beobachteten Effekte in der Zytokin-Population anhand der CTCAE-Klassifikation

zuzuordnen sind, bleibt daher unklar, wäre aber für die Nutzenbewertung relevant gewesen. Die Ermangelung dieser Angaben wird für die Dossierbewertung berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4 und 2.5).

- SUEs: eingeschlossen
- Therapieabbrüche wegen UEs: eingeschlossen
- Therapieunterbrechungen wegen UEs: nicht eingeschlossen

Relevant für die Nutzenbewertung ist die Erfassung eines Therapieabbruchs aufgrund eines UEs. Eine Therapieunterbrechung aufgrund eines UEs ist nicht relevant für die Nutzenbewertung, weil diese eine Wiederaufnahme der entsprechenden Therapie impliziert.

- Häufigste UEs (> 25 %) auf dem Preferred Term (PT): eingeschlossen

Der pU definiert die häufigsten UEs als solche, die bei > 25 % der Patienten auftreten. Tatsächlich berichtet er im Ergebnisteil dann aber UEs mit Häufigkeiten > 20 % (in der gesamten Studienpopulation). Im Abgleich mit dem Studienbericht wird ersichtlich, dass in Modul 4 nur ein Teil der einzelnen UEs mit Häufigkeiten > 20 % vorliegen. Es fehlt die Darstellung von insgesamt 4 Ereignissen (Gewichtsabnahme, Erbrechen, Kraftlosigkeit, Konstipation). Darüber hinaus stehen die Angaben der häufigsten UEs lediglich für die gesamte Studienpopulation nicht jedoch für die Zytokin-Population zur Verfügung. Eine Begründung des pU fehlt.

Modul 5 enthält ein Dokument mit ergänzenden Analysen [30], das Ereignisse zu den häufigsten UEs (identifiziert in der Gesamt-Studienpopulation der AXIS-Studie) stratifiziert nach Vorbehandlung berichtet. Für die Nutzenbewertung wäre allerdings die Analyse der häufigsten UEs, die in der Zytokin-(Teil-)Population der AXIS-Studie beobachtet wurden, von Relevanz. Aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen ist unklar, ob die häufigsten UEs der Gesamt-Studienpopulation auch die häufigsten Ereignisse in der Zytokin-Population sind. Es besteht die Möglichkeit, dass relevante Unterschiede zwischen den Gruppen in anderen Nebenwirkungen nicht identifiziert wurden. Diese Unsicherheit kann auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten nicht aufgelöst werden, wird aber über die Abwägung zum Zusatznutzen in der Dossierbewertung Berücksichtigung finden.

- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs): nicht eingeschlossen

Die Auswertung von UAWs wird nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, da Ziel der Nutzenbewertung ist, alle UEs zu betrachten und nicht nur jene, die nach Arzturteil im Zusammenhang mit der Behandlung stehen könnten. Auch der pU zieht diese Auswertungen nicht zum Nachweis des Zusatznutzens heran. Er begründet dies mit dem Verzerrungspotenzial durch die Kausalitätsbeurteilung durch den Arzt, der in Kenntnis der Interventionen ist und die Richtung einer möglichen Verzerrung „nur schwer beurteilbar“ sei. Hieraus ergibt sich auch, dass folgende, vom pU dargestellte Operationalisierungen mittels

UAWs nicht eingeschlossen werden: schwere UAWs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegende UAWs, Therapieabbrüche wegen UAWs und Therapieunterbrechungen wegen UAWs.

### **Zusätzlich in die Nutzenbewertung eingeschlossene Endpunkte**

#### ***Nutzenendpunkte***

Zusätzlich zu den in Modul 4 im Dossier dargestellten Endpunkten wurden folgende patientenrelevante Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Symptomatik: gemessen mit dem FKSI-DRS: eingeschlossen

Der FKSI-DRS enthält ausschließlich 9 Fragen zur Symptomatik. Aus diesem Grund wird der FKSI-DRS in der Nutzenbewertung der Symptomatik und damit der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet (siehe auch „gesundheitsbezogene Lebensqualität“). Niedrige Werte stehen für einen schlechteren Gesundheitszustand. Der pU liefert eine Arbeit, aus der Informationen zur Validität des Messinstruments und der genannten MID hervorgehen [21]. Dem Einsatz des FKSI-DRS im Rahmen der Nutzenbewertung inklusive der Verwendung der validierten MID wird gefolgt.

Für den FKSI-DRS liefert der pU Mittelwerte zum Erhebungszeitpunkt mit zugehörigem Behandlungseffekt und 95 %-KI sowie Responderanalysen, in denen als Responsekriterium die Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als ein Abfall um mindestens 3 Punkte im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn, gemessen wurde. Der Schwellenwert entspricht der validierten MID. Somit wird die Responderanalyse als die relevante Analyse für die Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Der mittlere Gruppenunterschied zum Zeitpunkt der Erhebung wird nicht herangezogen, da sich hier ebenfalls die Einschätzung der klinischen Relevanz anschließen müsste. Hierfür müsste auf die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) zurückgegriffen werden, was in der Hierarchie der Relevanzbewertung der Verwendung von Responderanalysen mit validiertem Responsekriterium nachgestellt ist [27].

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gemessen mit dem EQ-5D: eingeschlossen

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2, dass er auf eine Darstellung der Ergebnisse des EQ-5D verzichtet. Er begründet sein Vorgehen damit, dass die Ergebnisse des EQ-5D konsistent zu den Ergebnissen des FKSI-15 seien. Diese Begründung ist nicht nachvollziehbar. Eine Überprüfung der Aussage des pU war nicht möglich.

#### ***Nebenwirkungen***

Folgende relevante Endpunkte wurden den Fachinformationen von Axitinib sowie Sorafenib entnommen (Warnhinweise bzw. besonders hervorgehobene Risiken der genannten Substanzen):

- Venöse Embolie- und Thromboseereignisse (Fachinformation Axitinib [3])

- Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse (Fachinformation Axitinib [3])
- Blutungen (Fachinformationen Axitinib [3] und Sorafenib [18])
- Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (Fachinformation Axitinib [3])
- Gastrointestinale Perforation (Fachinformationen Axitinib [3] und Sorafenib [18])

Kardiale Ischämie und Herzinfarkt (Fachinformation Sorafenib [18]) wurde nicht gesondert aufgenommen, da diese über die standardised MedDRA queries (SMQ) Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse abgebildet werden.

### **Generelle Anmerkung zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertungsarten**

In Modul 4 präsentiert der pU für die meisten Endpunkte Ergebnisse sowohl für die nach Vorbehandlung stratifizierte Teilpopulationen als auch für die gesamte Studienpopulation. Er interpretiert zum Teil allerdings ausschließlich die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation (z. B. Endpunkt Gesamtüberleben). Er begründet sein Vorgehen damit, dass die Studienpopulation zu 80 % aus der Zulassungspopulation bestehe. Somit könne das beobachtete HR für die gesamte Studienpopulation herangezogen werden. Diese Begründung ist nicht relevant, da nur für einen Teil der Patienten der AXIS-Studie ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen wurde (Sorafenib nach vorangehender Therapie mit einem Zytokin). Insgesamt werden nur Ergebnisse bewertet, die relevant zur Beantwortung der Fragestellung der Dossierbewertung für die jeweilige Teilpopulation sind (Ergebnisse zur Zytokin-Population der AXIS-Studie, siehe Abschnitt 2.7.2).

In seiner Ergebnisdarstellung führt der pU für Überlebenszeitanalysen jeweils den Median auf. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist der Median zum Datenschnitt 01.11.2011 nicht geeignet, da zum Zeitpunkt der Datenanalysen weniger als 50 % der Patienten verstorben waren. Für die Dossierbewertung wird daher das 25 %-Quantil verwendet. Das 25 %-Quantil ist der Zeitpunkt, zu dem 25% der Patienten ein Ereignis haben (Kaplan-Meier-Schätzer).

Für die Auswertung der Studienergebnisse setzte der pU für alle Endpunkte einen 1-seitigen Log-rank-Test zum Niveau von 0,025 ein. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da im Rahmen der Nutzenbewertung eine 2-seitige Fragestellung zum Niveau von 0,05 vorliegt. Daher sollte entsprechend ein 2-seitiger Test herangezogen werden. Dies wird für die Nutzenbewertung mittels eigener Berechnungen umgesetzt.

Der pU liefert eine Reihe von Auswertungen für die Endpunkte, die er im Dossier präsentiert. Darunter finden sich die folgenden Auswertungsarten u. a. für die Bewertung der UEs:

- Inzidenzdichteverhältnisse
- Inzidenz von Patienten mit einem Ereignis zusammen mit dem Relativen Risiko (RR)
- Zeit bis zum Erstauftreten eines Ereignisses.

In der Regel sind bei Ereignisdaten mit variablen Beobachtungszeiten Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, zu bevorzugen. Hierbei kommen in erster Linie das über die Kaplan-Meier-Methode geschätzte RR und das mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzte HR infrage. Liegen solche Auswertungen nicht vor, verwendet das Institut auch das über naive Proportionen (d. h. ohne adäquate Berücksichtigung zensierter Daten) geschätzte RR. Hierbei dürfen jedoch die individuellen Beobachtungszeiten nicht zu stark variieren, und die mittleren Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen dürfen sich nicht zu stark unterscheiden. Die Verwendung von Inzidenzdichten (d. h. die Anzahl von Patienten mit Ereignis dividiert durch die Summe der Beobachtungszeiten) kommt streng genommen nur bei exponentialverteilten Überlebenszeiten infrage. In der Praxis kann dies jedoch bei seltenen Ereignissen und kurzen Beobachtungszeiten häufig als geeignete Approximation angesehen werden. Berichtete Effektmaße, die mithilfe nicht adäquater Methoden geschätzt wurden, werden vom Institut nicht verwendet. Hierzu gehört insbesondere das über naive Proportionen (d. h. ohne adäquate Berücksichtigung zensierter Daten) geschätzte RR, wenn sich die mittleren Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen zu deutlich unterscheiden. Generell muss bei der Entscheidung, welche Effektmaße herangezogen werden, berücksichtigt werden, welche Frage beantwortet werden soll und abgewogen werden, welches Effektmaß dafür geeignet ist.

Da sich die mittleren Behandlungs- und damit auch Beobachtungszeiten für die Zytokin-Population zwischen den Behandlungsarmen um ca. 23 Tage unterscheiden, werden für die Nutzenbewertung bevorzugt die Auswertungen der Zeit bis zum Erstauftreten eines Ereignisses herangezogen, für die ein HR aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell vorliegt. Inzidenzdichteverhältnisse sowie das über naive Proportionen geschätzte RR werden nicht herangezogen. In den Ergebnistabellen wird zusätzlich die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt.

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Der pU präsentiert in seinem Dossier für die Endpunkte PFS und Gesamtüberleben Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Alter ( $< 65 / \geq 65$  Jahre) und Geschlecht. Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.2 beschrieben, werden darüber hinausgehende Subgruppen im Dossier nicht präsentiert. Der pU äußert sich nicht dazu, weshalb er nur für PFS sowie Gesamtüberleben diese Subgruppenanalysen liefert, aber nicht für die anderen patientenrelevanten Endpunkte.

Er äußert sich ebenfalls nicht dazu, dass er im Dossier keine separaten Subgruppenanalysen zum Merkmal Schweregrad liefert. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde erwogen, inwieweit andere Risikoklassifikationen (z. B. nach MSKCC-Einteilung oder nach Union-for-International-Cancer-Control-Stadieneinteilung, die der pU zur Einordnung als „fortgeschritten“ zitiert) ebenfalls für die Untersuchung einer Effektmodifikation wünschenswert gewesen wären. In der AXIS-Studie wurden sowohl der MSKCC als auch der ECOG verwendet. Inwieweit Ergebnisse nach Prognosestatus (gemessen anhand des ECOG)

Aufschluss über die Risikoeinteilung nach MSKCC gegeben hätten, hätte einer inhaltlichen Prüfung nach der Übertragbarkeit beider Klassifikationen bedurft. Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1, dass er den MSKCC im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt, stellt aber keine Ergebnisse dazu dar. Zur Ermittlung einer möglichen Effektmodifikation sei angemerkt, dass bereits aufgrund der Einschlusskriterien der AXIS-Studie, die sich auf Patienten mit guter Prognose beschränken, eine Untersuchung einer möglichen Effektmodifikation durch das Merkmal Schweregrad über den ECOG als nicht aussagekräftig eingeschätzt wird.

Es ist fraglich, ob Ethnie ein relevanter Modifikator für den Behandlungseffekt ist. So fiel der European Medicines Agency (EMA) auf, dass sich zum Endpunkt PFS in der Gesamtpopulation bei einer getrennten Betrachtung von Weißen und Nichtweißen, wie sie im Studienbericht genannt werden, in der Axitinib-Gruppe der Nichtweißen ein größerer Effekt vorlag als in der Axitinib-Gruppe der Weißen. Der pU führte aus, dass dies nicht auf die Ethnie, sondern auf die Vorbehandlung zurückzuführen sei. So waren in der Gruppe der Nichtweißen mehrheitlich Patienten aus Asien, wo in der Erstlinientherapie eher ein Zytokin als ein anderes Medikament eingenommen wird. Dies war in der Gruppe der Weißen nicht so. Da weder im Modul 4 noch im Studienbericht Daten für die Zytokin-Population vorliegen, die nach Ethnie stratifiziert ausgewertet wurden, kann nicht überprüft werden, ob die Ethnie einen Einfluss haben könnte.

Insgesamt wären Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Alter, Geschlecht, Schweregrad und Ethnie für alle Endpunkte nötig gewesen, um einschätzen zu können, ob es sich dabei um potenzielle Effektmodifikatoren handelt.

Zu den gelieferten Subgruppenanalysen liefert der pU für die Zytokin-Population keine Interaktionstests. Diese wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben berechnet. Für den Endpunkt PFS wurden sie nicht berechnet, da es sich hierbei nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt (siehe oben und Abschnitt 2.7.2.9.4). Es ergeben sich folgende Aussagen für die Effektmodifikationen für den Endpunkt Gesamtüberleben:

- Hinweis ( $p < 0,2$ ) auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.
- Kein Beleg ( $p \geq 0,2$ ) auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter.

### **Konsequenzen für die Nutzenbewertung**

Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte sowie verwendete Messinstrumente erbrachten sowohl die Auswahl einiger vom pU präsentierter Endpunkte als auch zusätzliche Endpunkte für die Nutzenbewertung. Insgesamt werden folgende Endpunkte bei der Nutzenbewertung herangezogen:

- Gesamtüberleben (primär 2. Datenschnitt)
  - Symptomatik (anhand des FKSI-DRS)
  - gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des FKSI-15 und des EQ-5D)
  - Gesamtrate UE
    - häufigste UEs (> 20 %)
  - schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - schwerwiegende UE (SUE)
  - Therapieabbruch wegen UE
  - Venöse Embolie- und Thromboseereignisse
  - Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse
  - Blutungen
  - Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
  - Gastrointestinale Perforation
- Für die Nutzenbewertung von Axitinib werden nur Ergebnisse bewertet, die relevant zur Beantwortung der Fragestellung der Dossierbewertung sind; daher wird auf Basis der AXIS-Studie nur die Teilpopulation betrachtet, die mit einem Zytokin vorbehandelt war.
  - Sofern vorhanden, werden die Analysen aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Zeit bis zum Erstauftreten eines Ereignisses) herangezogen und die Anteile von Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt.
  - Bei angegebenen p-Werten auf Basis 1-seitiger Teststatistiken des Log-rank-Tests werden 2-seitige p-Werte aus den dargestellten Ergebnissen der Cox-Proportional-Hazards-Modelle für alle für die Nutzenbewertungen relevanten Endpunkte berechnet.
  - In der Ergebnisdarstellung des Gesamtüberlebens wird abweichend vom pU nicht der Median, sondern das 25 %-Quantil dargestellt.
  - Die Unsicherheit im Zusammenhang mit der Ermittlung der häufigsten UEs (> 20 %) auf Basis der Studienpopulation wird im Zuge der Dossierbewertung berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.5).
  - Die fehlenden Angaben zur adäquaten Einschätzung der Schwere ausgewählter PTs werden in der Dossierbewertung berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4).
  - Für die Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben berücksichtigt.
  - Eine Einschätzung, ob Alter und Geschlecht ein relevanter Modifikator für den Behandlungseffekt anderer in der Nutzenbewertung herangezogener Endpunkte ist, kann

aufgrund fehlender Subgruppenanalysen nicht erfolgen. Gleiches gilt für die Merkmale Schweregrad und Ethnie für alle in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte.

#### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Wie in Abschnitt 2.7.2.2 beschrieben, war ein valider indirekter Vergleich nicht möglich. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Aus diesem Grund werden die hierfür eingeschlossenen Studien nachfolgend nicht weiter kommentiert.

#### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Axitinib herangezogen.

#### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

##### **Statistische Methodik weiterer Untersuchungen**

Da ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [24] für den Vergleich Axitinib mit Everolimus für die Sunitinib-Population nicht möglich war (siehe Abschnitt 2.7.2.2), führte der pU einen simulierten Therapievergleich (STC) für die Endpunkte PFS und Gesamtüberleben durch (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3). Die Beschreibung der verwendeten Methode anhand der beigefügten Dokumentation in Modul 5 ist ausreichend für eine Einschätzung der Methode. Allerdings ist dem Dossier nicht der entsprechende Programmcode beigefügt. Dieser wäre notwendig gewesen, um die korrekte Implementierung der neuen statistischen Methode zu überprüfen. Die STC-Methode ist keine etablierte statistische Methode.

Zur Durchführung der STC-Methode zieht der pU die RECORD-1-Studie und die AXIS-Studie heran, da in diesen beiden Studien Patienten mit Sunitinib-Vorbehandlung eingeschlossen wurden. Dabei werden aus der RECORD-1-Studie der Therapiearm Everolimus und aus der AXIS-Studie der Therapiearm Axitinib berücksichtigt. Während aus der AXIS-Studie die individuellen Patientendaten zu Axitinib eingehen, werden für Everolimus nur aggregierte Daten (mediane Überlebenszeit, Mittelwerte für Adjustierungsvariablen) aus der Literatur zur RECORD-1-Studie genommen. Für die 2 oben genannten Endpunkte (PFS und Gesamtüberleben) werden Effektschätzer für das HR angegeben, allerdings werden keine Konfidenzintervalle für die Effektschätzer dargestellt. Der pU beschreibt kein methodisches Vorgehen, ob und wie ggf. Konfidenzintervalle berechnet werden können.

Nach Prüfung der verfügbaren Angaben im Dossier ist die STC-Methode inhaltlich als eine Form der nicht adjustierten indirekten Vergleiche einzuordnen. Dies bedeutet den Stellenwert eines naiven Vergleichs einzelner Studienarme unterschiedlicher Studien, um in diesen

Studienarmen zur Anwendung gekommene Interventionen zu vergleichen, allerdings ohne die Randomisierung dabei zu berücksichtigen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche stellen in der Regel jedoch keine validen Analysemethoden dar [31,32]. Des Weiteren liefert die STC-Methode keine Konfidenzintervalle für Überlebenszeit-Analysen, sodass unklar bleibt, ob ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt.

### **Aussagekraft weiterer Untersuchungen**

Der pU beschreibt, dass aufgrund der Unsicherheiten des simulierten Therapievergleichs für den Vergleich von Axitinib mit Everolimus ein Anhaltspunkt ableitbar sei.

Auf Basis der oben beschriebenen Einschätzung zur STC-Methode wird dem pU nicht gefolgt, die STC-Methode heranzuziehen, um eine Aussage für den Vergleich Axitinib mit Everolimus für die Sunitinib-Population abzuleiten.

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Die vom pU dargestellten Ergebnisse aus der STC-Analyse werden nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- Es erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials der für den simulierten Therapievergleich eingeschlossenen Studien (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

## **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik zur Ableitung dieser Kategorien ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschrieben [27].

Der pU begründet die Ableitung eines Hinweises für den Vergleich von Axitinib und Sorafenib damit, dass AXIS eine Studie mit hoher Ergebnissicherheit sei. Aufgrund der Unsicherheiten des STC sei für den Vergleich von Axitinib mit Everolimus ein Anhaltspunkt ableitbar.

Das Vorgehen zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geht aus der Darstellung des pU nicht hervor. Das Vorgehen für die vorliegende Bewertung ist in Abschnitt 2.5 beschrieben.

Dem pU wird gefolgt, dass für Endpunkte mit hoher Ergebnissicherheit ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitbar ist. Für welche Endpunkte in der Nutzenbewertung dies der Fall ist, geht aus den Abschnitten 2.4 und 2.7.2.4.2 hervor. Wie bereits beschrieben wird die STC in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Auf Basis der AXIS-Studie ist grundsätzlich die Ableitung von Hinweisen für z. B. einen Zusatznutzen möglich. Unsicherheiten auf Endpunktebene werden jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt und können zu Einschränkungen der Aussagekraft der Nachweise führen.

### 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht für die von ihm als relevant erachteten Populationen den in Tabelle 19 dargestellten Zusatznutzen.

Tabelle 19: Beanspruchter Zusatznutzen von Axitinib des pU

Population im Dossier (Modul 4, Abschnitt 4.4.3)	Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU (Übereinstimmung mit vorliegender Nutzenbewertung: ja / nein)	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des vom pU beanspruchten Zusatznutzens Übereinstimmung mit vorliegender Nutzenbewertung: ja / nein)
Patienten nach Versagen einer vorangehenden Therapie mit Sunitinib	Everolimus (ja)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (nein; Zusatznutzen nicht belegt)
	Sorafenib (nein)	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen (nein; Zusatznutzen nicht belegt)
Patienten nach Versagen einer vorangehenden Therapie mit Zytokin	Sorafenib (ja)	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen (nein; Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen)
Patienten nach Versagen einer vorangehenden Therapie mit Zytokin <i>oder</i> Sunitinib	Sorafenib (nein)	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen (nein; Zusatznutzen nicht belegt)
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Maßgeblich beruht der jeweils beanspruchte Zusatznutzen auf den Ergebnissen zum PFS und / oder zur ORR und zum Teil auf einer besseren Verträglichkeit von Axitinib sowie auf numerischen Vorteilen ohne statistische Signifikanz.

Aus den vorangehenden Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich Abschnitte 2.7.1, 2.7.2.2, 2.7.2.4.3, 2.7.2.7 und 2.7.2.9.4) ergeben sich Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung des Zusatznutzens für die vorliegende Bewertung. Diese werden hier erneut aufgeführt, jedoch nicht erneut begründet. So wurde für die Nutzenbewertung ausschließlich die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Anders als vom pU wurde in der Nutzenbewertung der Endpunkt Symptomatik berücksichtigt. Der Berücksichtigung von PFS und ORR als patientenrelevante Endpunkte sowie dem vom pU durchgeführten simulierten Therapievergleich wurde nicht gefolgt. Die Daten zur Verträglichkeit wurden vor dem Hintergrund einer verbleibenden Unsicherheit über die Aussagesicherheit interpretiert. Das Verzerrungspotenzial wurde für die meisten Endpunkte zur Verträglichkeit anders als vom pU eingeschätzt. Die Beleglage wird in Abschnitt 2.4 präsentiert.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Axitinib ist Abschnitt 2.5 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

### **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

#### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass sowohl für einen direkten als auch für einen adjustierten indirekten Vergleich von Axitinib mit Everolimus für die Sunitinib-Population keine geeigneten RCTs vorliegen. Dieser Aussage wird gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

#### **2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Axitinib herangezogen. Es wurde aber als weitere Untersuchung ein sogenannter simulierter Therapievergleich durchgeführt. Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage des simulierten Therapievergleichs befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.3) des Dossiers.

Der pU begründet die Durchführung eines simulierten Therapievergleichs damit, dass die aktuelle Datenlage keine direkten und adjustierten indirekten Vergleiche von Axitinib mit Everolimus für die Sunitinib-Population zulässt. Darüber hinaus führt er an, dass eine Studie mit Everolimus als Vergleichstherapie nicht möglich war, da zum Zeitpunkt der Planung von konfirmatorischen Phase-3-Studien für Axitinib Everolimus noch nicht zugelassen gewesen sei.

Für den Fall, dass direkte Vergleichsstudien (hier im Vergleich zu Everolimus) nicht vorliegen, sieht die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) [1] einen indirekten Vergleich von Studien vor, die dafür geeignet sind. Allein aus der Tatsache, dass ein direkter Vergleich mit Everolimus wegen der fehlenden Zulassung dieses Wirkstoffs zum Zeitpunkt der Planung der Axitinib-Studie nicht möglich war, kann nicht abgeleitet werden, dass auf methodisch unzureichende Daten zurückgegriffen werden kann. Der pU hat die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs geprüft und ist zu dem Schluss gekommen, dass auf Basis der verfügbaren Datenlage ein adjustierter indirekter Vergleich nicht adäquat wäre. Dieser Einschätzung kann gefolgt werden. Der alternativ vom pU vorgelegte Vergleich von Axitinib und Everolimus über einen simulierten Therapievergleich (STC) muss unabhängig davon auf seine Aussagekraft überprüft werden. Der Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis des im Dossier präsentierten simulierten Therapievergleichs wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Die vom pU dargestellten Ergebnisse aus der STC-Analyse werden nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

#### **2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

#### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU macht selbst im Rahmen seiner Nutzenbewertung keine Angaben zu Surrogatendpunkten. In Modul 4, Abschnitt 4.2.2 stellt er die aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte dar. Darunter befinden sich die Endpunkte PFS und ORR. Die Patientenrelevanz dieser Endpunkte ergibt sich allerdings nicht unmittelbar. Somit bedarf es einer adäquaten Begründung zum Einschluss dieser Endpunkte in die Nutzenbewertung.

In Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 beschreibt der pU die Gründe dafür, dass er von einer Patientenrelevanz der Endpunkte PFS und ORR ausgeht. Der pU ordnet im Dossier Modul 4, Abschnitt 4.2.1 diese beiden Endpunkte der Morbidität zu. So beschreibt er in Abschnitt

4.2.5.2 für das PFS positive Auswirkungen auf andere patientenrelevante Endpunkte. Hierzu gehören die Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustands, die Verzögerung einer belastenden Symptomatik sowie der Verschlechterung der Lebensqualität und die Reduktion der Angst vor einem Progress und damit eine geringere Belastung des Patienten. Des Weiteren wird als Begründung aufgeführt, dass auch die EMA das PFS als primären Endpunkt für Zulassungsstudien akzeptiert, was die Patientenrelevanz stütze. Auch für die ORR werden positive Auswirkungen auf die Symptomatik und die Lebensqualität beschrieben sowie der positive Einfluss auf die Prognose.

Das Vorgehen des pU, potenziell positive Auswirkungen auf direkt messbare patientenrelevante Endpunkte zu beschreiben, stellt zunächst noch keinen Nachweis der Patientenrelevanz sowie keine adäquate Begründung zum Einschluss von Endpunkten mit Surrogateigenschaften dar. Dass die EMA einen Endpunkt als primären Endpunkt für die Zulassung akzeptiert, ist nicht mit der Einschätzung von Patientenrelevanz oder validen Surrogateigenschaften des PFS und / oder der ORR bei der Beurteilung des Zusatznutzens gleichzusetzen.

Im Rahmen der Dossierbewertung wurde überprüft, ob für die Endpunkte PFS und ORR eine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde. Dies wäre der Fall, wenn die Endpunkte beispielsweise über die von Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst würden. Dies ist für die AXIS-Studie allerdings nicht geschehen, da die Endpunkte PFS und ORR in der AXIS-Studie ausschließlich mittels bildgebender Verfahren, nämlich anhand der Computertomografie (CT) und der Magnetresonanztomografie (MRT), erfasst wurden. Die Beurteilung, ob ein Progress eingetreten ist, wurde in dieser Studie anhand der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors (RECIST, Version 1.0) vorgenommen (20 % Zunahme der Summe des längsten Durchmessers der prädefinierten Zielläsionen oder neue messbare Läsionen). Die Beurteilung der Response für den Endpunkt ORR wurde ebenfalls mit RECIST durchgeführt.

Insgesamt ist die Begründung des pU zur Feststellung der Patientenrelevanz daher nicht nachvollziehbar. Die Argumentation über die Verbesserung anderer Zielgrößen führt dazu, dass das PFS und die ORR für die vorliegende Bewertung als Endpunkte mit Surrogateigenschaften einzuschätzen sind. Daher wurden die Begründungen im Dossier, inklusive aller vom pU zitierten Arbeiten, ebenfalls dahin gehend überprüft, ob es sich bei den Endpunkten PFS und ORR um valide Surrogate für patientenrelevante Endpunkte handelt.

Im Abschnitt 4.2.5.2, der Angaben zu beiden Endpunkten (PFS und ORR) enthält, wurden eine Vielzahl von Arbeiten geliefert (PFS [19,33-62], ORR [63-82]), die aber keine adäquaten Validierungsstudien für einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Diese Arbeiten sind nicht geeignet, die Validität der Endpunkte als Surrogate nachzuweisen [83].

Die meisten der vom pU genannten Endpunkte, über die der pU die Validität des PFS und der ORR postuliert, wurden darüber hinaus in der AXIS-Studie direkt gemessen. So wurde die

gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der Messinstrumente FKSI-15 erfasst, die der pU auch im Dossier darstellt, wie auch vom EQ-5D, dessen Ergebnisse im Studienbericht – allerdings ausschließlich für die gesamte Studienpopulation – dargestellt sind. Aussagen zur Symptomatik können mittels des FKSI-DRS getroffen werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Angst vor der Progression ist ebenfalls direkt messbar, wurde aber in der AXIS-Studie nicht erhoben.

Dem pU wird nicht gefolgt, PFS und ORR als patientenrelevante Endpunkte anzusehen. Auch werden PFS und ORR nicht als valide Surrogate für patientenrelevante Endpunkte aus dem Bereich der Morbidität oder dem Bereich der Lebensqualität angesehen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- PFS und ORR werden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers. Der pU weicht bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie von den Vorgaben des G-BA teilweise ab (siehe Abschnitte 2.7.1).

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels sind laut Fach und Gebrauchsinformation [3] erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin. Der pU definiert das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom weitestgehend als Stadium T4 der Union for International Cancer Control (UICC, [84]), bezieht im Folgenden aber auch Patienten mit Stadium T3 in die weiteren Berechnungen zur GKV-Zielpopulation mit ein. Diesem Vorgehen kann gefolgt werden. Insgesamt ist die Erkrankung plausibel und ausführlich dargestellt.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt die Hemmung des VEGF-Signalwegs als wichtige therapeutische Option bei der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Derzeit greifen hier verschiedene Substanzen an, u. a. auch Axitinib. Der pU zitiert nationale und internationale Leitlinien als Beleg für einen grundsätzlich großen Bedarf nach wirksamen und verträglichen Zweitlinientherapien nach erfolgter Therapie mit Zytokinen oder Sunitinib.

##### **3.1.3 Prävalenz und Inzidenz**

Der pU basiert die Angaben zur Inzidenz des Nierenkarzinoms (ICD-10 Code C64) auf Angaben des Robert-Koch-Instituts und damit auf eine öffentlich zugängliche Datenquelle [85]. Hiernach ist in Deutschland von 14 500 Neuerkrankungen im Jahr 2008 bzw. 15 100 Neuerkrankungen im Jahr 2012 auszugehen, wobei der leichte Anstieg vor allem auf die Altersentwicklung der Gesamtbevölkerung zurückgeht. Auch die vom pU angegebenen altersspezifischen Erkrankungsraten sowie die 5-Jahres-Prävalenz basieren auf Angaben des Robert-Koch-Instituts. Die weiteren Berechnungen nimmt der pU ausgehend von den Inzidenzraten vor.

Laut Robert-Koch-Institut [85] sind 90 % aller inzidenten Nierentumore Nierenzellkarzinome und rund 26 % entfallen auf die Krankheitsstadien T3 und T4. Dementsprechend berechnet der pU zunächst in einem Basisszenario unter Verwendung dieser Zahlen die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms und danach den prozentualen Anteil der Patienten im Stadium T3 und T4. Der pU ergänzt diese Berechnung durch ein Minimal- und Maximalszenario, in dem die

Anteile der Patienten mit Nierenzellkarzinomen sowie in den Krankheitsstadien T3 und T4 unter Verwendung von Registerdaten [86-90] abgeschätzt werden. Die Angaben zu den Minimal- und Maximalszenarien werden im Folgenden jedoch nicht weiter in die Berechnungen einbezogen, sondern die Unsicherheit wird stattdessen durch die Angabe von Clopper-Pearson-Konfidenzintervallen dargestellt. Im Jahr 2012 ist somit bei geschätzten 15 100 Krebsneuerkrankungen von 13 590 Nierenzellkarzinomen auszugehen, wovon sich rund 3533 (2643 bis 5498) im Stadium T3 oder T4 befinden.

Zur Abschätzung des Anteils der Patienten mit Sunitinib- bzw. Zytokin-Vorbehandlung zieht der pU vorwiegend Daten aus einer klinischen Registerstudie, dem RCC-Register [91], heran. Hiernach erhalten 61,4 %, d. h. rund 2170 (1482 bis 3662) Patienten eine Zweitlinientherapie. Eine Erstlinientherapie mit Sunitinib haben davon rund 49,5 %, d.h. rund 1074 (587 bis 2179) Patienten erhalten, eine Erstlinientherapie mit einem Zytokin rund 0,3 %, d. h. 7 (0 bis 128) Patienten. Insgesamt ist laut pU von rund 1080 (587 bis 2307) Patienten mit Sunitinib oder Zytokin-Vorbehandlung auszugehen.

### **Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz**

Zusätzlich stellt der pU die Berechnung einer Prognose der Inzidenz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms für die Jahre 2013 bis 2017 dar. Die Berechnung erfolgte basierend auf Annahmen zu altersspezifischen Erkrankungsraten [85] sowie Annahmen des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerungsentwicklung in den betreffenden Jahren [92]. Es ist hiernach ein moderater Anstieg der Inzidenzen in den kommenden Jahren zu erwarten.

### **GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Der pU geht von einem Anteil von 85,1 % Versicherungsnehmern in der gesetzlichen Krankenkasse in Deutschland aus. Unter Berücksichtigung dieses Anteils ergeben sich laut pU folgende gerundete GKV-Zielpopulationen: 914 (446 bis 1 854) Patienten mit Sunitinib-Vorbehandlung, 6 (0 bis 109) Patienten mit Zytokin-Vorbehandlung und somit insgesamt 919 (446 bis 1963) Patienten mit Sunitinib- oder Zytokin-Vorbehandlung.

### **Bewertung des Instituts**

Die Darstellung des therapeutischen Bedarfs ist nicht in allen Punkten schlüssig. Bei der Entnahme und Aufbereitung der Registerdaten sowie der Darstellung der prognostischen Daten finden sich kleinere Fehler, die sich aber nicht wesentlich auf das rechnerische Ergebnis der Zielpopulationsgröße auswirken. Der pU basiert angegebene Streubereiche nicht auf minimalen und maximalen Quellenangaben, sondern berechnet Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle. Es ist für das Institut jedoch nicht nachvollziehbar, warum dieses Vorgehen gewählt wurde. Auch ließen sich die Berechnungen der Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle aufgrund fehlender weiterer methodischer Angaben nicht überprüfen. Die Verwendung der Inzidenz ohne Berücksichtigung der Prävalenzraten geht mit einer Unterschätzung der Zielpopulationsgröße einher. Dagegen geht der pU bei der Abschätzung

des Anteils der Patienten in T3 von einer Überschätzung der Zielpopulationsgröße aus, da hier auch Patienten mit nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom beinhaltet sein können.

Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel, allerdings können in den ersten Jahren der Anwendung bereits prävalente Patienten die Schätzung der GKV-Zielpopulation deutlich vergrößern. Die Zuverlässigkeit der Abschätzung des Anteils der Patienten mit Sunitinib- bzw. Zytokin-Vorbehandlung kann aufgrund fehlender aktueller Vergleichsdaten nicht beurteilt werden.

### **3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Der pU beansprucht für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mit vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin für die Behandlung mit Axitinib einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser Bewertung kann nicht gefolgt werden. Es fand sich nur ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Axitinib in der Gruppe der erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangehender Therapie mit Zytokinen (siehe Abschnitt 2.5).

## **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU schätzt die mittlere Behandlungsdauer auf Basis der AXIS-Studie [93] ab und fügt eine Sonderauswertung bei (für Ergebnisse siehe Modul 4 des Dossiers). Hieraus ergeben sich für Axitinib nach Vortherapie mit Sunitinib 203 Tage, nach Vortherapie mit Zytokin 266 Tage und für Sorafenib nach Vortherapie mit einem Zytokin 243 Tage. Zu beachten ist, dass die Axis-Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts (31.08.2010) nicht abgeschlossen war. Für Everolimus gibt der pU mit 141 Tagen die mediane Behandlungsdauer aus der Record-Studie [10] an.

Bei einer empirischen Betrachtung sind die medianen Behandlungsdauern zu bevorzugen (Axitinib nach Vortherapie mit Sunitinib: 180 Tage, Axitinib mit Vortherapie mit einem Zytokin: 257 Tage, Sorafenib nach Vortherapie mit Zytokin: 230 Tage, Quelle: Modul 4A, S. 73). Daneben können Axitinib, Sorafenib und Everolimus gemäß Fach- und Gebrauchsinformation kontinuierlich verabreicht werden, solange ein klinischer Nutzen besteht. Somit beträgt die theoretische Dauer der Behandlung 365 Tage pro Jahr.

### **3.2.2 Verbrauch**

Für Axitinib wurde vom pU eine Tagesgesamtdosis von 10 mg (2 Tabletten à 5 mg) angenommen. Hieraus ergeben sich pro Patient für Axitinib- nach Sunitinib-Behandlung

2 300 mg (203 Behandlungstage) und für Axitinib nach Zytokin-Behandlung 2660 mg (266 Behandlungstage).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Sorafenib geht der pU von einer Tagesgesamtdosis von 800 mg aus (4 Tabletten à 200 mg). Es ergeben sich für Sorafenib nach Zytokin-Behandlung 194 400 mg (243 Behandlungstage) pro Patient. Für Everolimus beträgt die Tagesgesamtdosis 10 mg und der pU berechnet für 141 Behandlungstage (1 Tablette à 10 mg) einen Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 1410 mg.

Bei Verwendung der medianen Behandlungstage ergeben sich etwas geringere Jahresdurchschnittsverbräuche, und zwar pro Patient für Axitinib- nach Sunitinib-Behandlung 1800 mg (180 Behandlungstage), für Axitinib nach Zytokin-Behandlung 2570 mg (257 Behandlungstage) und für Sorafenib nach Zytokin-Behandlung 184 000 mg (230 Behandlungstage).

Es handelt sich bei den Berechnungen zu Axitinib um Minimalszenarien, da der pU den Jahresdurchschnittsverbrauch nur auf Basis der Anfangsdosierung (2-mal 5 mg = 10 mg pro Tag) berechnet hat. Laut Fach- und Gebrauchsinformation sind schrittweise Dosiserhöhungen bis zu 2-mal 10 mg täglich möglich [3]. Darüber hinaus handelt es sich bei Axitinib laut Fach- und Gebrauchsinformation um eine Therapie, die so lange fortgeführt werden kann, wie ein klinischer Vorteil vorliegt oder inakzeptable Toxizität beobachtet wird. Es sind also zusätzlich die Jahresverbräuche bei einer kontinuierlichen Basisbehandlung (2-mal 5 mg = 10 mg pro Tag für 365 Tage) sowie zusätzlich im Rahmen eines Maximalszenarios eine Behandlung über 365 Tage mit Titrierung auf 20 mg pro Tag zu betrachten. Hierbei ergeben sich für Axitinib bei kontinuierlicher Behandlung ohne Auftitrierung 3650 mg und mit Auftitrierung 7076 mg jeweils pro Patient und Jahr. Bei kontinuierlicher Behandlung ergeben sich für Sorafenib 292 000 mg und für Everolimus 3650 mg pro Patient und Jahr.

### **3.2.3 Kosten**

Die im Dossier angegebenen Preise für Axitinib fanden sich in der Lauer-Taxe mit Abruf am 15.10.2012 wieder, ebenfalls die Preisangaben für die zweckmäßige Vergleichstherapie Sorafenib mit Stand vom 01.08.2012 sowie für Everolimus mit Stand vom 15.08.2012.

Insgesamt sind die Preisangaben in ihrer Darstellung transparent und in ihrer Größenordnung plausibel.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen**

Die Berechnung der Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient und Jahr erfolgte auf Basis der geschätzten mittleren Behandlungsdauer. Es ergeben sich für Axitinib nach Vortherapie mit Sunitinib 24,14 € bzw. für Axitinib nach Vortherapie mit einem Zytokin 29,71 €. Für die Therapie mit Sorafenib nach einer Zytokin-Behandlung fallen

keine zusätzlichen Kosten an. Für Everolimus ergeben sich für die geschätzte mediane Behandlungsdauer 8,41 € zusätzliche Behandlungskosten.

Die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen sind vom pU umfassend und plausibel bepreist worden. Diese Berechnungen beinhalten kleinere Ungenauigkeiten, sind aber insgesamt basierend auf den Annahmen des pU nachvollziehbar. Bei Berechnung mittels der medianen Behandlungsdauer durch das Institut ergeben sich jeweils pro Patient und Jahr etwas geringere Kosten. Diese betragen für Axitinib nach Vortherapie mit Sunitinib rund 18,00 € sowie für Axitinib nach Vortherapie mit einem Zytokin 25,50 €. Bei kontinuierlicher Behandlung mit Axitinib fallen im Jahr rund 210,00 € Zusatzkosten pro Patient an, eine kontinuierliche Behandlung mit Everolimus erzeugt rund 17,45 € Zusatzkosten.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Axitinib nach Sunitinib-Behandlung auf 35 375,21 € und nach Zytokin-Behandlung auf 46 236,62 €. Die Jahrestherapiekosten für Sorafenib nach Zytokin-Behandlung belaufen sich auf 36 747,32 €. Für eine Therapie mit Everolimus fallen laut pU 19 218,77 € im Jahr an.

Diese Angaben sind in ihrer Darstellung transparent basieren jedoch auf den mittleren Behandlungsdauern und vernachlässigen die mögliche Auftitrierung. Außerdem erfolgte eine Berechnung der Kosten ohne Verwurf, dem das Institut nur im Fall einer kontinuierlichen Behandlung folgt. Bei Berechnung mit medianen Behandlungsdauern und Berücksichtigung eines möglichen Verwurfs ergeben sich pro Patient und Jahr für Axitinib nach Sunitinib-Behandlung rund 34 116 € und nach Zytokin-Behandlung rund 48 738 €. Die Jahrestherapiekosten für Sorafenib nach Zytokin-Behandlung belaufen sich auf 38 167 € pro Patient und Jahr. Die Jahrestherapiekosten für Everolimus betragen bei Berechnung mit medianer Behandlungsdauer und Berücksichtigung eines möglichen Verwurfs 24 453 €. Unter Berücksichtigung einer kontinuierlichen Behandlung mit Axitinib ohne Auftitrierung werden Kosten in Höhe von rund 63 503 € und mit Auftitrierung von rund 123 171 € pro Patient und Jahr für plausibel gehalten. Für eine kontinuierliche Behandlung mit Sorafenib werden die Kosten auf 55 305 € und für Everolimus auf 49 567 € pro Patient und Jahr geschätzt.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht Angaben zum ambulanten Versorgungsbereich, Kontraindikationen, Therapieabbruchraten sowie zur aktuellen Versorgungssituation von Sorafenib als Zweitlinientherapie. Zu Patientenpräferenzen werden mangels Daten keine Angaben gemacht. Für das Jahr 2012 geht der pU für Axitinib von einem Marktanteil von 5 % aus, der sich bis 2014 auf 30 % steigert.

Diese Angaben zur aktuellen Versorgungssituation sowie zu den erwarteten Marktanteilen können aufgrund fehlender Vergleichsdaten nicht beurteilt werden.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Es liegen keine zuverlässigen Abschätzungen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Sunitinib- und Zytokin-Erstlinientherapie in Deutschland vor. Durch die Berechnung der Zielpopulationsgröße auf Basis der Inzidenzraten ist von einer Unterschätzung, durch den Einbezug aller Patienten im Krankheitsstadium T3 von einer Überschätzung der Zielpopulationsgröße auszugehen. Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel, allerdings können in den ersten Jahren der Anwendung bereits prävalente Patienten die Schätzung der GKV-Zielpopulation deutlich vergrößern.

## **4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)**

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

### **4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)**

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

#### **Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers werden Angaben zum Wirkmechanismus von Axitinib und zu anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, gemacht. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

#### **Zugelassene Anwendungsgebiete**

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum Zulassungsstatus international erscheinen umfassend. Es lagen keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

### **4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)**

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) umfassend. Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

## 5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Axitinib ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.

### 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Axitinib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungssituation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
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.		

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

### 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Es liegen keine zuverlässigen Abschätzungen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Sunitinib- und Zytokin-Erstlinientherapie in Deutschland vor. Durch die Berechnung der Zielpopulationsgröße auf Basis der Inzidenzraten ist von einer Unterschätzung, durch den Einbezug aller Patienten im Krankheitsstadium T3 von einer Überschätzung der Zielpopulationsgröße auszugehen. Das Institut geht davon aus, dass die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel sind, gibt jedoch weiterhin zu bedenken, dass in den ersten Jahren der Anwendung bereits prävalente Patienten die Schätzung der GKV-Zielpopulation deutlich vergrößern können.

Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Axitinib	919 (CP KI: 446-1963) <sup>a</sup>	Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel. Bereits prävalente Patienten können die Schätzung der GKV-Zielpopulation deutlich vergrößern. Nach Schätzung des pU erhalten ca. 99% der Patienten eine Sunitinib-Vorbehandlung und ca. 1% eine Zytokin-Vorbehandlung.
a: Angabe des pU. CP KI: Clopper-Pearson-Konfidenzintervall, pU: pharmazeutischer Unternehmer		

#### 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Bei der Kostenberechnung entstehen Abweichungen zwischen dem pU und dem Institut hauptsächlich durch die Betrachtung medianer Behandlungsdauern und der zusätzlichen Berücksichtigung einer kontinuierlichen Therapie, des Verwurfs sowie bei Axitinib einer möglichen Auftitrierung.

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Axitinib	Zielpopulation nach Sunitinib-Therapie und empirischer Behandlungsdauer	35 375,21 <sup>a</sup>	Auf Basis der medianen Behandlungsdauer unter Berücksichtigung des Verwurfs entstehen Kosten in Höhe von 34 116 € <sup>b</sup> .
	Zielpopulation nach Zytokin-Therapie und empirischer Behandlungsdauer	46 236,62 <sup>a</sup>	Auf Basis der medianen Behandlungsdauer unter Berücksichtigung des Verwurfs entstehen Kosten in Höhe von 48 738 € <sup>b</sup> .
	Zielpopulation bei kontinuierlicher Dauertherapie	Keine Angabe des pU.	Ohne Berücksichtigung einer Auftitrierung entstehen Kosten in Höhe von 63 503 € <sup>b</sup> Unter Berücksichtigung einer maximalen Auftitrierung entstehen Kosten in Höhe von 123 171 € <sup>b</sup> .
Sorafenib	Zielpopulation nach Zytokin-Therapie und empirischer Behandlungsdauer	36 747,32 <sup>a</sup>	Auf Basis der medianen Behandlungsdauer unter Berücksichtigung des Verwurfs entstehen Kosten in Höhe von 38 167 € <sup>b</sup> .
	Zielpopulation bei kontinuierlicher Dauertherapie	Keine Angabe des pU.	Es entstehen Kosten in Höhe von 55 305 € <sup>b</sup> .
Everolimus	Zielpopulation nach Sunitinib-Therapie und empirischer Behandlungsdauer	19 218,77 <sup>a</sup>	Auf Basis der medianen Behandlungsdauer unter Berücksichtigung des Verwurfs entstehen Kosten in Höhe von 24 453 € <sup>b</sup> .
	Zielpopulation bei kontinuierlicher Dauertherapie	Keine Angabe des pU.	Es entstehen Kosten in Höhe von 49 567 € <sup>b</sup> .
a: Angabe des pU. b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

## 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte

nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

*„Die Anforderungen des European Public Assessment Report (EPAR) für Axitinib stimmen mit den Aussagen im Risikomanagementplan für Axitinib überein. Spezielle Anforderungen (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) sind im EPAR nicht benannt. Alle identifizierten Arzneimittelrisiken sind ausreichend über die existierenden Produktinformationen abgedeckt und es sind aktuell keine über die Routinepharmakovigilanzaktivitäten hinausgehenden zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen erforderlich. Dies ist in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben.“*

## 6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 21.06.2012 [Zugriff: 04.12.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-634/VerfO\\_2012-06-21.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-634/VerfO_2012-06-21.pdf).
3. Pfizer. Inlyta 1/5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2012 [Zugriff: 02.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Escudier B. New perspectives: an oral multikinase inhibitor in patients with advanced RCC. Eur Urol Supplements 2007; 6(7): 499-504.
5. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356(2): 125-134.
6. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol 2009; 27(20): 3312-3318.
7. Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, Motzer RJ, Haas T, Hollaender N et al. Patient-reported outcomes in a phase III study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. Oncologist 2011; 16(5): 632-640.
8. Bracarda S, Hutson TE, Porta C, Figlin RA, Calvo E, Grünwald V et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. Br J Cancer 2012; 106(9): 1475-1480.
9. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. Eur J Cancer 2012; 48(3): 333-339.
10. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010; 116(18): 4256-4265.
11. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008; 372(9637): 449-456.

12. Oudard S, Thiam R, Fournier LS, Medioni J, Lamuraglia M, Scotte F et al. Optimisation of the tumour response threshold in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: analysis of response and progression-free survival in the RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 2012; 48(10): 1512-1518.
13. Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A et al. Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. *Eur Urol* 2012; 61(4): 826-833.
14. Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, Hamamoto Y, Maruoka M, Fujimoto H et al. Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(1): 17-24.
15. White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(3): 396-403.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: [https://www.iqwig.de/download/A11-02\\_Ticagrelor\\_Nutzenbewertung\\_%C2%A735a\\_SGB\\_V\\_.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf).
17. Novartis Pharma. Afinitor: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 02.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Bayer. Nexavar 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2012 [Zugriff: 02.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Kirchner H, Casper J, Gailer T, Overkamp F, Schmidinger M, De Santis M et al. Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) [online]. 04.2012 [Zugriff: 05.11.2012]. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/nierenzellkarzinom%20%28hypernephrom%29>.
20. National Comprehensive Cancer Network. Kidney cancer: version 2.2012 [online]. In: NCCN Guidelines. 2012 [Zugriff: 05.11.2012]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
21. 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.
22. Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K et al. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *J Support Oncol* 2006; 4(4): 191-199.
23. Pfizer. Axitinib (AG-013736) as second line therapy for metastatic renal cell cancer: AXIS trial; study A4061032; final full clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

24. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
25. Coppin C, Le L, Wilt TJ, Kollmannsberger C. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD006017.
26. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy. FKSI -15 [online]. 19.11.2007 [Zugriff: 06.11.2012]. URL: <http://www.facit.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=45182>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).
28. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy. FKSI -DRS [online]. 16.11.2007 [Zugriff: 06.11.2012]. URL: <http://www.facit.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=45184>.
29. Koller M, Neugebauer EA, Augustin M, Bussing A, Farin E, Klinkhammer-Schalke M et al. Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung: konzeptuelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen. *Gesundheitswesen* 2009; 71(12): 864-872.
30. Pfizer Pharma. Axitinib (Inlyta): ergänzende Analysen zum Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V [unveröffentlicht]. 2012.
31. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 30.11.2012]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWiG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf).
32. 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): iii-x, 1-148.
33. Ballarin R, Spaggiari M, Cautero N, De Ruvo N, Montalti R, Longo C et al. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: the state of the art. *World J Gastroenterol* 2011; 17(43): 4747-4756.
34. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012; 23(4): 973-980.
35. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(23): 1642-1649.
36. European Commission. Adoption of commission implementing decision granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Inlyta - Axitinib", a medicinal product for human use. Brüssel: EC; 2012.

37. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 14.12.2005 [Zugriff: 16.11.2012]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC500017748.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf).
38. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 15.12.2011 [Zugriff: 16.11.2012]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/12/WC500119966.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf).
39. Hairulfaizi H, Rohaizak M, Naqiyah I, Yahya M, Tan G, Zainuddin Z. Breast and axillary lymph nodes metastasis five years after radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Libyan J Med* 2009; 4(3): 120-122.
40. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer* 2004; 91(3): 504-511.
41. Hoshi S, Jokura H, Nakamura H, Shintaku I, Ohyama C, Satoh M et al. Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 patients. *Int J Urol* 2002; 9(11): 618-625.
42. Hotte SJ, Bjarnason GA, Heng DY, Jewett MA, Kapoor A, Kollmannsberger C et al. Progression-free survival as a clinical trial endpoint in advanced renal cell carcinoma. *Curr Oncol* 2011; 18(Suppl 2): S11-S19.
43. Iesalnieks I, Winter H, Bareck E, Sotiropoulos GC, Goretzki PE, Klinkhammer-Schalke M et al. Thyroid metastases of renal cell carcinoma: clinical course in 45 patients undergoing surgery; assessment of factors affecting patients' survival. *Thyroid* 2008; 18(6): 615-624.
44. Karam JA, Rini BI, Varella L, Garcia JA, Dreicer R, Choueiri TK et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2011; 185(2): 439-444.
45. Karam JA, Wood CG. The role of surgery in advanced renal cell carcinoma: cytoreductive nephrectomy and metastasectomy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25(4): 753-764.
46. Kramer MW, Merseburger AS, Peters I, Waalkes S, Kuczyk MA. Systemische und operative Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Urologe* 2011; 51(2): 217-225.
47. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol* 1998; 159(4): 1163-1167.
48. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS et al. Guidelines on renal cell carcinoma [online]. 04.2010 [Zugriff: 16.11.2012]. URL: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/NEW09\\_Renal\\_Cell\\_Carcinoma\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/NEW09_Renal_Cell_Carcinoma_LR.pdf).

49. Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999; 84(4): 405-411.
50. Mohamed AF, Hauber AB, Neary MP. Patient benefit-risk preferences for targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics* 2011; 29(11): 977-988.
51. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Solide Hirnmetastasen [online]. 2008 [Zugriff: 16.11.2012]. URL: [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap\\_082.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_082.pdf).
52. Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, Riggs SB, Liu W, Kabbinavar FF et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer* 2008; 113(7): 1641-1648.
53. Sountoulides P, Metaxa L, Cindolo L. Atypical presentations and rare metastatic sites of renal cell carcinoma: a review of case reports. *J Med Case Rep* 2011; 5: 429.
54. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, Stadler T, Roosen A, Karl A et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol* 2010; 28(4): 543-547.
55. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(5): 1091-1096.
56. Tanis PJ, Van der Gaag NA, Busch OR, Van Gulik TM, Gouma DJ. Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Surg* 2009; 96(6): 579-592.
57. Tatoğlu MT, Özülker T, Değirmenci H, Sayiotalgan AT. Subcutaneous fatty tissue metastasis from renal cell carcinoma detected with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging. *Indian J Nucl Med* 2011; 26(1): 27-30.
58. Terada T. Cutaneous metastasis of renal cell carcinoma: a report of two cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5(2): 175-178.
59. Weis J, Boehncke A. Psychische Komorbidität bei Krebserkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2011; 54(1): 46-51.
60. 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. *J Med Econ* 2012; 28(8): 1-10.
61. Wood SL, Brown JE. Skeletal metastasis in renal cell carcinoma: current and future management options. *Cancer Treat Rev* 2012; 38(4): 284-291.
62. Woodward E, Jagdev S, McParland L, Clark K, Gregory W, Newsham A et al. Skeletal complications and survival in renal cancer patients with bone metastases. *Bone* 2011; 48(1): 160-166.

63. Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, Tamboli P, Matin SF, Wood CG. Early primary tumor size reduction is an independent predictor of improved overall survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *Eur Urol* 2011; 60(6): 1273-1279.
64. Albiges L, Oudard S, Negrier S, Caty A, Gravis G, Joly F et al. Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(5): 482-487.
65. Assouad J, Petkova B, Berna P, Dujon A, Foucault C, Riquet M. Renal cell carcinoma lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(4): 1114-1120.
66. Basappa NS, Elson P, Golshayan AR, Wood L, Garcia JA, Dreicer R et al. The impact of tumor burden characteristics in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Cancer* 2011; 117(6): 1183-1189.
67. Cella D, Pickard AS, Duh MS, Guerin A, Mishagina N, Antràs L et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer* 2012; 48(3): 311-323.
68. Dahlman P, Brekkan E, Magnusson A. CT of the kidneys: what size are renal cell carcinomas when they cause symptoms or signs? *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41(6): 490-495.
69. Escudier B, Iacovelli R, Lanoy E, Albiges L, Fizazi K. Tumor burden as an independent prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2012; 30(5 Suppl): 166.
70. Grünwald V, Seidel C, Fenner M, Woike M, Kalanovic D. Early tumor shrinkage as a response to VEGF inhibitors is a valuable predictor of Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) in patients with metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) [Poster]. 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); 01-05062012; Chicago, USA.
71. Johannsen M, Staehler M, Ohlmann CH, Flörcken A, Schmittel A, Otto T et al. Outcome of treatment discontinuation in patients with metastatic renal cell carcinoma and no evidence of disease following targeted therapy with or without metastasectomy. *Ann Oncol* 2011; 22(3): 657-663.
72. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(6): 2261-2266.
73. Krajewski KM, Guo M, Van den Abbeele AD, Yap J, Ramaiya N, Jagannathan J et al. Comparison of four early posttherapy imaging changes (EPTIC; RECIST 1.0, tumor shrinkage, computed tomography tumor density, Choi criteria) in assessing outcome to vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 59(5): 856-862.
74. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002; 7(4): 135-140.

75. Miller K, Bergmann L, Gschwend J, Keilholz U. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Aktuelle Urol* 2011; 42(4): 242-246.
76. Miyake H, Harada KI, Kusuda Y, Fujisawa M. Health-related quality of life in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Int J Clin Oncol* 27.12.2011 [Epub ahead of print].
77. Miyake H, Kurahashi T, Yamanaka K, Kondo Y, Takenaka A, Inoue TA et al. Impact of sorafenib on health-related quality of life in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: a prospective evaluation. *BJU Int* 2010; 106(11): 1643-1647.
78. Molina AM, Zhang J, Lin X, Niculescu L, Korytowsky B, Matczak E et al. Sunitinib objective response in metastatic renal cell carcinoma: analysis of 1,059 patients treated on clinical trials [Poster]. 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); 01-05062012; Chicago, USA.
79. Schips L, Lipsky K, Zigeuner R, Salfellner M, Winkler S, Langner C et al. Impact of tumor-associated symptoms on the prognosis of patients with renal cell carcinoma: a single-center experience of 683 patients. *Urology* 2003; 62(6): 1024-1028.
80. Seidel C, Busch J, Weikert S, Steffens S, Fenner M, Ganser A et al. Progression free survival of first line vascular endothelial growth factor-targeted therapy is an important prognostic parameter in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2012; 48(7): 1023-1030.
81. Staehler M. Hohes objektives Ansprechen wesentlich für längeres Gesamtüberleben: Erstlinientherapie des mRCC mit Sunitinib; ein Fallbericht. *Journal Onkologie* 2012; 12(6): 354-355.
82. Escudier B, Szczylik C, Porta C, Gore M. Treatment selection in metastatic renal cell carcinoma: expert consensus. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9(6): 327-337.
83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.01.2012]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf).
84. Union for International Cancer Control. TNM classification of malignant tumours: changes between the 6th and 7th editions [online]. 2011 [Zugriff: 03.12.2012]. URL: [http://www.uicc.org/sites/default/files/private/TNM\\_Classification\\_of\\_Malignant\\_Tumours\\_Website\\_15%20MAy2011.pdf](http://www.uicc.org/sites/default/files/private/TNM_Classification_of_Malignant_Tumours_Website_15%20MAy2011.pdf).
85. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B et al. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut; 2012. URL: [http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2012/krebs\\_in\\_deutschland\\_2012.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?blob=publicationFile).

86. Epidemiologisches Krebsregister NRW. Report 2011 mit Datenbericht 2009 [online]. 11.2011 [Zugriff: 17.09.2012]. URL: [http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user\\_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Report\\_2011/EKR\\_NRW\\_Report\\_2011\\_Internet.pdf](http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Report_2011/EKR_NRW_Report_2011_Internet.pdf).
87. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen 2009 [online]. 04.2012 [Zugriff: 17.09.2012]. URL: [http://www.krebsregister-niedersachsen.de/registerstelle/dateien/jahresberichte/jb2009gesamt/IB2009\\_Gesamtbericht\\_Internetversion.pdf](http://www.krebsregister-niedersachsen.de/registerstelle/dateien/jahresberichte/jb2009gesamt/IB2009_Gesamtbericht_Internetversion.pdf).
88. Emrich K, Ressing M, Zeißig S, Seebauer G, Blettner M. Krebs in Rheinland-Pfalz: Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz für das Jahr 2008 [online]. 11.2011 [Zugriff: 07.12.2012]. URL: [http://www.krebsregister-rheinland-pfalz.de/index.php?eID=tx\\_nawsecured1&u=0&file=fileadmin/KRRLP/pdf/Jahresberichte/Krebs\\_in\\_Rheinland-Pfalz\\_2008.pdf&t=1354954924&hash=e4a06928c446736e0b9cf9d700ade56c](http://www.krebsregister-rheinland-pfalz.de/index.php?eID=tx_nawsecured1&u=0&file=fileadmin/KRRLP/pdf/Jahresberichte/Krebs_in_Rheinland-Pfalz_2008.pdf&t=1354954924&hash=e4a06928c446736e0b9cf9d700ade56c).
89. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters: Jahresbericht [online]. 2009 [Zugriff: 03.12.2012]. (Schriftenreihe des GKR; Band 1/2009). URL: [http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb2005\\_2006.pdf?start&ts=1268743082&file=jb2005\\_2006.pdf](http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb2005_2006.pdf?start&ts=1268743082&file=jb2005_2006.pdf).
90. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein: Kurzbericht; Inzidenz und Mortalität im Jahr 2009 [online]. 2012 [Zugriff: 30.08.2012]. URL: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2009.pdf>.
91. iOmedico. Tumorregister fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: RCC-Register; achte Zwischenauswertung; Datenstand 15.11.2011; Pfizer Pharma GmbH [unveröffentlicht]. 2011.
92. Statistisches Bundesamt Deutschland. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2012 [Zugriff: 17.04.2012]. URL: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsstand.psm>.
93. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011; 378(9807): 1931-1939.

## **Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Schmidt-Wolf, Ingo, Prof. Dr.	ja	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

### **Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen**

Die Bewertung sollte zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen beinhalten zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?