

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum 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

## Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>13</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>13</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Axitinib ist der 1. Oktober 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 28. September 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2013 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (IQWiG A12-14) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA

die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Axitinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axitinib (Inlyta®) gemäß Fachinformation<sup>1</sup> (Stand: September 2012):

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

Everolimus

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

Sorafenib

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

---

<sup>1</sup> Fachinformation Inlyta® 1/5 mg Filmtabletten; Stand der Information: September 2012

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- 1) Zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Versagen vorangegangener Therapie sind folgende Wirkstoffe zugelassen:  
 Everolimus, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib, Interferon-alpha sowie Interleukin-2. Gemäß Fachinformation ist Everolimus angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt. Der Einsatz der Wirkstoffe Pazopanib und Sorafenib ist dagegen beschränkt auf Patienten, die eine Vortherapie der fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten haben. Der Wirkstoff Sunitinib ist gemäß Fachinformation angezeigt zur Therapie fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome, für Interleukin-2 ist gemäß Fachinformation der therapeutische Einsatz auf Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom beschränkt.
- 2) Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt eine Nephrektomie in Betracht.
- 3) Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse/Bewertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.
- 4) Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung der Zielpopulation kommen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Everolimus nach einer vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten Therapie, bzw. die Wirkstoffe Pazopanib und Sorafenib nach Vortherapie mit einem Zytokin in Betracht: Sunitinib und Zytokine werden bereits in der Erstlinien-Therapie eingesetzt, ein weiterer Einsatz in der Zweit-Linientherapie, in der man sich gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet befindet, und nach Versagen dieser Wirkstoffe wird nicht empfohlen. Für Sunitinib in der Zweit-Linientherapie liegen nur Daten aus Phase-II-Studien vor<sup>2</sup>. Darüber hinaus ist der Einsatz von Interleukin-2 auf Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom begrenzt, das Anwendungsgebiet von Axitinib umfasst jedoch neben Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung. Für den Wirkstoff Pazopanib ist die Studienlage zur Evidenz für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nicht hinreichend. Auch die Zulassungsbehörde hat aus diesem Grund eine bedingte Zulassung für Pazopanib erteilt und die Vorlage weiterer Daten gefordert<sup>3</sup>. Everolimus gilt als Therapiestandard nach Versagen von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, Sorafenib nach Zytokin-Versagen<sup>2,4,5</sup>.

---

2, European Society for Medical Oncology (ESMO) – Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5 v137-v139

3 European public assessment report –Votrient (Pazopanib), MA/445271/2012

4 Di Lorenzo et al, Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era. Eur Urol 2009; 56 (6): 959-71.

5 Ljungberg et al/ European Association of urology (EAU): Guidelines on renal cell carcinoma. 2010

5) Mehrere Alternativen bestehen nicht.

Der G-BA hat entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes von Axitinib eine Unterteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach vorangegangener Therapie vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde nach einer Vortherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms mit Sunitinib Everolimus sowie nach einer Vortherapie mit einem Zytokin Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

##### a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

Ein Zusatznutzen von Axitinib nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ist nicht belegt.

#### Begründung:

Für den Vergleich von Axitinib nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus lagen keine direkten Vergleichsstudien vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich konnte aufgrund eines fehlenden Brückenkomparators nicht durchgeführt werden. Ein vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführter nicht adjustierter indirekter Vergleich von Axitinib gegenüber Everolimus (simulierter Therapievergleich - simulated treatment comparison, STC) ist zur Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet. Zum einen stellen nicht adjustierte Vergleiche in der Regel keine validen Analysemethoden dar<sup>6</sup>. Des Weiteren beruht der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte nicht adjustierte indirekte Vergleich für Everolimus lediglich auf aggregierten Daten (mediane Überlebenszeit, Mittelwerte für Adjustierungsvariablen) aus der Literatur zur RECORD-1 Studie, welche zwar hinsichtlich vorab identifizierter prädiktiver Faktoren adjustiert werden. Es kann jedoch nicht sichergestellt werden, dass alle für die Bewertung eines Zusatznutzens relevanten Prädiktoren berücksichtigt wurden und diese Prädiktoren für den jeweiligen betrachteten Endpunkt auf die Everolimus-Daten übertragbar sind. Darüber hinaus bilden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Konfidenzintervalle für die Effektschätzer nur einen Teil der Unsicherheit ab, so dass diese Konfidenzintervalle nicht geeignet sind zu beurteilen, ob ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt.

Somit lagen für die mit Sunitinib-vorbehandelten Patienten keine bewertbaren Daten für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

---

6 Glenny et al., Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): iii-x,1-148

## b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer zur Beantwortung der Fragestellung die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie (AXIS-Studie) vorgelegt. Bei der AXIS-Studie handelt es sich um eine noch nicht abgeschlossene vergleichende, zweiarmige, offene Phase-III-Studie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Axitinib oder Sorafenib randomisiert. Gemäß den Einschlusskriterien wurden Patienten mit klarzelligem metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie (z.B. Zytokin, Sunitinib) eingeschlossen. Gemäß Fachinformation von Inlyta<sup>®</sup> (Wirkstoff Axitinib) umfasst das Anwendungsgebiet von Axitinib jedoch auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung. Aus klinischer Sicht können auch Nierenzellkarzinome, die nicht metastasiert sind, aber dennoch z.B. nicht resezierbar sind, als fortgeschritten eingestuft werden.

Daher kann innerhalb der Zielpopulation nur für Patienten mit klarzelligem, metastasiertem Nierenzellkarzinom, die zuvor eine Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten haben, eine Aussage zum Zusatznutzen gemacht werden.

### Aussagesicherheit

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet.

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie (AXIS-Studie) zugrunde, die Aussage zum Zusatznutzen wurde nur auf der Grundlage einer Subpopulation (mit insgesamt 251 Patienten) der Studie getroffen. Es besteht eine Unsicherheit hinsichtlich der Bewertung unerwünschter Ereignisse (UE) aufgrund der unterschiedlichen Behandlungszeiten für Axitinib (mittlere Behandlungszeit: 265,6 (SD:154,8) Tage) und Sorafenib (242,5 (SD:147,8) Tage), da aufgrund der längeren Behandlungszeit in der Axitinib-Gruppe mehr UEs und Abbrüche aufgrund UEs auftreten können. Dies führt dazu, dass im Falle eines Vorteils für Axitinib der wahre Effekt eventuell unterschätzt und im Falle eines Vorteils zugunsten von Sorafenib, d.h. wenn in der Sorafenib-Gruppe weniger unerwünschte Ereignisse beobachtet werden, der Effekt eventuell überschätzt wird. Es ist folglich davon auszugehen, dass sich die im Mittel längere Behandlungszeit der Axitinib-Gruppe zuungunsten von Axitinib auswirkt, so dass eine weitere Herabstufung der Ergebnissicherheit nicht gerechtfertigt erscheint. Darüber hinaus besteht eine Unsicherheit bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von weiteren, in der Indikation und für den Wirkstoff relevanten unerwünschten Ereignissen<sup>7</sup> (wie z.B. Blutungen, arterielle/venöse thrombotische und embolische Ereignisse, gastrointestinale Perforationen, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom) in der mit einem Zytokin vorbehandelten Patientenpopulation. Der festgestellte Zusatznutzen könnte potentiell durch weitere ungünstige Effekte von Axitinib zu anderen, relevanten Nebenwirkungen in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen vermindert oder aufgehoben werden (s. Abschnitt "Befristung").

---

<sup>7</sup> CHMP assessment report Inlyta – EMA/CHMP/453325/2012, Seite 70

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Axitinib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem metastasierten Nierenzellkarzinom, die zuvor eine Therapie mit einem Zytokin erhalten haben, liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

### Begründung

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Axitinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein.

Für die Bewertung der Dimension "Mortalität" (Gesamtüberleben) liegen Daten zum ersten Datenschnitt (31.08.2010), sowie zum zweiten Datenschnitt (01.11.2011) vor. Für die Bewertung relevant ist aufgrund der längeren Beobachtungsdauer primär die Auswertung zum 2. Datenschnitt (01.11.2011). Das Gesamtüberleben unterschied sich zu beiden Auswertungszeitpunkten für Patienten, die mit einem Zytokin vorbehandelt wurden, nicht statistisch signifikant zwischen Axitinib (25%-Quantil Überlebenszeit: 15,9 Monate) und Sorafenib (25%-Quantil Überlebenszeit: 13,8 Monate; HR 0,813,  $p=0,288$ ). Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für die Gesamtmortalität nicht belegt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens für die Dimension "Morbidität" liegen für Axitinib Daten zum patientenrelevanten Endpunkt "Symptomatik (FKSI-DRS-Score)" vor. Da der FKSI-DRS ausschließlich Fragen zur Symptomatik enthält, wird der FKSI-DRS der Endpunktkategorie Morbidität und nicht der Dimension "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" zugeordnet. Die 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, zeigten, dass unter Axitinib eine Verschlechterung im FKSI-DRS zwar etwas später als unter Sorafenib auftrat (Median 10,2 Monate für Axitinib gegenüber 7,6 für Sorafenib; Hazard Ratio 0,933,  $p=0,357$ ). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib. Die Anteile der Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 3 Punkte auf dem FKSI-DRS unterschieden sich ebenfalls nicht statistisch signifikant (56 Patienten (44,4%) für Axitinib vs. 57 Patienten (45,6%) für Sorafenib). Folglich ist ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen von Axitinib für diesen Endpunkt nicht belegt.

Der Endpunkt "Objektive Ansprechrates" wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde, und die Erhebung dieses Endpunktes ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.

Bezüglich des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" ergab sich eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit zugunsten von Axitinib. Bei

diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Eine separate Darstellung der Einzelkomponenten erfolgte nicht. Weiterhin fehlt eine Ergebnisdarstellung zu der Einzelkomponente Morbidität ("Beurteilung des Tumorstatus") und die Erhebung erfolgte nicht Symptombezogen sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Progressionsfreien Überlebens unterschiedliche Auffassungen, da die Gesamtaussage zum Zusatznutzen davon jedoch unberührt bleibt, wurde es in der vorliegenden Bewertung zum Zusatznutzen nicht herangezogen.

Für die Dimension "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" (FKSI-15) lässt sich aus den vorgelegten Daten ebenfalls kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Es zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als ein Abfall um mindestens 5 Punkte im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn (Responderanalyse, Datenschnitt 31.08.2010), noch hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 5 Punkt auf dem FKSI-15. In der AXIS-Studie wurde darüber hinaus die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EuroQol (EQ-5D) gemessen. Für die mit einem Zytokin vorbehandelte Patientenpopulation lagen jedoch keine Ergebnisse vor.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib ist hinsichtlich der Endpunkte Zeit bis zum Erstauftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse nicht belegt. Der Gruppenunterschied war nicht statistisch signifikant. Die Zeit bis zum ersten Auftreten einer UEs ist unter Axitinib länger als unter Sorafenib. Aufgrund fehlender Informationen über Art der Ereignisse und Relevanz der Verzögerung ist der Unterschied jedoch nicht interpretierbar. Bei fast allen Patienten wurde im Laufe der Studie ein UE dokumentiert; Eine Aussage zu einem größeren oder geringerem Schaden für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ist nicht möglich.

Hinsichtlich der Analysen zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen zeigten sich bei "Hand-Fuß-Syndrom" (29,4% vs. 57,7%; HR=0,350,  $p < 0,001$ ), "Ausschlag" (13,5% vs. 29,3%; HR=0,396,  $p = 0,002$ ) sowie "Alopezie" (4,8% vs. 35,8%; HR=0,102,  $p < 0,001$ ) statistisch signifikante Ereignisse zugunsten von Axitinib. Dabei stellt insbesondere das Hand-Fuß-Syndrom ein für den Patienten belastendes Ereignis dar. In der Studie traten insgesamt wenige Ereignisse von Hand-Fuß-Syndrom des CTCAE-Schweregrades 3 auf (4,8% vs. 18,7%). Für Alopezie wurden lediglich Ereignisse mit einem CTCAE-Grad von 1 sowie für die Dimension Ausschlag überwiegend Ereignisse mit einem CTCAE-Grad von 1 oder 2 beobachtet.

Für "Fatigue" (36,5% zu 24,4%; HR=1,624,  $p = 0,039$ ), "Dysphonie" (30,2% zu 12,2%; HR=2,643,  $p = 0,001$ ) sowie "Übelkeit" (21,4 % zu 11,4%; HR=1,963,  $p = 0,041$ ) ergeben sich Hinweise auf einen größeren Schaden für Axitinib. Für alle drei Endpunkte wurden statistisch signifikante Gruppenunterschiede zuungunsten von Axitinib beobachtet. Insbesondere die Fatigue stellt dabei ein für den Patienten belastendes Ereignis dar. In der Studie traten insgesamt wenige Ereignisse von Fatigue des CTCAE-Schweregrades 3 auf (11,9% vs. 3,3%).

In gemeinsamer, abwägender Würdigung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen sowie unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schweregrade der häufigsten unerwünschten Ereignisse kommt der G-BA zu der Auffassung, dass der Zusatznutzen hinsichtlich Nebenwirkungen als „gering“ einzuschätzen ist.

Eine Einstufung als beträchtlich ist nicht gerechtfertigt. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse führten nicht zu statistisch signifikant unterschiedlichen Ergebnissen bei den Therapieabbrüchen. Hinsichtlich der Gesamtrate schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich ebenfalls kein Unterschied. Des Weiteren konnte eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, in der sich eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen widerspiegeln würde, nicht festgestellt werden (s. Abschnitt "gesundheitsbezogene Lebensqualität").

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib handelt es sich demnach gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen erreicht wird.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zur Lebensqualität ergibt sich für Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Die Ergebnisse zu Nebenwirkungen werden unter Berücksichtigung der Daten zur Lebensqualität als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des Nutzens und bewertet.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

#### Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Axitinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum

allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz.

Für die Gruppe der mit Sunitinib vorbehandelten Patienten (ca. 99% der Zielpopulation) fehlen zurzeit geeignete Daten für eine Bewertung von Axitinib vs. der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus.

Der Zusatznutzen von Axitinib ist auf Patienten begrenzt, die eine vorangegangene Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit einem Zytokin erhalten haben. Eine Zytokintherapie wird jedoch aktuell nur noch selten als Erstlinien-Therapie eingesetzt. Es ist zu erwarten, dass die therapeutische Relevanz der Zytokine in der Erstlinien-Therapie insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils weiter abnehmen wird. Folglich wird auch der Einsatz von Axitinib als Zweitlinientherapie nach einer Zytokin-Vorbehandlung seltener werden.

Darüber hinaus wurde Axitinib nur bei Patienten mit klarzelligem metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie untersucht. Gemäß Fachinformation von Inlyta<sup>®</sup> (Wirkstoff Axitinib) umfasst das Anwendungsgebiet von Axitinib jedoch auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung. Aus klinischer Sicht können auch Nierenzellkarzinome, die nicht metastasiert sind, aber dennoch z.B. nicht resezierbar sind, als fortgeschritten eingestuft werden. Somit sind auch Daten für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung sowie für Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom wünschenswert.

Es besteht weiterhin Unsicherheit hinsichtlich der Interpretation der Studienergebnisse in der Kategorie „Nebenwirkungen“, da nicht zu allen in der Indikation und für den Wirkstoff relevanten unerwünschten Ereignissen<sup>8</sup> (wie z.B. Blutungen, arterielle/venöse thrombotische und embolische Ereignisse, gastrointestinale Perforationen, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom) vollständig Ergebnisse für die mit einem Zytokin vorbehandelte Patientenpopulation zu Häufigkeit und differenziert nach Schweregrad der Ereignisse unter Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib vorliegen. Diese Unsicherheit konnte auch auf Basis der im Stellungnahmeverfahren zur Verfügung gestellten Daten nicht hinreichend aufgelöst werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gezeigten positiven Effekte von Axitinib hinsichtlich des Hand-Fuß-Syndroms, Ausschlags sowie Alopezie potentiell durch ungünstige Effekte von Axitinib zu anderen, relevanten Nebenwirkungen in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen vermindert oder aufgehoben werden könnten. Auf Basis der Daten der Gesamtpopulation<sup>9</sup> scheint z.B. hinsichtlich venöser thrombotischer Ereignisse ein größerer Schaden von Axitinib (4,2% vs. < 0,6%) gegenüber Sorafenib vorzuliegen.

Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Axitinib einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.

---

<sup>8</sup> CHMP assessment report Inlyta – EMA/CHMP/453325/2012, Seite 70

<sup>9</sup> CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH - APPLICATION NUMBER: 202324Orig1s000 - MEDICAL VIEW(S), [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202324Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202324Orig1s000MedR.pdf)

Diese Befunde rechtfertigen es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wird eine Frist von vier Jahren als ausreichend angesehen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Axitinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Axitinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Axitinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

## 2.3 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<sup>®</sup> (Wirkstoff: Axitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 04. Januar 2013): [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 EMA beschreibt im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) Nebenwirkungen von besonderem Interesse für den Wirkstoff Axitinib („*Safety events of special interest to axitinib included hypertension, thyroid dysfunction, ATEs, VTEs, elevation of haemoglobin/haematocrit, haemorrhage, gastrointestinal perforation, wound healing, complications, PRES, proteinuria, hepatic effects, liver-related AEs, asthenic conditions, rash, PPES and diarrhoea*“; s. EPAR Inlyta, S. 70), für die in der Fachinformation besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt werden. Im Beschluss wird daher bei den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung auf diese unerwünschten Ereignisse hingewiesen, um diese zu vermeiden, frühzeitig zu erkennen und/oder einen schwerwiegenden Verlauf zu verhindern.

In der AXIS-Studie wurden ausschließlich Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patienten mit nicht-klarzelligem 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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2013).

### Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Die empfohlene Startdosis von Axitinib beträgt zweimal täglich 5 mg. Im weiteren Verlauf kann die Dosis auf zweimal täglich 7 mg oder auf ein Maximum von zweimal täglich 10 mg erhöht werden. Die empfohlene Tagesdosis beträgt einmal täglich 10 mg für Everolimus sowie zweimal täglich 400 mg für Sorafenib.

Gemäß Fachinformation ist die Therapie mit Axitinib, bzw. mit Everolimus oder Sorafenib solange fortzusetzen, wie ein klinischer Vorteil zu beobachtet ist oder inakzeptable Toxizität beobachtet wird. Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

### Kosten:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der in den Zulassungsstudien in den Vergleichsarmen angewendeten Therapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### 3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Pfizer Pharma GmbH hat mit Schreiben vom 27. Juli 2012, eingegangen am 27. Juli 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. August 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 05. September 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. September 2012 ein Dossier eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerFO des Wirkstoffs Axitinib ist der 1. Oktober 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Oktober 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Axitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 21. Dezember 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Februar 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. März 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	21. August 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV

Unterausschuss Arzneimittel	28. August 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	05. Februar 2013	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Februar 2013 5. März 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2013	Beratung und Konsentierung der Beschluss- vorlage
Plenum	21. März 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken