

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 21. September 2017

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axitinib (Inlyta®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekosten	17
4.	Verfahrensablauf	17

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 folgenden 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

Der pharmazeutische Unternehmer Pfizer Pharma GmbH hat für den zu bewertenden Wirkstoff Axitinib (Inlyta®) erstmalig zum 1. Oktober 2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt.

Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss wurde eine Befristung bis zum 21. März 2017 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Axitinib am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 17. März 2017 fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2017 auf den Internetseiten des G-BA (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 und der

hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axitinib (Inlyta®) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

Nivolumab oder Everolimus

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

Sorafenib

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 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 dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

¹Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

zu 1. Zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Versagen einer vorangegangenen Therapie sind neben Axitinib grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen (zum Teil mit zulassungsspezifischen Einschränkungen):

- Everolimus
- Cabozantinib, Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib
- Nivolumab
- Interferon alpha-2a, Aldesleukin

zu 2. 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) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Axitinib: Beschluss vom 21. März 2013
- Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016
- Lenvatinib: Beschluss vom 16. März 2017
- Cabozantinib: Beschluss vom 20. April 2017

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Für die Therapiesituation nach einer vorangegangenen VEGF-gerichteten Therapie kommen nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz grundsätzlich der Immun-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab, der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie die VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren Cabozantinib und Lenvatinib als Behandlungsoptionen für den Vergleich mit Axitinib in Betracht.

Dem Wirkstoff Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wurde gegenüber Everolimus in der Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen attestiert (Beschluss des G-BA vom 16. März 2017). Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde bis zum 31. Dezember 2020 befristet, da die vorgelegten Nachweise zur Beurteilung des Zusatznutzens als nicht ausreichend erachtet wurden.

Für Cabozantinib wurde gegenüber Everolimus in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss des G-BA vom 20. April 2017). Aufgrund der als nicht ausreichend erachteten Nachweise zur Beurteilung des Zusatznutzens wurde die Geltungsdauer dieses Beschlusses bis zum 15. Oktober 2017 befristet.

Insgesamt ist der therapeutische Stellenwert der beiden noch recht neuen Behandlungsoptionen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Cabozantinib derzeit noch nicht abschließend beurteilbar, weshalb die Wirkstoffe Lenvatinib und Cabozantinib nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen werden.

Für Nivolumab wurde in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Everolimus für Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie festgestellt (Beschluss des G-BA vom 20. Oktober 2016). Zudem wird in den neueren, aktuellen Leitlinien Nivolumab als eine Therapie der ersten Wahl empfohlen.

Allerdings lässt sich nicht ableiten, dass ausschließlich Nivolumab den derzeitigen Therapiestandard in der Behandlung von Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie adäquat abbilden würde.

Im Ergebnis wurden daher sowohl Nivolumab als auch Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapien für Patienten nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib bestimmt.

Für die Therapiesituation nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin kommen hauptsächlich die Wirkstoffe Pazopanib und Sorafenib für den Vergleich mit Axitinib in Betracht, die als einzige, neben Axitinib, explizit für diese Therapiesituation zugelassen sind. Auf Basis der pivotalen klinischen Studien zu Sorafenib und Pazopanib – die jeweils versus Placebo durchgeführt wurden – wird Sorafenib im Vergleich zu Pazopanib als der Wirkstoff mit der insgesamt deutlich robusteren Evidenz angesehen.

Hinsichtlich der Patientenpopulation mit vorangegangener Therapie mit einem Zytokin ist generell zu beachten, dass eine Zytokintherapie in der Erstlinie nach Aussage der Stellungnehmer der Fachgesellschaften in der mündlichen Anhörung aktuell im deutschen Versorgungskontext keine Rolle mehr spielt. Bereits im Erstbeschluss zu Axitinib vom 21. März 2013 wurde die Anzahl der Patienten mit nur ca. 6 Patienten angegeben bzw. 1% der Gesamtpopulation laut Anwendungsgebiet. Da das zugelassene Anwendungsgebiet von Axitinib diese Teilpopulation jedoch nach wie vor umfasst und nicht ausgeschlossen werden kann, dass in Einzelfällen eine Erstlinien-Therapie mit Zytokinen durchgeführt werden könnte, wurde dementsprechend eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Axitinib wie folgt bewertet:

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

Für Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen einer vorangegangenen Therapie mit Sunitinib ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib für Patienten nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib keine Daten vor.

Umsetzung der Auflagen der Befristung:

In der Erstbewertung des Wirkstoffs wurde mit Beschluss vom 21. März 2013 in den Befristungsaufgaben adressiert, dass für die Gruppe der mit Sunitinib vorbehandelten Patienten geeignete Daten für eine Bewertung von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) fehlen. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf wurden vom pharmazeutischen Unternehmer erneut keine Daten für die Patientengruppe a) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus vorgelegt. Ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe ist daher nicht belegt.

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

Für Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Erstbeschlusses vom 21. März 2013 legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der schon zur Erstbewertung berücksichtigten Studie AXIS (A4061032) sowie der Studie A4061051/L2 vor.

Beide Studien werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Bei den Studien AXIS und A4061051/L2 handelt es sich um offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien. Die Studie A4061051/L2 wurde fast ausschließlich in Asien durchgeführt. Es ist von einer hinreichenden Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie A4061051/L2 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit klarzelligem metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie. Diese Therapie konnte in der AXIS-Studie aus Sunitinib, Bevacizumab in der Kombination mit Interferon-alpha, Temsirolimus oder Zytokinen und in der A4061051/L2-Studie aus Sunitinib, Zytokinen oder beidem bestehen.

In der AXIS-Studie wurden insgesamt 723 Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Axitinib (N = 361) oder Sorafenib (N = 362 Patienten) zugeteilt. In der Studie A4061051/L2 erfolgte eine 2:1 Randomisierung von 204 Patienten auf die Behandlung mit Axitinib (N = 135 Patienten) oder Sorafenib (N = 69 Patienten).

Für die Nutzenbewertung werden lediglich die Teilpopulationen mit Zytokin-vorbehandelten Patienten beider Studien berücksichtigt, sodass die relevante Teilpopulation der AXIS-Studie 126 Patienten im Axitinib- und 125 Patienten im Sorafenib-Arm umfasst; die relevante Teilpopulation der Studie A4061051/2L umfasst 68 Patienten im Axitinib- und 35 Patienten im Sorafenib-Arm.

Die Randomisierung erfolgte in beiden Studien stratifiziert nach dem Wirkstoff der vorausgegangenen Erstlinientherapie und dem ECOG-Performance Status (ECOG-PS). Zum Zeitpunkt der Randomisierung mussten die Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1 vorweisen.

Die Studienteilnehmer hatten mehrheitlich einen ECOG-PS von 0 (AXIS: 61%; A4061051/L2: 57%). Das Alter der Studienpopulation lag in der AXIS-Studie im Durchschnitt bei 59 Jahren und in der A4061051/L2-Studie bei 56 Jahren und damit unter dem mittleren Erkrankungsalter in Deutschland (68 Jahre für Männer, 71 Jahre für Frauen)².

In die Studien AXIS und A4061051/L2 wurden keine Patienten mit einem nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom eingeschlossen, obwohl diese Patientenpopulation vom Anwendungsgebiet umfasst ist. Des Weiteren liegen keine Daten für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung vor.

Für die Studie AXIS wurden für verschiedene Zeitpunkte Auswertungen vorgelegt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Studie AXIS die Datenschnitte vom 31. August 2010 und vom 1. November 2011 herangezogen. Der 1. Datenschnitt vom 31. August 2010 bildete auch schon die Grundlage für die Erstbewertung. Dieser war in der Studie geplant für den Zeitpunkt, zu dem 409 Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung gezeigt hatten oder verstorben waren. Sowohl die Auswertungen zum progressionsfreien Überleben als auch zu den Morbiditätsendpunkten beruhen auf dem 1. Datenschnitt. Der 2. Datenschnitt (1. November 2011) war nach 417 Todesfällen geplant und bildet die Grundlage für die Auswertungen für das Gesamtüberleben und die unerwünschten Ereignisse. Die Auswertungen der Studie A4061051/L2 basieren auf dem Datenschnitt vom 31. Oktober 2011.

Umsetzung der Auflagen der Befristung:

Im Rahmen der Erstbewertung bestanden Unsicherheiten in Bezug auf die Interpretation der Studienergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen. Demnach lagen nicht zu allen in der Indikation und für den Wirkstoff relevanten unerwünschten Ereignissen (wie z.B. Blutungen, arterielle/venöse thrombotische und embolische Ereignisse, gastrointestinale Perforationen, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom) vollständig Ergebnisse für die Patientenpopulation b) zu Häufigkeit und differenziert nach Schweregrad der Ereignisse unter Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib vor.

Zwar wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer für die erneute Nutzenbewertung umfangreichere Auswertungen zu den in den Befristungsaufgaben exemplarisch genannten unerwünschten Ereignissen und für die spezifischen unerwünschten Ereignisse differenziert nach Schweregrad mit dem Dossier vorgelegt. Die Auswahl der spezifischen unerwünschten Ereignisse ist jedoch auf Basis dieser Daten noch immer nicht vollständig nachvollziehbar. So wurden mit der erneuten Einreichung des Dossiers keine Daten zu allen in der Zytokin-Population aufgetretenen unerwünschten Ereignissen (differenziert nach Schweregrad) zur Verfügung gestellt.

Es bleibt deshalb unklar, ob weitere spezifische unerwünschte Ereignisse vorliegen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei den nicht erfassten unerwünschten Ereignissen weitere nachteilige Effekte für Axitinib bestehen können.

Des Weiteren basierte die Erstbewertung von Axitinib ausschließlich auf Daten zu Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom im metastasierten Krankheitsstadium. Da das Anwendungsgebiet von Axitinib jedoch auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung sowie mit nicht-klarzelligem Nierenkarzinom umfasst, wurde für die erneute Nutzenbewertung die Vorlage von Daten für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung sowie für Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom gewünscht.

² S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.2; April 2017

Diesem Anliegen ist der pharmazeutische Unternehmer nicht nachgekommen. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf wurden vom pharmazeutischen Unternehmer wiederholt keine Daten zu Patienten mit nicht-klarzelliger Histologie noch zu Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung vorgelegt.

Die vorgelegten Ergebnisse der Studie A4061051/L2 basieren auf dem Datenschnitt vom 31. Oktober 2011. Hierbei ist unklar, wie das Datum dieses Datenschnitts bestimmt wurde. Das Verfahren zur ersten Nutzenbewertung von Axitinib (Beschluss des G-BA vom 21. März 2013) begann am 10. Oktober 2012.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in den Studien AXIS und A4061051/L2 als sekundärer Endpunkt erhoben. In keiner der beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ein Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde in den Studien AXIS und A4061051/L2 als primärer Endpunkt erhoben und war als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache operationalisiert.

Für den Endpunkt PFS zeigte sich in der AXIS-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axitinib gegenüber Sorafenib. Im Axitinib-Arm lag das PFS im Median bei 12,1 Monaten, im Kontroll-Arm bei 6,5 Monaten (Hazard Ratio (HR) 0,46; 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,32; 0,68]; $p < 0,001$). Im Axitinib-Arm hatten 39,7% der Patienten ein Progressions-Ereignis. Dem stehen 55,2% im Sorafenib-Arm gegenüber.

In der Studie A4061051/L2 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR 0,86; 96%-KI [0,50; 1,47]; p -Wert = 0,587). Hier wiesen 61,8% der Patienten im Axitinib-Arm ein Progressions-Ereignis auf (Sorafenib-Arm: 57,1%).

In der Metaanalyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Axitinib- gegenüber der Sorafenib-Behandlung (HR 0,58; 95%-KI [0,42; 0,78]; p -Wert $< 0,001$).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in den Studien AXIS und A4061051/L2 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (FKSI-DRS)

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde in den Studien AXIS und A4061051/L2 mit Hilfe des Fragebogens FKSI-DRS erhoben.

Dieser besteht aus 9 Fragen zu spezifischen Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs. Der Endpunkt wurde in der Studie AXIS lediglich bis zum 1. Datenschnitt am 31. August 2010 erhoben. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um mindestens 3 Punkte betrachtet.

In keiner der beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der Endpunkt wurde in der Studie AXIS nur bis zum 1. Datenschnitt (31. August 2010) erhoben. Im Rahmen der vorliegenden Analysen wurden die Werte vom Studienanfang mit den Werten am Erhebungsende verglichen. Eine positive Änderung im Vergleich zum Studienbeginn bedeutet hierbei eine Verbesserung.

In keiner der beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, womit ein Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib für diesen Endpunkt nicht belegt ist.

Zusammenfassend kann hinsichtlich der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands kein Vorteil einer Axitinib-Behandlung gegenüber einer Sorafenib-Behandlung festgestellt werden.

Lebensqualität

In den Studien AXIS und A4061051/L2 wurden keine relevanten Daten für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer verwendete zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität den Fragebogen FKSI-15. Zusätzlich zu den 9 Symptomfragen des FKSI-DRS enthält der FKSI-15 weitere 6 Fragen. Diese sind jedoch nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden, weshalb der FKSI-15 nicht für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wird.

Nebenwirkungen

Da unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Behandlungsarm in beiden Studien nahezu bei jedem Patienten auftraten, werden die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

In den Studien AXIS und A4061051/2L wurde die Progression der Grunderkrankung als SUE dokumentiert, wenn der Patient daran verstorben ist. Um eine zweckmäßige Abschätzung des Schadens von Axitinib vorzunehmen, wäre es erforderlich, Analysen zu SUE ohne die Erfassung der Progression heranzuziehen.

Auf Basis der mit der Dossiereinreichung zur Verfügung gestellten Daten kann die Studie AXIS jedoch für die Bewertung des Endpunktes SUE berücksichtigt werden. Für die Studie A4061051/2L liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der AXIS-Studie ergeben sich zwischen dem Axitinib- und dem Sorafenib-Arm keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt SUE.

Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)

In keiner der beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbruch wegen UE

Zum Endpunkt Abbruch wegen UE lagen auf Basis des Dossiers keine verwertbaren Daten zu den zugrundeliegenden Einzelereignissen für die relevante Teilpopulation vor. Aufgrund dessen ist nicht ausgeschlossen, dass ein bedeutender Anteil der Abbrüche wegen UE auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen ist.

Spezifische UE

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier für die relevante Teilpopulation keine vollständige Übersicht aller unerwünschten Ereignisse vorgelegt (PT, SOC). Es wurden anstelle dessen Ergebnisse zu einzelnen unerwünschten Ergebnissen auf Basis ihrer Häufigkeit ($\geq 20\%$ in einem der Arme in einer der Studien) dargestellt. Hierbei ist unklar, welcher Datenschnitt für die Auswahl herangezogen wurde und ob für die getroffene Auswahl die Daten der relevanten Teilpopulation zugrunde gelegt wurden. Zu spezifischen Ereignissen bei SUE und Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse lagen zum Zeitpunkt der Dosiereinreichung für die relevante Teilpopulation keine Daten vor.

Hinsichtlich des Endpunktes Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) ergab die Metaanalyse einen statistisch signifikanten Vorteil der Axitinib- gegenüber der Sorafenib-Behandlung (HR 0,30; 95%-KI [0,15; 0,62]; $p = 0,001$). Dieser Vorteil zeigte sich auf Studienebene nur für die AXIS-Studie (HR 0,26; 95%-KI [0,11; 0,591]; $p < 0,001$). Sowohl in der AXIS- als auch in der A4061051/2L-Studie traten insgesamt weniger Ereignisse vom Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad ≥ 3) auf (AXIS: 5,5% vs. 19,5%; A4061051/2L: 5,9% vs. 11,4%).

Für den Endpunkt Ausschlag zeigte die Metaanalyse ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Axitinib-Behandlung (HR 0,48; 95%-KI [0,30; 0,76]; p -Wert = 0,002). Der statistisch signifikante Vorteil der Axitinib-Behandlung lag auf Studienebene für die AXIS-Studie (HR 0,47; 95%-KI [0,27; 0,81]; $p = 0,005$), nicht jedoch für die A4061051/2L-Studie vor.

Bezüglich des Endpunktes Alopezie liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Axitinib in der AXIS-Studie (HR 0,14; 95%-KI [0,07; 0,28]; $p < 0,001$) und in der A4061051/2L-Studie (HR 0,17; 95%-KI [0,05; 0,66]; $p = 0,003$) vor. Dies spiegelt sich auch in der Metaanalyse wider (HR 0,14; 95%-KI [0,08; 0,27]; p -Wert $< 0,001$).

Auf Basis der Daten der AXIS-Studie ergibt sich für den Endpunkt Fatigue (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Nachteil für Axitinib gegenüber Sorafenib (HR 2,75; 95%-KI [1,09; 6,97]; p -Wert = 0,026). Dabei traten im Axitinib-Arm insgesamt mehr Ereignisse von Fatigue des CTCAE-Schweregrades ≥ 3 auf (14,3 vs. 4,9%).

Für den Endpunkt Dysphonie zeigte die Metaanalyse einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten einer Axitinib-Behandlung (HR 2,61; 95%-KI [1,52; 4,48]; p -Wert $< 0,001$). Der statistisch signifikante Nachteil für den Axitinib-Arm lag auf Studienebene in der AXIS-Studie (HR 2,76; 95%-KI [1,52; 5,03]; p -Wert $< 0,001$), nicht aber in der A4061051/2L-Studie vor.

Hinsichtlich des Endpunktes Schilddrüsenunterfunktion zeigte sich in der AXIS-Studie ein statistisch signifikanter Nachteil für Axitinib gegenüber Sorafenib (HR 3,28; 95%-KI [1,55; 6,96]; $p = 0,001$), wohingegen in der Studie A4061051/2L kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt wird. Eine Zusammenfassung der Studienergebnisse für diesen Endpunkt erfolgte aufgrund der Heterogenität der Effekte nicht.

Für den Endpunkt Übelkeit weist die Metaanalyse auf einen Nachteil der Axitinib- gegenüber der Sorafenib-Behandlung hin (HR 1,85; 95%-KI [1,07; 3,22]; $p = 0,029$). Bei Betrachtung der Einzelstudien liegt für die AXIS-Studie ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil für Axitinib vor (HR 1,77; 95%-KI [0,98; 3,20]; $p = 0,056$). In der Studie A4061051/2L besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen überwiegen die Vorteile von Axitinib die nachteiligen Effekte des Wirkstoffs gegenüber Sorafenib, insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Abnahme von schweren Hand-Fuß-Syndromen (CTCAE-Grad ≥ 3), die für den Patienten stark belastende Nebenwirkungen darstellen.

Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung von Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen auf Basis der Studien AXIS und A4061051/2L vor.

Bezüglich des Gesamtüberlebens, der krankheitsbedingten Symptomatik sowie des Gesundheitszustands zeigen sich keine vorteilhaften Effekte für Axitinib gegenüber Sorafenib. Eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte mangels geeigneter Daten nicht vorgenommen werden. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Unterschiede zwischen Axitinib und Sorafenib zeigen sich einzig hinsichtlich der Nebenwirkungen und hier auch ausschließlich bei den betrachteten spezifischen unerwünschten Ereignissen. Hier ergeben sich Vorteile für Axitinib für die Endpunkte Alopezie, Ausschlag und Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad ≥ 3). Nachteilige Effekte von Axitinib gegenüber Sorafenib liegen für die Endpunkte Dysphonie, Fatigue (CTCAE-Grad ≥ 3), Schilddrüsenunterfunktion und Übelkeit vor.

Hierbei stellen insbesondere das Hand-Fuß-Syndrom und die Fatigue für Patienten belastende Ereignisse dar.

In Abwägung der vorliegenden Ergebnisse von Axitinib hinsichtlich der Nebenwirkungen werden die Vorteile des Wirkstoffs nicht durch Nachteile in anderen relevanten Nebenwirkungen aufgehoben. Insbesondere die Reduktion des für den Patienten belastenden schweren Hand-Fuß-Syndroms führt in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zu einem geringen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Axitinib gegenüber Sorafenib als bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet, da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen erzielt wird. Für Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin wird daher ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das Verzerrungspotenzial wird für die Studien AXIS und A4061051/L2 als niedrig eingestuft. Dies trifft in gleicher Weise für den Endpunkt Gesamtüberleben zu. Die Ergebnisse zu Endpunkten in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen weisen aufgrund des offenen Studiendesigns und der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer in Verbindung mit einer potenziell informativen Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial auf. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass die Befristungsaufgaben hinsichtlich der Vorlage von Daten zu den Nebenwirkungen nicht vollständig umgesetzt wurden und wiederholt keine Daten zu allen in der Zytokin-Population aufgetretenen unerwünschten Ereignissen (differenziert nach Schweregrad) zur Verfügung gestellt wurden. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass bei den nicht erfassten unerwünschten Ereignissen weitere nachteilige Effekte für Axitinib bestehen können. Für die Endpunkte SUE (in der Studie A4061051/2L) und die Abbrüche wegen UE (in beiden Studien) liegen keine verwertbaren Daten vor, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein relevanter Teil der Ereignisse auf einer Progression der Grunderkrankung beruht. Diese Unsicherheit sowie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt als derart hoch beurteilt, dass trotz

der Vorlage der zusätzlichen Studie A4061051/L2 eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt ist. Außerdem ergeben sich Unsicherheiten aus dem Fehlen von Daten zu Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom und Patienten im nur lokal fortgeschrittenen Stadium ohne Fernmetastasierung.

Da insbesondere das Verzerrungspotential für die unerwünschten Ereignisse aufgrund relevanter Unsicherheiten bezüglich der vorgelegten Daten bzw. der nur unzureichend umgesetzten Befristungsaufgaben als hoch eingestuft wird, wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die Herleitung der vom pharmazeutischen Unternehmer berechneten Patientenzahl ist mit Unsicherheiten behaftet und zum Teil methodisch nicht nachvollziehbar.

Die Unsicherheiten basieren zum einen auf der Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass das Stadium IV im Wesentlichen metastasierte Erkrankungen und Patienten mit einem nicht bzw. nicht vollständig resezierbaren Primärtumor umfasst und diese somit nicht für eine Operation, sondern ausschließlich für eine systemische Therapie infrage kommen. Dies lässt jedoch unberücksichtigt, dass das Stadium IV³ auch Patienten einschließt, bei denen unklar ist, ob sie für eine systemische Therapie oder auch zunächst für eine operative Therapie infrage kommen. Hierbei handelt es sich um Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen. Diese Vorgehensweise führt zu einer tendenziellen Überschätzung der Unter- und Obergrenze der GKV-Zielpopulation.

Im Zusammenhang mit der Bestimmung der Obergrenze der Zielpopulation in der GKV liegen weitere Unsicherheiten vor. Für die Bestimmung der Obergrenze werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Summe aus der Inzidenz des Jahres 2016 sowie der prognostizierten 1-Jahres-Prävalenz des Jahres 2015 herangezogen. Prinzipiell kommen alle Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer Zytokin- oder Sunitinib-Vortherapie unabhängig von der Länge der Erkrankung infrage. Des Weiteren führt das Vorgehen, die gleichen Patientenanteile auf die Inzidenz sowie auf die Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz zu übertragen, zu einer Überschätzung der Zielpopulation in Bezug auf den Anteil der Patienten im fortgeschrittenen Stadium. Denn ein fortgeschrittenes Stadium ist mit einer ungünstigeren Prognose verbunden, womit für die Inzidenz ein höherer Anteil anzunehmen ist als für die Prävalenz. Bei der Berechnung der GKV-Zielpopulation ist daher von einer tendenziellen Überschätzung der Obergrenze auszugehen.

Insgesamt können die beschriebenen Unsicherheiten zu einer Überschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation führen.

³ Gospodarowicz M, Wittekind C, Sobin L (Ed). TNM classification of malignant tumours. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2009.

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® (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

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2017).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten 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 Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axitinib	2 x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Everolimus	1 x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26	1	26

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

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

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axitinib	5 mg	10 – 20 mg	2 x 5 mg	365	730 – 1460 Tabletten mit 5 mg
			4 x 5 mg	365	

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 Tabletten mit 10 mg
Nivolumab	3 mg/kg	228,9 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Dfl. mit 40 mg 52 Dfl. mit 100 mg
Jeweils größte Packung Dfl.: Durchstechflasche					

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axitinib	5 mg	10 – 20 mg	2 x 5 mg	365	730 – 1460 Tabletten mit 5 mg
			4 x 5 mg	365	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sorafenib	200 mg	800 mg	4 x 200 mg	365	1460 Tabletten mit 200 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Axitinib	3 597,08 € 5 mg, 56 Tabletten	3 595,31 € [1,77 € ⁴]

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Everolimus	14 051,64 € 10 mg, 90 Tabletten	13 250,65 € [1,77 €; 799,22 € ⁵]
Nivolumab	534,88 € 40 mg, 1 Durchstechflasche	504,10 € [1,77 € ⁴ ; 29,01 € ⁵]
	1 320,73 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	1 246,44 € [1,77 € ⁴ ; 72,52 € ⁵]

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2017

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Axitinib	3 597,08 € 5 mg, 56 Tabletten	3 595,31 € [1,77 € ⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Sorafenib	4 874,32 € 200 mg, 112 Tabletten	4 597,45 € [1,77 € ⁴ ; 275,10 € ⁵]

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

⁵ Rabatt nach § 130a SGB V

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 2. November 2016, eingegangen am 2. November 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 11. Januar 2017 statt.

Am 17. März 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Axitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. März 2017 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 29. Juni 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2017 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 11. September 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Juli 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. August 2017 29. August 2017 5. September 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2017	abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. September 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken