

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

Vom 21. März 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. März 2013 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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT. Monat JJJJ Bx), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Axitinib wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

Axitinib

Beschluss vom: 21. März 2013

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Inlyta® ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Everolimus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Everolimus:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sorafenib:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Mortalität			
	<u>Axitinib</u> 25%-Quantil Überlebenszeit [95%-KI] N = 126	<u>Sorafenib</u> 25%-Quantil Überlebenszeit [95%-KI] N = 125	<u>Axitinib vs. Sorafenib</u> HR [95%-KI] p-Wert
<i>Datenschnitt 31.08.2010</i>			
Gesamtüberleben ²	15,9 Monate [11,6;k.S.]	12,2 Monate [10,7; k.S.]	0,744 [0,423;1,307] 0,304
<i>Datenschnitt 01.11.2011</i>			
Gesamtüberleben ²	15,9 Monate [13,1;22,5]	13,8 Monate [11,7;18,0]	0,813 [0,555;1,191] 0,288
Morbidität³			
FKSI-DRS-Score			
	<u>Axitinib</u> Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-DRS ⁴ / Patienten mit Ereignis n (%) ⁵ N = 126	<u>Sorafenib</u> Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-DRS ⁴ / Patienten mit Ereignis n (%) ⁵ N = 125	<u>Axitinib vs. Sorafenib</u> HR [95%-KI] p-Wert
Symptomatik (FKSI-DRS), Response	10,2 Monate/ 58 (46,0 %)	7,6 Monate/ 55 (44,0 %)	HR 0,933 [0,645;1,351] 0,713
Gesundheitsbezogene Lebensqualität³			
FKSI-15-Score			
	<u>Axitinib</u> Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-15 ⁶ / Patienten mit Ereignis n (%) ⁷ N = 126	<u>Sorafenib</u> Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-15 ⁶ / Patienten mit Ereignis n (%) ⁷ N = 125	<u>Axitinib vs. Sorafenib</u> HR [95%-KI] p-Wert
FKSI-15 ⁶ , Response	12,9 Monate/ 56 (44,4 %)	8,5 Monate/ 57 (45,6 %)	HR 0,858 [0,593;1,241] 0,416
EQ-5D	Keine Analysen für die Zytokin-Population vorhanden		

Nebenwirkungen³			
	<u>Axitinib</u> Zeit bis zum Erstauftreten- Median [95% KI] ⁸ / Patienten mit Ereignissen n (%) N = 126	<u>Sorafenib</u> Zeit bis zum Erstauftreten- Median [95% KI] ⁸ / Patienten mit Ereignissen n (%) N = 123	<u>Axitinib vs. Sorafenib</u> HR [95% KI] p-Wert
UE	11 Tage [8;15]/ 116 (92,1 %)	7 Tage [5;8]/ 120 (97,6 %)	nicht interpretierbar ⁹
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	166 Tage [96;254]/ 74 (58,7 %)	84 Tage [32;155]/ 83 (67,5 %)	0,750 [0,548;1,026] 0,072
SUE	k.S./ 27 (21,4 %)	k.S./ 31 (25,2 %)	0,790 [0,472;1,324] 0,370
Therapieabbruch wegen UE	k.S./ 7 (5,6 %)	k.S./ 9 (7,3 %)	0,715 [0,266;1,922] 0,506
Häufige UE			
Alopezie alle CTCAE-Grade	k.S./ 6 (4,8%)	k.S./ 44 (35,8%)	0,102 [0,043;0,240] <0,001
CTCAE-Grad 2 ^{10,11}	keine Ereignisse	keine Ereignisse	k.A.
verminderter Appetit alle CTCAE-Grade	k.S./ 30 (23,8 %)	k.S./ 23 (18,7 %)	1,310 [0,760;2,255] 0,330
CTCAE-Grade ≥ 3 ¹⁰	6 (4,8 %)	3 (2,4 %)	1,823 [0,458;7,336] 0,8075 ¹²
Ausschlag alle CTCAE-Grade	k.S./ 17 (13,5 %)	k.S./ 36 (29,3 %)	0,396 [0,223;0,706] 0,002
CTCAE-Grade ≥ 3 ¹⁰	keine Ereignisse	4 (3,3 %)	k.A.
Diarrhoe alle CTCAE-Grade	227 Tage [141;469]/ 62 (49,2 %)	328 Tage [134;k.S.]/ 56 (45,5%)	0,954 [0,664;1,369] 0,799
CTCAE-Grade ≥ 3 ¹⁰	12 (9,5 %)	9 (7,3 %)	1,196 [0,503;2,841] 0,6572 ¹²

Dysphonie alle CTCAE-Grade	k.S./ 38 (30,2 %)	k.S./ 15 (12,2 %)	2,643 [1,454;4,807] 0,001
CTCAE-Grad 3 ^{10,13}	keine Ereignisse	keine Ereignisse	k.A.
Fatigue alle CTCAE-Grade	k.S./ 46 (36,5 %)	k.S./ 30 (24,4 %)	1,624 [1,024;2,573] 0,039
CTCAE-Grad 3 ^{10,13}	15 (11,9 %)	4 (3,3 %)	3,613 [1,198;10,9] 0,9927 ¹²
Hand-Fuß-Syndrom alle CTCAE-Grade	k.S./ 37 (29,4 %)	45,0 Tage [21;361]/ 71 (57,7 %)	0,350 [0,235;0,522] <0,001
CTCAE-Grad 3 ^{10,13}	6 (4,8 %)	23 (18,7 %)	0,226 [0,092;0,556] 0,0002 ¹²
Hypertonie alle CTCAE-Grade	371 [59;k.S.] Tage/ 60 (47,6 %)	k.S./ 52 (42,3 %)	1,171 [0,808;1,698] 0,405
CTCAE-Grade ≥ 3 ¹⁰	29 (23,0 %)	19 (15,4 %)	1,516 [0,850;2,704] 0,9218 ¹²
Übelkeit alle CTCAE-Grade	k.S./ 27 (21,4 %)	k.S./ 14 (11,4 %)	1,963 [1,029;3,743] 0,041
CTCAE-Grade ≥ 3 ¹⁰	2 (1,6%)	1 (<1,0%)	k.A.

verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = EuroQuol-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; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; k.S. = kein Schätzer; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

¹ aus der Dossierbewertung des IQWiG (A12-14) zu Axitinib

² FAS-Auswertung der Intention-to-Treat-Population

³ Datenstand: Endauswertung 31. August 2010

⁴ Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Abfall um mind. 3 Punkte im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn

⁵ Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung im FKSI-DRS um mehr als 2 Punkte

⁶ Zeit bis zur Verschlechterung definiert als Abfall um mind. 5 Punkte im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn

⁷ Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung im FKSI-15 um mehr als 4 Punkte

⁸ Angaben der Ersteintrittszeiten beziehen sich auf alle CTCAE-Grade, Daten für einen Vergleich der Ersteintrittszeiten ausschließlich für unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade ≥ 3 liegen nicht vor

⁹ hierunter können sich bspw. eine Vielzahl vorübergehender UEs befinden. Eine Information hierzu liegt nicht vor; daher ist unklar, was ein Effekt bedeuten würde

¹⁰ aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren

¹¹ In der CTCAE-Systematik gibt es keine Alopezie Grade > 2

¹² p-Wert basiert auf einem 1-seitigen unstratifizierten Log-Rank-Test zum Niveau von 0,025

¹³ In der CTCAE-Systematik gibt es keine Dysphonie/Fatigue/Hand-Fuß-Syndrom Grade > 3

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

a) Patienten mit einer Vorbehandlung mit Sunitinib:

Anteil an der Zielpopulation: ca. 99 %

Anzahl der Patienten: ca. 914 Patienten

b) Patienten mit einer Vorbehandlung mit einem Zytokin:

Anteil an der Zielpopulation: ca. 1 %

Anzahl der Patienten: ca. 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: 23. Januar 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf

Die EMA beschreibt im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) für Axitinib die folgenden Nebenwirkungen als von besonderem Interesse: Hypertonie, Schilddrüsenfunktionsstörungen, arterielle embolische und thrombotische Ereignisse, Anstieg von Hämoglobin und Hämatokrit, Blutungen, gastrointestinale Perforation, Wundheilungsstörungen, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom, Proteinurie, Leberassoziierte unerwünschte Ereignisse, Leberfunktionsstörung, Asthenie, Ausschlag, Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe. Die Patienten sind über die genannten Risiken zu informieren und sorgfältig auf entsprechende Anzeichen hin zu beobachten.

Die Behandlung mit Axitinib soll durch einen in der Anwendung onkologischer Arzneimittel erfahrenen Arzt durchgeführt werden.

In der AXIS-Studie wurden ausschließlich Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patienten mit nicht-klarzigem Nierenzellkarzinom liegen bislang nur unzureichend Daten vor.

Des Weiteren wurden in der AXIS-Studie gemäß den Einschlusskriterien nur Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom untersucht. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne (Fern-)Metastasenbildung wurden nicht untersucht.

Die genannten Patientengruppen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. Da diese Patientengruppen jedoch in der AXIS-Studie nicht bzw. nur unzureichend untersucht wurden, liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung von Axitinib für diese Patienten vor.

Beschluss wurde aufgehoben

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer¹⁴:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axitinib	kontinuierlich, 2 x täglich 5 - 10 mg	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Everolimus	kontinuierlich, 1 x täglich 10 mg	kontinuierlich	365	365
Sorafenib	kontinuierlich, 2 x täglich 400 mg	kontinuierlich	365	365

¹⁴ gemäß Fachinformation sollte die Behandlung solange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachtet ist; Berechnung standardisiert auf 1 Jahr

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹⁵	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Axitinib	5	56	730 - 1460
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Everolimus	10	90	365
Sorafenib	200	112	1460

¹⁵ jeweils größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹⁶	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Axitinib	5596,68 €	4871,51 € [2,05 € ¹⁷ ; 723,12 € ¹⁸]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Everolimus	14051,45 €	12222,61 € [2,05 € ¹⁷ ; 1826,79 € ¹⁸]
Sorafenib	4874,13 €	4243,28 € [2,05 € ¹⁷ ; 628,80 € ¹⁸]

¹⁶ jeweils größte Packung

¹⁷ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁸ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Steuer: 1. März 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Axitinib	63503,61 – 127007,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Everolimus	49569,47 €
Sorafenib	55314,19 €

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. März 2013 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 21. März 2017 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Beschluss wurde aufgehoben