

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axitinib (Ablauf der Befristung)**

Vom 21. September 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. August 2017 (BAnz AT 13.09.2017 B2), wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Axitinib in der Fassung des Beschlusses vom 21. März 2013 (BAnz AT 22.04.2013 B3) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Axitinib wie folgt ergänzt:

## **Axitinib**

Beschluss vom: 21. September 2017  
In Kraft getreten am: 21. September 2017  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. September 2012):**

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

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nivolumab oder Everolimus

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Nivolumab:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Sorafenib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sorafenib:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:Studien AXIS und A4061051/L2: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)<sup>1</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe Axitinib		Kontrollgruppe Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben (OS)					
AXIS (2. DS 01.11.2011)	126	29,4 [24,5; n. b.] 51 (40,5)	125	27,8 [23,1; 34,5] 57 (45,6)	0,81 [0,55; 1,19] 0,287
A4061051/2L (DS 31.10.2011)	68	n. e. [15,9; n. b.] 26 (38,2)	35	n. e. [13,5; n. b.] 11 (31,4)	1,10 [0,54; 2,24] 0,785
Gesamt					0,87 [0,62; 1,22] 0,420
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben <sup>2</sup>					
AXIS (1. DS 31.08.2010)	126	12,1 [10,1; 13,9] 50 (39,7)	125	6,5 [6,3; 8,3] 69 (55,2)	0,46 [0,32; 0,68] < 0,0001 5,6
A4061051/2L (DS 31.10.2011)	68	10,1 [6,5; 12,0] 42 (61,8)	35	6,5 [4,8; 12,0] 20 (57,1)	0,86 [0,50; 1,47] 0,589
Gesamt					0,58 [0,42; 0,78] < 0,001
Symptomatik (FKSI-DRS – Zeit bis zur Verschlechterung) <sup>a</sup>					
AXIS (1. DS 31.08.2010)	126	10,2 [7,7; 16,5] 57 (45,2)	125	7,6 [5,6; n. b.] 55 (44,0)	0,89 [0,62; 1,30] 0,554
A4061051/2L (DS 31.10.2011)	68	12,9 [5,6; n. b.] 34 (50,0)	35	n. e. [5,6; n. b.] 13 (37,1)	1,29 [0,68; 2,45] 0,434

<sup>1</sup> Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A17-12)<sup>2</sup> Daten aus: Dossier Axitinib Modul 4A

Endpunkt	Interventionsgruppe Axitinib		Kontrollgruppe Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Gesamt					0,98 [0,71; 1,35] 0,904

Endpunkt	Interventionsgruppe Axitinib			Kontrollgruppe Sorafenib			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn  MW (SD)	Werte Studien- ende  MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn  MW (SD)	Werte Studien- ende  MW (SD)	MD [95 %-KI] p-Wert
<b>Morbidität</b>							
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) <sup>c</sup>							
AXIS (1. DS 31.08.2010)	126	71,62 (17,84)	63,57 (20,02)	125	71,68 (16,55)	63,66 (16,35)	-1,86 [-5,20; 1,49] 0,277
A4061051/2L (DS 31.10.2011)	68	83,85 (13,85)	76,38 (15,65)	35	83,09 (11,72)	69,46 (22,55)	1,28 [-4,53; 7,09] 0,665
Gesamt							-1,08 [-3,98; 1,82] 0,466

Endpunkt	Interventionsgruppe Axitinib		Kontrollgruppe Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<i>Keine patientenrelevanten Endpunkte in dieser Kategorie erhoben</i>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
Unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt)					
AXIS (2. DS 01.11.2011)	126	0,4 [0,2; 0,5]  116 (92,1)	123	0,2 [0,2; 0,3]  120 (97,6)	-
A4061051/2L (DS 31.10.2011)	68	0,3 [0,3; 0,5]  66 (97,1)	35	0,2 [0,1; 0,4]  35 (100)	-

Endpunkt	Interventionsgruppe Axitinib		Kontrollgruppe Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Schwerwiegende UE (SUE)</b>					
AXIS (2. DS 01.11.2011)	126	27,0 [18,6; n. b.] 41 (32,5)	123	n. e. [18,8; n. b.] 34 (27,6)	1,01 [0,64; 1,59] 0,977
A4061051/2L (DS 31.10.2011)	<i>keine verwertbaren Daten</i>				
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
AXIS (2. DS 01.11.2011)	126	4,6 [3,0; 7,5] 86 (68,3)	123	2,8 [1,1; 6,0] 87 (70,7)	0,84 [0,62; 1,13] 0,250
A4061051/2L (DS 31.10.2011)	68	6,5 [4,1; 9,3] 40 (58,8)	35	6,5 [0,9; 13,8] 22 (62,9)	0,87 [0,52; 1,46] 0,600
Gesamt					0,85 [0,65; 1,10] 0,207
<b>Abbruch wegen UE</b>					
AXIS (2. DS 01.11.2011)	<i>keine verwertbaren Daten</i>				
A4061051/2L (DS 31.10.2011)	<i>keine verwertbaren Daten</i>				
<b>Spezifische UE</b>					
<b>Alopezie</b>					
AXIS (2. DS 01.11.2011)	126	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (7,1)	123	n. e. [n. b.; n. b.] 48 (39,0)	0,14 [0,07; 0,28] < 0,001
A4061051/2L (DS 31.10.2011)	68	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (4,4)	35	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (22,9)	0,17 [0,05; 0,66] 0,003
Gesamt					0,14 [0,08; 0,27] < 0,001
<b>Ausschlag</b>					
AXIS (2. DS 01.11.2011)	126	n. e. [28,3; n. b.] 21 (16,7)	123	n. e. [n. b.; n. b.] 36 (29,3)	0,47 [0,27; 0,81] 0,005
A4061051/2L (DS 31.10.2011)	68	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (17,6)	35	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (28,6)	0,51 [0,22; 1,18] 0,107

Endpunkt	Interventionsgruppe Axitinib		Kontrollgruppe Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesamt					0,48 [0,30; 0,76] 0,002
<i>Dysphonie</i>					
AXIS (2. DS 01.11.2011)	126	n. e. [n. b; n. b.] 38 (30,2)	123	n. e. [n. b; n. b.] 15 (12,2)	2,76 [1,52; 5,03] < 0,001
A4061051/2L (DS 31.10.2011)	68	n. e. [n. b; n. b.] 12 (17,6)	35	n. e. [n. b; n. b.] 3 (8,6)	2,01 [0,57; 7,14] 0,266
Gesamt					2,61 [1,52; 4,48] < 0,001
<i>Fatigue (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>d</sup></i>					
AXIS (2. DS 01.11.2011)	126	n. e. [n. b; n. b.] 18 (14,3)	123	n. e. [n. b; n. b.] 6 (4,9)	2,75 [1,09; 6,97] 0,026
A4061051/2L (DS 31.10.2011)	68	n. e. [n. b; n. b.] 2 (2,9)	35	n. e. [n. b; n. b.] 0 (0)	n. b.
Gesamt					n. b.
<i>Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>e</sup></i>					
AXIS (2. DS 01.11.2011)	126	n. e. [n. b; n. b.] 7 (5,6)	123	n. e. [n. b; n. b.] 24 (19,5)	0,26 [0,11; 0,59] < 0,001
A4061051/2L (DS 31.10.2011)	68	n. e. [n. b; n. b.] 4 (5,9)	35	n. e. [n. b; n. b.] 4 (11,4)	0,46 [0,12; 1,85] 0,263
Gesamt					0,30 [0,15; 0,62] 0,001
<i>Übelkeit</i>					
AXIS (2. DS 01.11.2011)	126	n. e. [n. b; n. b.] 31 (24,6)	123	n. e. [n. b; n. b.] 17 (13,8)	1,77 [0,98; 3,20] 0,056
A4061051/2L (DS 31.10.2011)	68	n. e. [n. b; n. b.] 10 (14,7)	35	n. e. [n. b; n. b.] 2 (5,7)	2,50 [0,55; 11,41] 0,221

Endpunkt	Interventionsgruppe Axitinib		Kontrollgruppe Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit (Wochen) [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesamt					1,85 [1,07; 3,22] 0,029
<i>Schilddrüsenunterfunktion<sup>f</sup></i>					
AXIS (2. DS 01.11.2011)	126	n. e. [n. b; n. b.] 28 (22,2)	123	n. e. [n. b; n. b.] 9 (7,3)	3,28 [1,55; 6,96] 0,001
A4061051/2L (DS 31.10.2011)	68	n. e. [15,5; n. b.] 20 (29,4)	35	n. e. [n. b; n. b.] 7 (20,0)	1,47 [0,62; 3,47] 0,384
<p>a Verschlechterung um <math>\geq 3</math> Punkte während der Studie</p> <p>b Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c Eine positive Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.</p> <p>d Ergebnisse zum PT Fatigue (alle Schweregrade, HR [95 %-KI], p-Wert): 1,59 [1,03; 2,46], 0,034 (AXIS); 0,72 [0,33; 1,60], 0,419 (A4061051/2L); keine Metaanalyse aufgrund von Heterogenität (<math>I^2 = 66,0\%</math>; <math>p = 0,086</math>)</p> <p>e Ergebnisse zum PT Hand-Fuß-Syndrom (alle Schweregrade, HR [95 %-KI], p-Wert): 0,35 [0,24; 0,52], <math>&lt; 0,001</math> (AXIS); 0,52 [0,28; 0,96], 0,035 (A4061051/2L); 0,40 [0,28; 0,57], <math>&lt; 0,001</math> (Metaanalyse)</p> <p>f Keine Metaanalyse aufgrund von Heterogenität (<math>I^2 = 47,7\%</math>; <math>p = 0,167</math>)</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS: Datenschnitt; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred Term; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

ca. 480 – 2400 Patienten

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

ca. 3 – 6 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Inlyta® (Wirkstoff: Axitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. August 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002406/WC500132188.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Axitinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In den Studien AXIS und A4061051/L2 wurden ausschließlich Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patienten mit nicht-klarzigem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

Des Weiteren wurden in den Studien AXIS und A4061051/L2 gemäß den Einschlusskriterien nur Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom untersucht. Zu Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne (Fern-)Metastasenbildung liegen keine Daten vor.

Insbesondere bei diesen Patienten sollte vor Therapiebeginn und während der Therapie eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung und engmaschige Kontrolle des Therapieerfolges vorgenommen werden.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

Bezeichnung der Therapie
Zu bewertendes Arzneimittel:
Axitinib
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Everolimus
Nivolumab

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 01.09.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axitinib	46 867,43 € – 93 734,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sorafenib	59 931,04 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2017 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken