

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 20.03.2017 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 01.10.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 21.03.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 21.03.2017 aus. Gründe für die Befristung waren zum einen das Fehlen von Daten für Sunitinib-vorbehandelte Patienten ebenso wie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung oder Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom. Zum anderen bestand eine Unsicherheit bei der Interpretation der Studienergebnisse zu Nebenwirkungen, da diese nicht vollständig und differenziert nach Schweregrad vorgelegt wurden.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Axitinib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib	Nivolumab oder Everolimus
2	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin	Sorafenib

a: Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und / oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für die Fragestellung 1 wählt der pU aus den dargestellten Optionen Nivolumab.

Die vorliegende Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Sunitinib-vorbehandelte Patienten

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung 2: Zytokin-vorbehandelte Patienten

Studiencharakteristika

Für die vorliegende Fragestellung werden die Studie AXIS, die auch schon in der Erstbewertung eingeschlossen wurde (Auftrag A12-14), und die Studie A4061051/2L in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studien zum Vergleich von Axitinib und Sorafenib. Die Studie A4061051/2L wurde fast ausschließlich in Asien durchgeführt.

In die Studien AXIS und A4061051/2L wurden erwachsene Patienten mit klarzelligem metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 eingeschlossen. Für die vorliegende Fragestellung ist jeweils nur die Teilpopulation Zytokin-vorbehandelter Patienten relevant. In die Studien AXIS und A4061051/2L wurden keine Patienten mit ECOG-PS > 1 , nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder ohne Metastasen eingeschlossen.

In der Studie AXIS wurden 723 Patienten im Verhältnis 1:1 und in der Studie A4061051/2L 204 Patienten im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die relevante Teilpopulation der Studie AXIS umfasste 126 Patienten im Axitinib-Arm und 125 Patienten im Sorafenib-Arm, die relevante Teilpopulation der Studie A4061051/2L umfasste 68 und 35 Patienten.

Die Vorgaben zur Behandlung der Patienten einschließlich möglicher Dosisanpassungen entsprachen in beiden Studien den Fachinformationen von Axitinib und Sorafenib.

Primärer Endpunkt der Studien war das progressionsfreie Überleben (PFS), relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien AXIS und A4061051/2L als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben in beiden Studien als niedrig eingestuft, während die Endpunkte zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen in beiden Studien ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen.

Ergebnisse

Auf Basis der vorliegenden Daten aus den Studien AXIS und A4061051/2L kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Beleg, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für die übrigen Endpunkte können aufgrund des erhöhten Verzerrungspotenzials maximal Hinweise abgeleitet werden, wenn Daten aus beiden Studien in die Bewertung eingehen.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Symptomatik (FKSI-DRS)
- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien AXIS und A4061051/2L wurden keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben, die in geeigneter Weise die gesundheitsbezogene Lebensqualität abbilden. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUE
- Schwere UE (UE mit CTCAE Grad 3 oder 4)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Therapieabbrüche wegen UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE liegen in keiner der beiden Studien interpretierbare Daten vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Spezifische UE

- Alopezie
- Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Alopezie und Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axitinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib.

- Ausschlag

Für den Endpunkt Ausschlag zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axitinib. Bei diesem Endpunkt liegt darüber hinaus ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Region (Asien, Europa, Nordamerika, andere) vor, der jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenzen bleibt.

Für den Endpunkt Ausschlag ergibt sich somit ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib.

- Dysphonie

Für den Endpunkt Dysphonie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib.

- Fatigue (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Fatigue (CTCAE Grad ≥ 3) ist nur für die Studie AXIS ein Effektschätzer berechenbar. In der Studie AXIS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib.

- Übelkeit

Für den Endpunkt Übelkeit liegt ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Axitinib vor. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

▫ Schilddrüsenunterfunktion

Für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion zeigt sich zwischen den Studien bedeutsame Heterogenität. Eine Zusammenfassung beider Studien für diesen Endpunkt ist entsprechend nicht sinnvoll. Es werden nur die Ergebnisse der Studie AXIS für die Bewertung herangezogen, da diese größer war und auch Patienten aus Europa einschloss. In dieser Studie zeigt sich für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: Sunitinib-vorbehandelte Patienten

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib (Fragestellung 1) keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt.

Fragestellung 2: Zytokin-vorbehandelte Patienten

In der Fragestellung 2 (Zytokin-vorbehandelte Patienten) liegen 2 relevante Studien (AXIS und A4061051/2L) vor. In der Gesamtschau der Ergebnisse ergeben sich auf der Seite der positiven Effekte 3 Hinweise auf einen geringeren Schaden von Axitinib: in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE Grad ≥ 3) mit dem Ausmaß erheblich und in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für die Endpunkte Alopezie und Ausschlag jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird keine getrennte Abwägung für Patienten aus Asien und Europa gegenüber Patienten aus Nordamerika vorgenommen.

Auf der Seite der negativen Effekte liegen ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Axitinib in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Dysphonie mit dem Ausmaß beträchtlich, sowie 2 Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Axitinib, einer in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Fatigue (CTCAE Grad ≥ 3) mit dem Ausmaß gering und einer in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Insgesamt werden die positiven Effekte durch die negativen Effekte nicht gänzlich infrage gestellt, der geringere Schaden erheblichen Ausmaßes wird jedoch auf einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes herabgestuft.

Der pU legt für die relevante Teilpopulation keine vollständige Übersicht aller UE vor, sondern präsentiert nur Ergebnisse zu ausgewählten Ereignissen und dies auch nur für UE mit CTCAE Grad ≥ 3 und UE jeglichen Schweregrads. Angaben zu Häufigkeiten von SUE und Abbrüchen wegen UE fehlen ganz. Aufgrund dieser Unsicherheiten wird die Ergebnissicherheit insgesamt auf einen Anhaltspunkt abgesenkt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib.

Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Axitinib.

Tabelle 3: Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib	Nivolumab oder Everolimus	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin ^c	Sorafenib	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

a: Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und / oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt.
 b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 c: In die beiden relevanten Studien waren nur Patienten mit klarzelligem metastasiertem Nierenzellkarzinom mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 , nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder ohne Metastasen übertragen werden können.
 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Ergänzende Informationen zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Der Umsetzung der vom G-BA im ersten Beschluss zu Axitinib formulierten Befristungsaufgaben ist der pU im vorliegenden Dossier nur teilweise nachgekommen. Er legt weiterhin weder Studien zu Sunitinib-vorbehandelten Patienten noch zu Patienten mit lokal

fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung oder nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom vor. Zu den Nebenwirkungen der Studien AXIS und A4061051/2L stellt der pU für die Neubewertung zwar Daten zu den vom G-BA beispielhaft genannten UE zur Verfügung und liefert auch Auswertungen für die spezifischen UE differenziert nach Schweregrad (CTCAE Grad ≥ 3). Da jedoch im vorliegenden Dossier wiederum keine Daten zu allen in der relevanten Teilpopulation aufgetretenen UE, differenziert nach Schweregrad, vorliegen, lässt sich die Auswahl der spezifischen UE weiterhin nicht vollständig nachvollziehen.