



über die 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

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12
5. Beschluss	15
6. Anhang	23
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	23
B. Bewertungsverfahren	30
1. Bewertungsgrundlagen	30
2. Bewertungsentscheidung	30
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
2.2 Nutzenbewertung	30
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	30
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
2.2.4 Therapiekosten	30
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	32
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	36
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	37
5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH	37

5.2	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.....	121
5.3	Stellungnahme Das Lebenshaus.....	133
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie	137
5.5	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	161
5.6	Stellungnahme der IAGN	169
5.7	Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	173
5.8	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	181
D.	Anlagen.....	192
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	192
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	209

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 Rele-

vanz (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 Fachinformation¹ (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.
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.

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

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 vor². 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 gefordert³. Everolimus gilt als Therapiestandard nach Versagen von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, Sorafenib nach Zytokin-Versagen^{2,4,5}.
- 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.

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

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 dar⁶. 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.

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, zweiar- mige, offene Phase-III-Studie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Axitinib oder So- rafenib randomisiert. Gemäß den Einschlusskriterien wurden Patienten mit klarzelligem me- tastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen The- rapie (z.B. Zytokin, Sunitinib) eingeschlossen. Gemäß Fachinformation von Inlyta[®] (Wirkstoff Axitinib) umfasst das Anwendungsgebiet von Axitinib jedoch auch Patienten mit lokal fortge- schrittenem 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.

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

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 Ereignissen⁷ (wie z.B. Blutungen, arterielle/venöse thrombotische und embolische Ereignisse, gastrointestinale Perforationen, posteriores reversibles Enzephalopathie-syndrom) 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").

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.

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens für die Dimension "Morbidity" 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 Morbidity 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 Ansprechrate" 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 Morbidity zusammensetzt. Eine separate Darstellung der Einzelkomponenten erfolgte nicht. Weiterhin fehlt eine Ergebnisdarstellung zu der Einzelkomponente Morbidity ("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 ≥ 3), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse nicht belegt. Der Gruppenunterschied war nicht statistisch signifikant. Die Zeit bis zum ersten Auftreten eine 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 geringeren 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[®] (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 Ereignissen⁸ (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 Gesamtpopulation⁹ scheint z.B. hinsichtlich venöser thrombotischer Ereignisse ein größerer Schaden von Axitinib (4,2% vs. < 0,6%) gegenüber Sorafenib vorzuliegen.

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

⁹ CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH - APPLICATION NUMBER: 202324Orig1s000 - MEDICAL VIEW(S), http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202324Orig1s000MedR.pdf

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.

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[®] (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

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-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.

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 Vergleichstherapie
AG § 35a	05. Februar 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, 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 Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
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

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Be- schlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstof- fen 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:**

Axitinib

Beschluss vom: 21. März 2013

In Kraft getreten am: 21. März 2013

BAnz AT 22.04.2013 B 3

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 Erstauf- treten- Median [95% KI] ⁸ / Patienten mit Ereig- nissen n (%) N = 126	<u>Sorafenib</u> Zeit bis zum Erstauf- treten- Median [95% KI] ⁸ / Patienten mit Ereig- nissen 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.

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-Taxe: 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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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 7. März 2013 (BAnz AT 10.04.2013 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Axitinib wie folgt ergänzt:

Axitinib

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.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Mortalität			
	Axitinib 25 %-Quantil Überlebenszeit [95 %-KI] N = 126	Sorafenib 25 %-Quantil Überlebenszeit [95 %-KI] N = 125	Axitinib vs. Sorafenib HR [95 %-KI] p-Wert
Datenschnitt 31. 8. 2010			
Gesamtüberleben ²	15,9 Monate [11,6; k.S.]	12,2 Monate [10,7; k.S.]	0,744 [0,423; 1,307] 0,304
Datenschnitt 1. 11. 2011			
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			
	Axitinib Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-DRS ⁴ / Patienten mit Ereignis n (%) ⁵ N = 126	Sorafenib Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-DRS ⁴ / Patienten mit Ereignis n (%) ⁵ N = 125	Axitinib vs. Sorafenib 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			
	Axitinib Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-15 ⁶ / Patienten mit Ereignis n (%) ⁷ N = 126	Sorafenib Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-15 ⁶ / Patienten mit Ereignis n (%) ⁷ N = 125	Axitinib vs. Sorafenib 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			
	Axitinib Zeit bis zum Erstauftreten-Median [95 %-KI] ⁸ / Patienten mit Ereignissen n (%) N = 126	Sorafenib Zeit bis zum Erstauftreten-Median [95 %-KI] ⁸ / Patienten mit Ereignissen n (%) N = 123	Axitinib vs. Sorafenib 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

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 mindestens 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 mindestens 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 Ersteintrittszeitpunkte beziehen sich auf alle CTCAE-Grade, Daten für einen Vergleich der Ersteintrittszeitpunkte 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



Nebenwirkungen ³			
	Axitinib Zeit bis zum Erstauftreten-Median [95 %-KI] ^{9/} / Patienten mit Ereignissen n (%) N = 126	Sorafenib Zeit bis zum Erstauftreten-Median [95 %-KI] ^{9/} / Patienten mit Ereignissen n (%) N = 123	Axitinib vs. Sorafenib HR [95 %-KI] p-Wert
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

¹⁰ aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren¹¹ in der CTCAE-Systematik gibt es keine Alopezie Grade >2¹² p-Wert basiert auf einem 1-seitigen unstratifizierten Log-Rank-Test zum Niveau von 0,025¹³ in der CTCAE-Systematik gibt es keine Dysphonie/Fatigue/Hand-Fuß-Syndrom Grade >3



Nebenwirkungen ³			
	Axitinib Zeit bis zum Erstauftreten-Median [95 %-KI] ⁹ / Patienten mit Ereignissen n (%) N = 126	Sorafenib Zeit bis zum Erstauftreten-Median [95 %-KI] ⁹ / Patienten mit Ereignissen n (%) N = 123	Axitinib vs. Sorafenib HR [95 %-KI] p-Wert
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 $\geq 3^{10}$	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 $\geq 3^{10}$	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; FKS1 = Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; FKS1-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

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-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.



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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹⁵	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Axitinib	5	56	730 – 1 460
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Everolimus	10	90	365
Sorafenib	200	112	1 460

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹⁶	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Axitinib	5 596,68 €	4 871,51 € [2,05 € ¹⁷ ; 723,12 € ¹⁸]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Everolimus	14 051,45 €	12 222,61 € [2,05 € ¹⁷ ; 1 826,79 € ¹⁸]
Sorafenib	4 874,13 €	4 243,28 € [2,05 € ¹⁷ ; 628,80 € ¹⁸]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Axitinib	63 503,61 – 127 007,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Everolimus	49 569,47 €
Sorafenib	55 314,19 €

¹⁴ gemäß Fachinformation sollte die Behandlung solange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachtet ist; Berechnung standardisiert auf 1 Jahr¹⁵ jeweils größte Packung¹⁶ jeweils größte Packung¹⁷ Rabatt nach § 130 SGB V¹⁸ Rabatt nach § 130a SGB V



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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. September 2012 ein Dossier zum Wirkstoff Axitinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axitinib - Gemeinsamer Bundesausschuss Seite 1 von 3

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\) /](#)
- [Axitinib](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axitinib

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Axitinib
- **Handelsname:** Inlyta®
- **Therapeutisches Gebiet:** Nierenzellkarzinom
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2013
- **Beschlussfassung:** Ende März 2013

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2012-10-01-D-039)

- [Modul 1 \(311.9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-153/2012-09-27_Modul1_Axitinib.pdf)
- [Modul 2 \(394.4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-154/2012-09-27_Modul2_Axitinib.pdf)
- [Modul 3 \(1.1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-155/2012-09-27_Modul3A_Axitinib.pdf)

- [Modul 4 \(4.5 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-156/2012_09_27_Modul4A_Axitinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(242.1 kB,](#)

[PDF\)](#) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-40/Informationen%20zur%20zVT_Axitinib.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Inlyta® (Axitinib):

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist:

- nach Vortherapie mit Sunitinib: Everolimus
- nach Vortherapie mit Zytokinen: Sorafenib.

Stand der Information: August 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft (5. Kap. § 6 VerfO), in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(613.9 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21_A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2013
- Mündliche Anhörung: 11.02.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/40/>

02.01.2013

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Axitinib - 2012-10-01-D-039*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)

(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2013** elektronisch an den G-BA

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Axitinib - 2012-10-01-D-039*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.02.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.02.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende März 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 11.02.2013 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Axitinib

Stand: 05.02.2013

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	23.01.2013
Bayer Vital GmbH	22.01.2013
Das Lebenshaus	21.01.2013
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	23.01.2013
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	22.01.2013
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinome der Deutschen Krebsgesellschaft (IAGN)	21.01.2013
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	22.01.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Pfizer Pharma GmbH	Herr Dr. Eichhorn Herr Dr. Kalanovic Herr Leverkus Frau Dr. Müller	25.01.2013
Bayer Vital GmbH	Frau Rott Herr Dr. Strauss	22.01.2013
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Herr Prof. Dr. Wörmann	23.01.2013
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Herr Westermayer Herr Mair	30.01.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Frau Dabisch Herr Dr. Dintsios	09.01.2013

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	23. Januar 2013
Stellungnahme zu	Axitinib/Inlyta [®]
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
11, 34, 60, 61	<p>1. Der simulierte Therapievergleich (STC) ist die best verfügbare Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens in der Sunitinib vorbehandelten-Population</p> <p>Nach Vortherapie mit Sunitinib wurde vom G-BA Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie beschlossen [1]. Auf dieser Festlegung basiert die vom IQWiG durchgeführte Nutzenbewertung, welche auf Seite 34 (mit einer näheren Erläuterung auf Seite 11) zum Ergebnis kommt, dass in der Sunitinib vorbehandelten-Population für Axitinib im Vergleich zu Everolimus aufgrund fehlender bewertbarer Daten kein Zusatznutzen belegt ist [2].</p> <p>Zum Zeitpunkt der Planung der AXIS-Studie im Jahr 2007 waren keine klinischen Daten zu Everolimus veröffentlicht und eine Zulassung für die Indikation Nierenzellkarzinom war nicht absehbar. Die europäische Zulassung von Everolimus erfolgte erst Mitte 2009 auf Basis einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie (RECORD-1). Zu diesem Zeitpunkt befand sich die AXIS-Studie bereits seit einem Jahr in der klinischen Phase. Daher war eine Verwendung von Everolimus als aktiver Komparator für die AXIS-Studie aus objektiven Gründen nicht möglich.</p> <p>Demgegenüber war Sorafenib im Jahre 2007 bereits seit einem Jahr in Europa zugelassen und in den Leitlinien von EAU und NCCN empfohlen [3, 4]. Auf dieser Basis wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden</p>	<p>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 dar¹⁰. 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</p>

¹⁰ Glenny et al., Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): iii-x,1-148

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sorafenib als aktiver Komparator der AXIS Studie festgelegt. Die AXIS-Studie ist somit die erste direkt vergleichende klinische Studie in der Zweitlinientherapie beim Nierenzellkarzinom.</p> <p>Während der Laufzeit der klinischen Phase von AXIS erfolgte neben der Zulassung auch die Vollpublikation zu den klinischen Daten zu Everolimus [5]. Auf dieser Basis wurde Everolimus in die einschlägigen Leitlinien als Therapie nach Versagen einer vorangegangenen VEGFR-gerichteten Therapie aufgenommen. Diese waren zusammen mit der Zulassung von Everolimus für Patienten, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt [6], die Grundlage für den G-BA, Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Sunitinib vorbehandelte-Population festzulegen.</p> <p>Als Konsequenz können für die Sunitinib-Population die Ergebnisse aus einem direkten Vergleich mit einer etablierten Substanz (AXIS-Studie) und dem damit verbundenen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn nicht bei der Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Aufgrund dieser Sachlage ist es weder möglich noch angemessen, zum jetzigen Zeitpunkt Nachweise zum Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Everolimus in der Sunitinib-Population auf der Basis von direkt vergleichenden randomisierten klinischen Studien der höchsten Evidenzstufe zu erbringen. In diesem Fall sieht die AM-NutzenV in §5 Absatz 3 die Vorlage von Nachweisen der best verfügbaren Evidenzstufe vor.</p> <p>Insbesondere können bei fehlenden direkten Vergleichsstudien gemäß AM-NutzenV §5 Absatz 5 verfügbare klinische Studien herangezogen werden, welche sich für einen indirekten Vergleich von Axitinib mit Everolimus eignen. An die anzuwendende Methodik eines indirekten Ver-</p>	<p>der Unsicherheit ab, so dass diese Konfidenzintervalle nicht geeignet sind zu beurteilen, ob ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt.</p> <p>Somit lagen für die mit Sunitinib-vorbehandelten Patienten keine bewertbaren Daten für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleiches werden in der Verordnung keine Anforderungen gestellt.</p> <p>Dieser juristische Rahmen ist entsprechend in der Verfahrensordnung des G-BA im 5. Kapitel §5 abgebildet. Im 5. Kapitel §5 Absatz 5 Satz 4 wird dabei nochmals klargestellt, dass bei Fehlen von validen Daten aus direkt vergleichenden klinischen Studien eine Nutzenbewertung auf der Basis der best verfügbaren Evidenz erfolgt.</p> <p>Das IQWiG beschränkt die Akzeptanz von indirekten Vergleichen auf adjustierte indirekte Vergleiche und nennt in seinen Allgemeinen Methoden hierzu die allgemein anerkannten Verfahren von Bucher und "Mixed Treatment Comparisons" (MTC) [7].</p> <p>Unter Adjustierung versteht man in diesem Zusammenhang das Heranziehen der relativen Behandlungseffekte (z.B. Hazard Ratios) in den berücksichtigten klinischen Studien für indirekte Vergleiche. Hierdurch wird die methodische Qualität erhalten, welche durch die Randomisierung innerhalb der einzelnen einbezogenen klinischen Studien gegeben ist.</p> <p>Eine wichtige Grundvoraussetzung für die Anwendung valider indirekter Vergleiche ist eine ausreichende Ähnlichkeit der verwendeten Studiendaten in Bezug auf Studiendesign, Studienpopulation, Operationalisierung der Endpunkte und wichtige Effektmodifikatoren.</p> <p>Diese Grundvoraussetzungen wurden von Pfizer hinsichtlich der Durchführung eines validen adjustierten indirekten Vergleichs von Axitinib und Everolimus in der Sunitinib-Population geprüft und das Ergebnis in Kapitel 4.3.2 des Nutzendossiers dargestellt. Aufgrund der verfügbaren Studienlage fehlt für einen validen adjustierten indirekten Vergleich eine Brückenstudie, welche die Ergebnisse der Axitinib Zulassungsstudie (AXIS-Studie)</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit den Ergebnissen der Everolimus Zulassungsstudie (RECORD-1-Studie) in Bezug setzen könnte.</p> <p>Die Sorafenib Zulassungsstudie (TARGET-Studie) käme grundsätzlich als Brückenstudie in Frage. Allerdings beinhaltet sie keine mit Sunitinib vorbehandelten Patienten und erfüllt damit nicht die Grundvoraussetzung einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studiendaten in Bezug auf die Studienpopulation.</p> <p>Das IQWiG stimmt in seiner Dossierbewertung (Seiten 11 und 43f.) mit Pfizer überein, dass ein adjustierter indirekter Vergleich aufgrund der derzeitigen Datenlage aus methodischen Gründen nicht durchführbar ist.</p> <p>Gemäß AM-NutzenV §5 Absatz 5 soll in diesem Fall die best verfügbare Evidenz berücksichtigt werden.</p> <p>Es gilt also, die verfügbare Evidenz zum Nutzen von Axitinib aus der AXIS-Studie mit der verfügbaren Evidenz zum Nutzen von Everolimus aus der RECORD-1-Studie - beides Informationen aus Studien der höchsten Evidenzstufe - miteinander in Bezug zu setzen ohne auf die anerkannte Methodik von adjustierten indirekten Vergleichen zurückgreifen zu können.</p> <p>Dies wurde durch Anwendung der Methode der simulierten Therapievergleiche (sog. simulated treatment comparisons, STC) in Kapitel 4.2.5.6 des Nutzendossiers durchgeführt. Bei der STC-Methode handelt es sich formal um einen nicht adjustierten indirekten Vergleich des Axitinib-Armes der AXIS-Studie mit dem Everolimus-Arm der RECORD-1-Studie. Es wurde jeweils nur die Population nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib betrachtet.</p> <p>Diese Methode erhält nicht die Randomisierung der einzelnen Studien.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jedoch werden im Rahmen des STC wichtige, potentielle Effektmodifikatoren bei dem Vergleich der Behandlungseffekte berücksichtigt (d.h. nach diesen Effektmodifikatoren adjustiert). Diese möglichen Effektmodifikatoren wurden als Teil der STC Methodik auf der Basis der Rohdaten der AXIS-Studie identifiziert.</p> <p>Die STC Methodik steht damit in seiner Aussagekraft über der eines "naiven" nicht adjustierten Vergleiches, welcher keine Adjustierung nach potentiellen Effektmodifikatoren vornimmt.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG (Seiten 60f) wird dem STC der Stellenwert eines naiven Vergleiches einzelner Studienarme zugesprochen und aufgrund des Verlustes der Randomisierung regelhaft als invalide betrachtet. Als Konsequenz werden weder die vorhandenen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus klinischen Studien noch die Ergebnisse der STC bei der Nutzenbewertung in der Sunitinib-Population berücksichtigt [2].</p> <p>Hierzu ist grundsätzlich anzumerken, dass die STC wie oben dargelegt durch Adjustierung nach wichtigen Effektmodifikatoren über einen naiven Behandlungsvergleich hinaus geht und ein Verlust der Randomisierung nicht zwangsläufig die Invalidität einer Methodik bedeutet.</p> <p>In der Begründung beruft sich das IQWiG dabei auf 2 Publikationen.</p> <p>Als erste Publikation wird die Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR zum Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen zitiert [8]. In dieser Stellungnahme wird die Anwendung von nicht adjustierten indirekten Vergleichen (beschrieben als naive Verwendung von Studienarmen aus unterschiedlichen Studien) als inadäquat festge-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stellt. Dieser Stellungnahme wird nicht widersprochen. Adjustierte indirekte Vergleiche sind nach aktuellem Forschungsstand in jedem Fall denen aus nicht-adjustierten indirekten Vergleichen vorzuziehen, in der vorliegenden Situation jedoch nicht anwendbar bzw. inadäquat. Die STC-Methodik geht zudem durch die Adjustierung nach relevanten Effektmodifikatoren über einen naiven Vergleich zweier Behandlungsarme hinaus und ist in der hier vorliegenden Datensituation die einzige Pfizer bekannte adäquate und die am besten mögliche Herangehensweise.</p> <p>Als zweite Publikation bezieht sich das IQWiG in seiner Dossierbewertung auf den Bericht von Glenny et al. In dieser wird auf die Anfälligkeit von naiven indirekten Vergleichen für systematische Verzerrungen und der damit verbundenen Gefahr von Über- oder Unterschätzungen beim Vergleich zweier Therapien hingewiesen [9].</p> <p>Schöttger et al. haben später im Rahmen eines HTA-Berichts zu indirekten Vergleichen von Therapieverfahren die Vermutung von Glenny et al. untersucht [10] und kommt dabei zum Schluss, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei naiven nicht adjustierten indirekten Vergleichen keine systematische Über- oder Unterschätzung festgestellt werden konnte. Dies bedeutet, dass auch naive nicht adjustierte Vergleiche valide Informationen für einen Behandlungsvergleich liefern können. • nicht adjustierte indirekte Vergleiche im Vergleich zu adjustierten indirekten Vergleichen eine geringere Validität aufweisen. Als Begründung wird hierfür angegeben, dass durch den Bruch der Randomisierung ein größeres Risiko für Verzerrungen (u.a. Selektionsbias und Confounding) besteht. 	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> weiterer Forschungsbedarf besteht hinsichtlich eines Vergleichs der Effizienz von adjustierten und nicht-adjustierten Vergleichen bei einer hohen Ähnlichkeit der herangezogenen Studien hinsichtlich der Studienpopulationen. <p>Nicht adjustierte indirekte Vergleiche sind somit grundsätzlich geeignet, Schätzer und somit Evidenz aus indirekten Therapievergleichen zu erzeugen. Bezüglich der Evidenzstufe ist der STC hierbei in Analogie zu direkten Vergleichen auf Evidenzstufe IIb einzuordnen, da die Ergebnisse aus einem STC durch den Verlust der Randomisierung mit den (nach bekannten Effektmodifikatoren adjustierten) Ergebnissen einer qualitativ hochwertigen vergleichenden Kohortenstudie vergleichbar sind.</p> <p>Zu beachten ist hierbei, dass die für die STC herangezogenen Daten aus interventionellen kontrollierten Studien vom Evidenzlevel I mit äußerst ähnlichem Studiendesign stammen und nicht aus nicht interventionellen Kohortenstudien.</p> <p>Bei einem Vergleich des Studiendesigns der RECORD-1 Studie mit der AXIS-Studie lässt sich aufgrund der großen Übereinstimmungen nur ein Anhaltspunkt für einen Selektionsbias erkennen. Aufgrund des Placebo-Vergleichs könnten in die RECORD-1-Studie tendenziell mehr Patienten mit einer besseren Prognose eingeschlossen worden sein, da im Gegensatz zur AXIS-Studie bei der RECORD-1 Studie damit gerechnet werden muss, dass die Patienten nur Placebo erhalten könnten. Hierfür spricht, dass in der RECORD-1 Studie weniger Patienten der MSKCC-Risikogruppe "Schlecht" eingeschlossen wurden als in der AXIS Studie</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Dossier Seite 133, Tabelle 4-66) [11].</p> <p>Dem wurde in der STC Rechnung getragen, indem für den MSKCC-Status adjustiert wurde.</p> <p>Ein weiterer kritischer Punkt für den STC besteht darin, dass die RECORD-1 Studie nicht auf die Zweitlinientherapie beschränkt war. Die Auswirkungen dieses Unterschiedes im Studiendesign auf die STC-Ergebnisse sind schwer zu beurteilen. Allerdings wird, wie im Dossier auf Seite 148ff. diskutiert, von keiner relevanten Verzerrung zugunsten von Axitinib aufgrund der divergierenden Anzahl an zielgerichteten Therapien in beiden Studien ausgegangen, da nach den MSKCC-Risikogruppen adjustiert wurde [11].</p> <p>Nachdem die Patienten der RECORD-1-Studie häufiger als in der AXIS-Studie in den günstigeren MSKCC-Risikogruppen zu finden sind, scheint es plausibel zu sein, dass Patienten in der RECORD-1 Studie mit mehr als einer Vortherapie, tendenziell besser auf die Therapie ansprechen bzw. einen langsameren Krankheitsverlauf aufweisen als vergleichbare Patienten mit nur einer Vortherapie. Dies würde bedeuten, dass die Patienten der RECORD-1 Studie bessere Behandlungseffekte erwarten lassen als die Patienten der AXIS Studie und bei einem STC-Vergleich eher zugunsten von Everolimus ausfiele.</p> <p>Die Ergebnisse der STC sind in Kapitel 4.3.2.3.3 des Nutzendossiers für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben dargestellt. Für die Betrachtung weiterer Endpunkte fehlten für die Sunitinib-Population entsprechende Daten aus der RECORD-1-Studie.</p> <p>Konfidenzintervalle zu den mittels STC berechneten Hazard Ratios konn-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten im Dossier noch nicht geliefert werden (siehe IQWiG-Dossierbewertung Seite 61). Diese werden nun aber im Rahmen dieser Stellungnahme ergänzt [12].</p> <p>Die Berechnung von 95% Konfidenzintervallen basiert auf dem logarithmierten Verhältnis δ der adjustierten medianen Zeiten bis zum Eintreten eines Progresses bzw. Todes von Axitinib zu Everolimus (Adjustierungskoeffizient). Für die Bestimmung eines Konfidenzintervalls um δ wird eine Log-log Transformation zur Bestimmung des Standardfehlers der log-log medianen Zeit durchgeführt. Das Konfidenzintervall für die logarithmierte mediane Zeit wird dann mit Hilfe der Delta-Methode bestimmt.</p> <p>Das im Dossier verwendete Hazard Ratio erhält man unter Annahme einer Weibull-Verteilung aus dem δ mit Hilfe folgender Transformation:</p> $HR = \exp(-\delta/\gamma),$ <p>mit γ ein Form-Parameter der zugrunde liegenden Weibull-Verteilung.</p> <p>Dieser Form-Parameter γ beträgt dabei für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 1,1048 und für den Endpunkt Gesamtüberleben 1,2276.</p> <p>Das 95%-Konfidenzintervall für die HR berechnet sich dann analog mittels obiger Transformation aus dem 95%-Konfidenzintervall um δ. Dieses Konfidenzintervall ist in dem Sinne als liberal zu betrachten, als dass es die Unsicherheit der Schätzung des Form-Parameters γ nicht berücksichtigt.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend stellen sich die Ergebnisse der STC folgendermaßen dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreie Überleben: der berechnete Adjustierungskoeffizient δ für den Everolimus-Arm beträgt -0,480 mit einem 95% Konfidenzintervall von [-0,7356; -0,2134]. Dies entspricht einem signifikantem Hazard Ratio von 0,588 (95% Konfidenzintervall [0,444; 0,790]) zugunsten von Axitinib. • Gesamtüberleben: der berechnete Adjustierungskoeffizient δ für den Everolimus-Arm beträgt -0,457 mit einem 95% Konfidenzintervall von [-0,7800; -0,1400]. Dies entspricht einem signifikantem Hazard Ratio von 0,571 (95% Konfidenzintervall [0,384; 0,842]) zugunsten von Axitinib. <p>Um den Effekt der bei der Bestimmung nicht berücksichtigten Unsicherheit des Form-Parameters γ abschätzen zu können, wurde als Sensitivitätsanalyse diese im Rahmen einer Monte-Carlo Simulation 2. Ordnung nach einer Methode von Briggs geschätzt [13].</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ergaben sich dabei keine nennenswerte Unterschiede in den Konfidenzintervallen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progressionsfreie Überleben: aus der Simulation ergibt sich ein signifikantes Hazard Ratio von 0,588 (95% Konfidenzintervall [0,435; 0,794]) zugunsten von Axitinib. ▪ Gesamtüberleben: aus der Simulation ergibt sich ein signifikantes Hazard Ratio von 0,571 (95% Konfidenzintervall [0,372; 0,847]) zugunsten von Axitinib. <p>Die STC-Methode liefert damit für die Sunitinib-Population einen signifikanten Vorteil von Axitinib gegenüber Everolimus bezüglich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben.</p> <p>Als Konsequenz stellt der STC aufgrund seiner Adjustierung nach bekannten Effektmodifikatoren die best mögliche verfügbare Evidenz (vergleichbar mit Evidenzstufe IIb für klinische Studien) für den Vergleich von Axitinib mit Everolimus in der Sunitinib-Population dar und ist gemäß Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel §5 Absatz 5 Satz 4 entsprechend bei der Nutzenbewertung als ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung und Diskussion der Ergebnisse der STC in der Nutzenbewertung als best verfügbare Evidenz gemäß AM-NutzenV §5 Absatz 5.</p> <p>Die vorgeschlagene Änderung hat so gravierende Auswirkungen auf den Text der Dossierbewertung des IQWiGs, dass auf Änderungen im Text und somit deren Kennzeichnung verzichtet wird.</p>	
64-66	<p>2. Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens</p> <p>In seiner Dossierbewertung zu Axitinib im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V sieht das IQWiG keine Patientenrelevanz des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ (PFS) [2]. Als Begründung gibt das IQWiG an: „Im Rahmen der Dossierbewertung wurde überprüft, ob für die Endpunkte PFS und ORR eine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde. Dies wäre der Fall, wenn die Endpunkte beispielsweise über die von Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst würden. Dies ist für die AXIS-Studie allerdings nicht geschehen, da die Endpunkte PFS und ORR in der AXIS-Studie ausschließlich mittels bildgebender Verfahren, nämlich anhand der Computertomografie (CT) und der Magnetresonanztomografie (MRT), erfasst wurden.“</p> <p>Pfizer stimmt mit dem IQWiG überein, dass das Gesamtüberleben aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten Endpunkten zählt und aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Pa-</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tienten unbestritten als patientenrelevant gilt. Im Gegensatz zum IQWiG ist Pfizer allerdings der Auffassung, dass das progressionsfreie Überleben beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, welches der primäre Wirksamkeitsendpunkt der AXIS-/Zulassungs-Studie war, per se einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt – im Sinne einer Verringerung der Morbidität und der Krankheitsdauer.</p> <p>PFS stellt nach Ansicht von Pfizer also einen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt dar und sollte deshalb als solcher Berücksichtigung bei der Nutzenbewertung finden. Diese Position wurde schon im Dossier dargelegt (Abschnitt 4.2.5.2) [11]. Pfizer ist somit der Auffassung, dass es sich beim progressionsfreien Überleben insbesondere beim mRCC nicht um einen Surrogatendpunkt, der den Effekt auf einen zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt, zum Beispiel dem Gesamtüberleben, erklären soll, sondern um einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt, handelt. Hauptargumente sind die konkreten Behandlungsumstände und Aussagen von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und die hohe klinische Relevanz der Bildgebung beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, die nicht von der Patientenrelevanz getrennt werden kann.</p> <p>Zusammenfassend ist das progressionsfreie Überleben auch aus methodischen Aspekten als ein patientenrelevanter Endpunkt bei der Nutzenbewertung von Axitinib zu berücksichtigen. Im Folgenden erläutert Pfizer die Gründe für diese Ansicht aus verschiedenen Perspektiven. Hierbei stellt Pfizer erneut die Rationale, die bereits im Nutzendossier Eingang gefunden hat (Abschnitt 4.2.5.2), dar, erweitern die Begründung jedoch um weitere Aspekte [11]:</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>I Patientenrelevanz von PFS bezüglich Verzögerung Symptomatik, Vermeidung Komplikationen und Vermeidung von Klinikaufhalten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a. Belastung des Patienten durch Metastasen b. Perspektive der Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom <ul style="list-style-type: none"> ➤ Bedeutung des progressionsfreien Überlebens für die Lebensqualität ➤ Bedeutung des progressionsfreien Überlebens in Relation zum Nebenwirkungsrisiko einer medikamentösen Therapie ➤ Aspekte aus Sicht von Patienten, Patientenvertretern und Organisationen zu Axitinib: Kidney Cancer UK, James Whale Fund for Kidney Cancer, Rarer Cancers Foundation und Rarer Cancers Forum ➤ Belastung des Patienten durch Angst vor einem Progress <p><u>II Klinische Relevanz der Bildgebung beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom lässt sich nicht trennen von Patientenrelevanz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a. Bildgebung, Progredienzbeurteilung als sensitive diagnostische Methode des behandelnden Arztes b. Progressionsbeurteilung als klinische Entscheidungshilfe für Initiierung und Folgetherapie 	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>c. Leitlinienempfehlungen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom und Stellenwert von Axitinib</p> <p><u>III Auffassung der Zulassungsbehörden gegenüber PFS als patientenrelevantem Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a. Progressionsfreies Überleben aus der Sicht der EMA b. Progressionsfreies Überleben aus der Sicht der FDA c. Herausforderungen bei der Validierung von PFS als Surrogat für OS; Lösungsansätze d. Endpunkt Gesamtüberleben e. PFS als Endpunkt in klinischen Studien <p><u>I Patientenrelevanz von PFS bezüglich Verzögerung Symptomatik, Vermeidung Komplikationen und Vermeidung Klinikaufenthalte</u></p> <p>Laut § 35b, Absatz 1, SGB V wird definiert: „Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität [...] berücksichtigt werden.“</p> <p>Pfizer ist der Auffassung dass die Progressionsfreiheit in der Bildgebung - gemessen durch das progressionsfreie Überleben (PFS) – nach dieser Definition eindeutig einen Patientennutzen darstellt.</p> <p>Bildgebende Verfahren sind bei soliden Tumoren wie dem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom Standard zur Messung der Tumorgöße, zur Messung der Größe der Metastasen sowie zur Erkennung neuer Metastasen. Eine Vergrößerung des Tumors, bestehender Metastasen oder</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Erkennung neuer Metastasen ist in der Regel zuerst anhand der Bildgebung erkennbar. Es ist unbestritten, dass ein Wachstum von bestehenden Tumoren oder ein Neuauftreten von neuen Läsionen für den Patienten in einer schlechteren Prognose und einem Auftreten von Symptomen (früher oder später) resultiert. Entscheidend in der klinischen Abwägung ist nicht die Frage, ob sich durch die Vergrößerung der Tumorlast Symptome zeigen – sondern, ob sie sofort oder erst im weiteren Verlauf auftreten. Bildgebende Verfahren sind dabei gerade darauf ausgerichtet, <u>rechtzeitig</u> Symptome und Komplikationen zu antizipieren bzw. anzuzeigen, dass Veränderungen in der Tumorerkrankung stattfinden. Die im Rahmen bildgebender Verfahren nachgewiesene Progression ist die Entscheidungsbasis zur Einleitung medizinisch notwendiger therapeutischer Interventionen. Unter Nichtbeachtung der Bildgebung, d.h. einer rein „symptomorientierten“ Diagnose und Therapie müsste man konsequenter Weise bis zum symptomatischen Progress warten, was in vielen Fällen zu fatalen Komplikationen führen könnte (z.B. Bruch einer zunächst asymptomatischen Wirbelkörpermetastase mit Folge einer Querschnittlähmung).</p> <p>Insofern widerspricht die von IQWiG geforderte „patientenrelevante Operationalisierung von Endpunkten, [...]“, zum Beispiel über die von Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst“ in vielen Fällen grundlegenden und ethischen Prinzipien der onkologischen Diagnose und Therapie, insbesondere beim Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom.</p> <p>Im Folgenden sind einige Beispiele genannt, welche Beschwerden und Belastungen bei einem Krankheitsprogress des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms auftreten können.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>la Belastung des Patienten durch Metastasen</p> <p>PFS ist ein Maß für die Vermeidung des Neuauftretens von Metastasen.</p> <p>Die Metastasierung kann beim metastasierten Nierenzellkarzinoms praktisch in allen Organen erfolgen. So finden sich Metastasen auch an außergewöhnlichen Lokalisationen wie Schilddrüse, Skelettmuskeln, Haut, subkutanes Fettgewebe, Brust oder Pankreas [14-18]. Metastasen des RCC finden sich am häufigsten in folgenden Organen [19]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lunge – 45,2 % ▪ Knochen – 29,5 % ▪ Lymphknoten – 21,8 % ▪ Leber – 20,3 % ▪ Nebenniere – 8,9 % ▪ Gehirn – 8,1 % ▪ Retroperitoneum – 6,9 % ▪ Sonstige Verdauungsorgane – 2,9 % ▪ Pleura – 2,8 % ▪ sonstige Harnorgane – 2,1 % ▪ Mediastinum – 1,4 % ▪ Niere – 1,4 % ▪ Dickdarm – 1,3 % ▪ Dünndarm – 1,1 % ▪ sonstige Atmungsorgane 0,2 % ▪ Eierstöcke – 0,2 % 	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei 61 % der Patienten liegen Metastasen in einem Organ und bei 39 % in 2 oder mehr Organen vor.</p> <p>Im Rahmen eines Nierenzellkarzinoms entstandene oder sich vergrößernde Metastasen (z. B. Gehirn, Knochen, Leber, Lunge, Nebenniere) besitzen ein Risiko verschiedenster den Patienten belastender Komplikationen und können - in Übereinstimmung mit der EAU Leitlinie zum RCC [20] - Operationen oder andere für den Patienten belastende Interventionen, wie z. B. Bestrahlung notwendig machen [20-23]. Diese Interventionen selbst stellen wiederum ein neues Risiko für weitere peri- und postoperative Komplikationen dar [23-25].</p> <p>Die komplette Resektion von lokalen Metastasen führt zu einer Verbesserung der klinischen Prognose. Bei resektablen Metastasen und einem guten Performance-Status des Patienten sollte deshalb eine Metastasektomie durchgeführt werden [20]. So kann bei Leber- und Lungenmetastasen eine lokale Therapie indiziert sein. Neben der chirurgischen Resektion stehen dafür lokal ablativ Verfahren zur Verfügung [26]. Zwischen 25 % und 100 % der Lebermetastasen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms werden aufgrund der auftretenden Symptomatik diagnostiziert [27, 28]. Neben einer Erhöhung der Leberwerte kann es z.B. zu abdominellen Schmerzen kommen. Auch wenn dagegen Lungenmetastasen bei der Mehrzahl der Patienten bei geringer Größe nicht unbedingt mit einer Symptomatik einhergehen müssen, so stellt deren chirurgische Therapie eine unmittelbare Belastung für den Patienten dar. Letzteres gilt natürlich ebenso für die chirurgische Intervention bei Patienten mit Lebermetastasen [27, 28]. Skelettmetastasen sind beim RCC häufig. Sie haben eine hohe klinische Relevanz, weil sie mit teilweise sehr starken Schmerzen sowie einer erhöhten Frakturrate verbunden sind. Bei</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einem beträchtlichen Anteil von Patienten führen sie z.B. bei Auftreten in der Wirbelsäule zur Einengung des Spinalkanals mit neurologischen Folgebeschwerden und Folgeschäden [29, 30].</p> <p>Viele der Patienten mit Knochenmetastasen erhalten zur Therapie Bestrahlungen oder Medikamente, die zwar die Symptome oder Komplikationen der Knochenmetastasen reduzieren, jedoch selbst wieder eine Belastung für den Patienten z.B. durch Nebenwirkungen oder Therapie-sitzungen darstellen.</p> <p>Pankreasmetastasen treten eher seltener auf, führen aber bei mehr als der Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zu Beschwerden [31]. Diese Symptome können sich z.B. in Form von abdomi-nellen Schmerzen, Rückenschmerzen, Pankreasinsuffizienz, Gewichts-verlust, Asthenie oder Pankreatitis äußern [31]. Bei der chirurgischen Entfernung von Pankreasmetastasen (partielle oder totale Pankreatek-tomie) handelt es sich um eine chirurgisch sehr anspruchsvolle Interven-tion. Die postoperative Morbidität beträgt bis zu 52 %, die Krankenhaus-mortalität 2,8 % [31].</p> <p>Gehirnmetastasen erweisen sich bei bis zu 100 % der Patienten mit fort-geschrittenen Nierenzellkarzinoms als symptomatisch [27, 32, 33]. Die Symptome zeigen sich u.a. in Form von Kopfschmerzen, Krampfanfällen, neurologischen Defiziten und Verhaltensstörungen. Als therapeutische Intervention bei Gehirnmetastasen wird eine lokale chirurgische Therapie bzw. alternativ eine Bestrahlung (stereotaktische Radiotherapie oder Ganzhirnbestrahlung) empfohlen [20, 26, 34], welche wiederum eine Be-lastung für den Patienten darstellen. Dies trifft insbesondere für die chi-rurgische Resektion und die Ganzhirnbestrahlung zu.</p>	

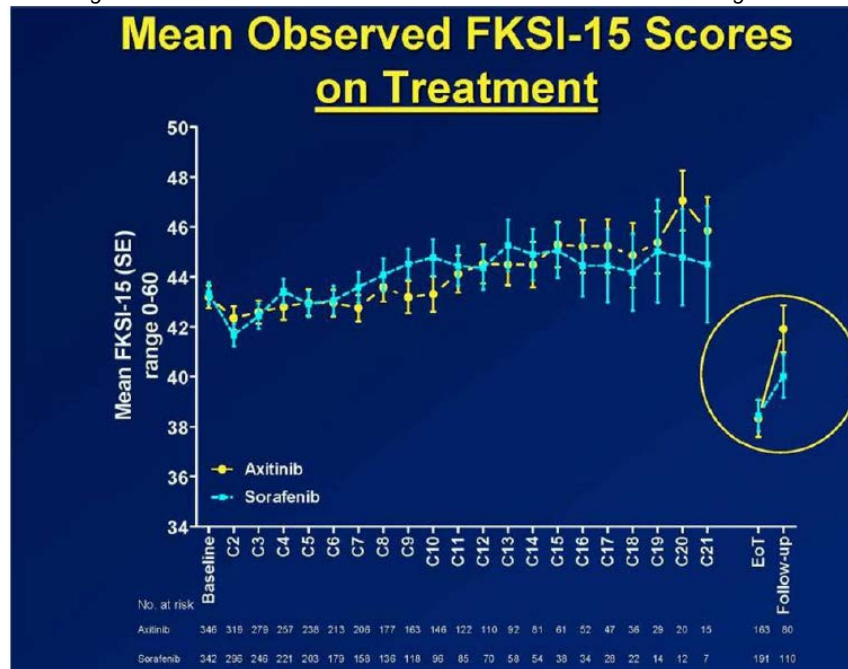
Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der AXIS-Studie wurden in beiden Behandlungsgruppen (Axitinib und Sorafenib) bei rund 46 % der Patienten bei der Feststellung des Progresses Metastasen mit oder ohne zusätzliche Vergrößerung bestehender Läsionen beobachtet. Dementsprechend war ein beträchtlicher Teil der Patienten bei Feststellung des Progresses dem Risiko der oben beschriebenen potentiellen Beschwerden und Risiken von Interventionen ausgesetzt.</p> <p><i>Ib Perspektive der Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom</i></p> <p><u><i>Bedeutung des progressionsfreien Überlebens für die Lebensqualität</i></u></p> <p>Die Bedeutung der Progression für den Patienten spiegelt sich z. B. in der AXIS-Studie auch in dem stabilen Verlauf der Lebensqualität während der progressionsfreien Behandlungszeit und dem Abfall derselben bei Eintreten einer Progression wieder (s. Nutzendossier Kapitel 4.3.1.3.3) [11].</p> <p>Konkret heißt dies, dass nach dem EoT (end of therapy = Progress) die Lebensqualität im Vergleich zu allen vorhergehenden Messzeitpunkten abfällt. Insofern „merkt“ der Patient etwas nach Eintritt des „radiologischen Progresses“ nach RECIST im Rahmen der AXIS-Studie. Die bedeutet, dass in der AXIS-Studie anhand der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sichtbar wird, dass ein Progress eine Verschlechterung des Patientenzustandes bedeutet [11].</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

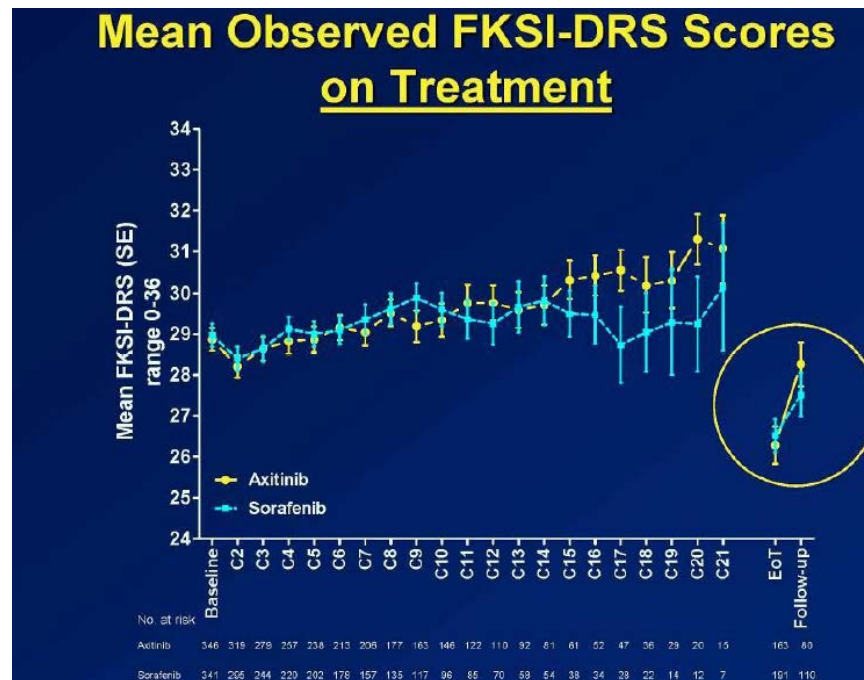
Abbildung 1: AXIS-Studie: mittlere FKSI-15 Scores im Verlauf der Behandlung



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Abbildung 2: AXIS-Studie: mittlere FKSI-DRS Scores im Verlauf der Behandlung



Grafiken nach: Cella D et al. 2011 [35]

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u><i>Bedeutung des progressionsfreien Überlebens in Relation zum Nebenwirkungsrisiko einer medikamentösen Therapie</i></u></p> <p>Unabhängig von den mit dem Krankheitsprozess verbundenen individuellen Symptomen hat der Krankheitsprogress per se eine hohe Bedeutung für die Patienten. Die Belastung eines Patienten durch eine diagnostizierte Krankheitsprogression beim fortgeschrittenen RCC wurde aktuell von Swinburn et al. untersucht. Dort wurde gezeigt, dass im Vergleich zu einer stabilen, nicht progredienten Erkrankung, die mit dem höchsten Nutzwert verbunden ist, die Krankheitsprogression beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit dem niedrigsten Nutzwert, d.h. einer deutlich höheren Belastung des Patienten verbunden ist. Die Belastung durch den Krankheitsprogress übersteigt dabei die Belastung durch typische mit der medikamentösen Tumortherapie verbundenen Nebenwirkungen einschließlich Grad 3 [36].</p> <p>Weiter liegt eine aktuelle Untersuchung von Mohamed et al. zur Bedeutung des progressionsfreien Überlebens beim RCC vor: Es wurden Patienten mit RCC, darunter 37 % mit bekannter metastasierter Erkrankung, befragt, wie wichtig ihnen progressionsfreies Überleben in Relation zu dem Risiko des Auftretens bestimmter typischer Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie ist. Dabei wurde das progressionsfreie Überleben von den Patienten als wichtigster Faktor eingestuft, wichtiger als die Vermeidung bestimmter Nebenwirkungen und wichtiger als die Chance, dass bestimmte Nebenwirkungen in schwächerer Ausprägung auftreten [37].</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine weitere kürzlich publizierte Studie von Wong et al. untersuchte ebenfalls die Bedeutung des progressionsfreien Überlebens im Verhältnis zum Auftreten bestimmter Toxizitäten bei Patienten mit einem Nierenzellkarzinom. Dabei wählten die Patienten das progressionsfreie Überleben als das am meisten wertgeschätzte Merkmal eines Arzneimittels beim Nierenzellkarzinom aus [38].</p> <p><u>Aspekte aus der Sicht von Patienten, Patientenvertretern und Organisationen zu Axitinib</u></p> <p>Im Rahmen der Konsultationen mit dem „National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)“ in Großbritannien nach der Zulassung von Axitinib haben Patienten, Patientenvertreter und Patientenorganisationen schriftlich zu Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie Stellung genommen. Es liegen Aussagen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Von einer Beauftragten von „Kidney Cancer UK“, deren verstorbener Ehemann an Nierenzellkarzinom erkrankt war [39], ▪ von einem Mitarbeiter des „James Whale Fund for Kidney Cancer“, der selbst an Nierenzellkarzinom erkrankt ist [40] und ▪ von einem Mitarbeiter der „Rarer Cancers Foundation“, der ebenfalls selbst an Nierenzellkrebs erkrankt ist [41] <p>Im Folgenden sollen einige Aspekte zum progressionsfreien Überleben der Befragten wiedergegeben werden (eigene Übersetzungen).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Jacqueline Lowe, Kidney Cancer UK</i></p> <p>Die Beauftragte von Kidney Cancer UK nimmt zu Axitinib unter Anderem wie folgt Stellung: Auf die Frage nach den Vorteilen von Axitinib in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie „(i) verbessertes progressionsfreies Überleben: das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom ist überwiegend resistent gegenüber Bestrahlung, Hormontherapie und Chemotherapie. Die Chancen auf eine Heilung in diesem Krankheitsstadium sind sehr gering und Überlebensraten von mehr als 5 Jahren sind sehr selten. Zielgerichtete Therapien wie Axitinib sollen zu einer Verlangsamung, einem Sistieren oder einer Umkehr des Tumorwachstums führen und dabei die Zeit verlängern, die Patienten mit ihren Familien haben. Die Bedeutung hiervon kann nicht genug hervorgehoben werden [39].</p> <p><i>James Whale Fund for Kidney Cancer</i></p> <p>Der Beauftragte des James Whale Fund for Kidney Cancer, der auch selbst an Nierenkrebs erkrankt ist, nimmt zu Axitinib unter Anderem wie folgt Stellung: Auf die Frage nach den Vorteilen von Axitinib in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie wird als erster Punkt genannt: „Progressionsfreies Überleben. Das ist der Hauptvorteil des Überlebens bei einer letalen Erkrankung mit einer Mortalität von etwa 50%. Obwohl Axitinib Nierenkrebs nicht heilt, wurde gezeigt, dass es als Zweitlinientherapie das progressionsfreie Überleben um mehr als 40% im Vergleich zu Sorafenib verlängern kann, bei gleichzeitig guter Lebensqualität [40].</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Rarer Cancers Foundation und Rarer Cancers Forum</i></p> <p>Der Beauftragte der Rare Cancers Foundation, der auch selbst an Nierenkrebs erkrankt ist, nimmt zu Axitinib unter Anderem wie folgt Stellung: „Axitinib als Zweitlinientherapie würde den Beginn einer palliativen Therapie verzögern und einem bestimmten Teil von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom erlauben eine vollständigere Rolle im Familienleben zu spielen und sich zusammen mit der Familie an einer besseren Lebensqualität zu erfreuen. Einige Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom führen ihre Arbeit fort obwohl sie erkrankt sind und einige Patienten werden in der Lage sein am Gesellschaftsleben in umfassenderer Weise teilzunehmen während sie eine zielgerichtete Therapie erhalten. Axitinib als Zweitlinientherapie hat bei einigen Patienten das Potential den Beginn von Tumorschmerzen zu verzögern und damit auch die Notwendigkeit für ein Schmerzmanagement im Rahmen des Endstadiums der Erkrankung. Axitinib als Zweitlinientherapie hat das Potenzial, dass einige Patienten eine längere Zeit aktiven Lebens genießen, Aktivitäten aufrecht erhalten und sich als Teil der Gesellschaft fühlen können, bevor dann die Einschränkungen der palliativen Therapie am Lebensende zum Tragen kommen“.</p> <p>Die Stellungnahme der Rarer Cancer Foundation schloss die Stellungnahme des „Rarer Cancers Forum“ ein. [41].</p> <p>Die Sichtweise von Patienten, Patientenvertretern und Patientenorganisationen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben rundet die Auffassung von Pfizer bzgl. der Bedeutung des progressionsfreien Überlebens als wichtigen patientenrelevanten Faktor ab. Patienten, Patientenvertreter und Organisationen berichten, dass progressionsfreies Überle-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ben wesentlichen Einfluss auf das Alltags-, Familien-, Arbeits-, und Sozialleben sowie die Lebensqualität von Betroffenen haben kann und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wie es für Axitinib gezeigt wurde, Komplikationen und Leiden verzögern kann.</p> <p><i>Belastung des Patienten durch die Angst vor einem Progress</i></p> <p>Dass ein Tumorprogress für die betroffenen Patienten eine hohe psychische Belastung darstellen kann, lässt sich anhand des Auftretens von Progredienzangst (fear of progression) untermauern. Diese Angst ist im Gegensatz zu irrationalen Ängsten eine Realangst und wird von den betroffenen Patienten bewusst wahrgenommen [42]. In einer Studie von Herschbach et al. wurden 1721 Krebspatienten in Deutschland mithilfe des QSC-R23-Fragebogens (Questionnaire on Stress in Cancer Patients) zu 23 verschiedenen Punkten befragt [43]. Mit der höchsten Priorität, d.h. dem höchsten Score, wurde die Angst vor dem Progress der Erkrankung bewertet. Für 32,2 % der Patienten stellte sie ein großes oder sehr großes Problem dar.</p> <p><u>II Klinische Relevanz der Bildgebung beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom lässt sich nicht trennen von Patientenrelevanz</u></p> <p><i>Ila Bildgebung, Progredienzbeurteilung als sensitive diagnostische Methode des behandelnden Arztes</i></p> <p>Durch eine Progression des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms können sowohl neue Metastasen auftreten, als auch bereits bestehende Metastasen progredient werden. Auch kann sich ein nicht resektabler Primärtumor weiter vergrößern. Je nach Lokalisation und Größe der Läsionen geht dies mit einer schnelleren oder verzögerten Symptomatik ein-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>her. Außerdem stellt der (radiologische) Progress die Grundlage für die weiteren Therapieentscheidungen der behandelnden Ärzte dar. Ein Progress zeigt nämlich an: der Tumor wächst weiter, weil sich eine Resistenz gegenüber der Therapie entwickelt hat. Somit wird ein Wechsel der Therapie notwendig, um die Resistenz zu überwinden und ein weiteres Fortschreiten der Tumorerkrankung zu verhindern. Zudem werden nach einem Progress oftmals weitere Interventionen notwendig wie chirurgische Interventionen, Bestrahlung, zusätzliche Medikation (z. B. Analgetika, Zoledronsäure oder Denosumab), welche den Patienten unmittelbar belasten.</p> <p>Bei Patienten mit Metastasen oder einem nicht resektablen Primärtumor stellt somit das progressionsfreie Überleben, also die Zeit bis der Progress sich durch belastende Symptome oder die Notwendigkeit belastender Interventionen manifestiert, per se einen unmittelbaren Nutzen für den Patienten dar [44].</p> <p>IIb Progressionsbeurteilung als klinische Entscheidungshilfe für Initiierung und Folgetherapie</p> <p>PFS ist auch insofern patientenrelevant, da es bei Eintreten eines Progresses immer zu einer Entscheidung über die weitere Therapie kommt, d.h. in der Regel zu einem Therapiewechsel und ggf. weiteren therapeutischen Interventionen wie OP, Bestrahlung, weitere (supportive) Arzneimitteltherapien. Die Therapie beim mRCC wird also grundsätzlich nach dem Progress gesteuert. Das wird auch dadurch anschaulich, dass in der AXIS Studie das entscheidende Einschlusskriterium für die Initiierung der Zweitlinientherapie war, dass die Patienten einen dokumentierten Progress in der Bildgebung hatten. Somit wird auch für das Gesamt-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>überleben in dieser Studie - ab der Randomisierung - als mit entscheidender Startpunkt der Überlebenszeit ein in der Bildgebung dokumentierter Progress definiert.</p> <p><i>IIc Leitlinienempfehlungen bei fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom und Stellenwert von Axitinib</i></p> <p>In der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms gibt es einen bestimmten Therapiealgorithmus, der bei Versagen einer Therapie (bei einem Progress) einen Wechsel auf eine andere Therapie vorsieht. Dieses Vorgehen findet sich auch entsprechend in den Leitlinien zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.</p> <p>Basis für die Aufnahme in die Leitlinien sind insbesondere die Zulassungsstudien zu den verschiedenen Therapien des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, deren (primärer) Endpunkt das progressionsfreie Überleben ist. Auf der Basis der Zulassungsstudie AXIS und der in der Studie erzielten klinisch relevanten Vorteile wurde Axitinib in die entsprechenden Leitlinien zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms aufgenommen.</p> <p>Der Nutzen und Stellenwert von Axitinib in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms wird dadurch hervorgehoben, dass Axitinib nicht lange nach Zulassung durch die FDA bereits 2012 in den US amerikanischen Leitlinien zum Nierenkrebs des „National Comprehensive Cancer Network (NCCN) als Kategorie 1 Empfehlung beim vorbehandelten Nierenzellkarzinom vom überwiegend klarzelligem Typ Eingang gefunden hat. Axitinib ist in den aktuellsten NCCN Leitlinien (2013) dabei das einzige Präparat mit einer Kategorie 1 Empfehlung sowohl nach einer Vortherapie mit Zytokinen, als auch nach einer Vorthe-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren [45].</p> <p>Ende 2012 hat auch die Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie (European Society of Medical Oncology / ESMO) klinische Praxisrichtlinien zur Diagnose, Behandlung und Nachverfolgung des Nierenzellkarzinoms herausgegeben. Auch in diesen Europäischen Richtlinien hat Axitinib bereits einen wichtigen Stellenwert gefunden: In der Zweitlinientherapie nach Vortherapie mit Zytokinen wird Axitinib als Kategorie IA Empfehlung geführt. In der Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit gegen VEGF-gerichteten Substanzen wird festgestellt, dass sowohl Everolimus, als auch Axitinib wirksam sind und das progressionsfreie Überleben substantiell verlängern können (Everolimus: im Vergleich zu Plazebo; Axitinib: im Vergleich zu einem aktiven Komparator, nämlich Sorafenib). Unter den empfohlenen Optionen der Zweitlinientherapie nach VEGF-gerichteter Erstlinientherapie wird Axitinib die beste Empfehlungskategorie zugesprochen (Kategorie IA) sowie besser eingestuft als Everolimus (Kategorie IIA) [46].</p> <p><u>III Auffassung der Zulassungsbehörden gegenüber progressionsfreiem Überleben als patientenrelevanter Endpunkt</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist aus der Sicht der Zulassungsbehörden per se patientenrelevant.</p> <p><i>IIIa progressionsfreiem Überleben als patientenrelevanter Endpunkt aus der Sicht der EMA</i></p> <p>Nach Auffassung von Pfizer anerkennt die EMA das progressionsfreie Überleben explizit als patientenrelevanten Endpunkt. Die Richtlinie „EMA/CHMP/ 205/95 Oncology Working Party. Guideline on the evalua-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>tion of anticancer medicinal products in man", deren aktuelle Fassung am 12. Dezember vom Committee for Medicinal Products for Human Use verabschiedet wurde und am 01. Juli 2013 in Kraft treten wird, führt folgendes aus: ein verlängertes progressionsfreies Überleben stellt <i>an sich</i> („as such“) einen Nutzen für den Patienten dar ("Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient") [47]. Im Rahmen des „European Public Assessment Report (EPAR)“ der EMA wurde dem Ausmaß der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch Axitinib im Vergleich zu Sorafenib bei Zytokin-vorbehandelten Patienten, wie er in der AXIS-Studie gezeigt wurde, klinische Relevanz zugesprochen. Weiter wurde ein besseres Toxizitätsprofil im Vergleich zum Komparator festgestellt und insgesamt die Aussage getroffen, dass die Nutzen-Risiko Relation von Axitinib als positiv eingestuft wird [48]. Diese Einschätzung auf Basis der Wahl von progressionsfreiem Überleben als primärem Wirksamkeitsendpunkt in der AXIS-Studie bestätigt nach Auffassung von Pfizer die Einstufung des progressionsfreien Überlebens durch die EMA als patientenrelevanten Endpunkt im Sinne des weiter unten aufgeführten Algorithmus der FDA. Ebenso wie die Zulassungsentscheidung der FDA (s.u.) spiegelt aus Sicht von Pfizer auch die Zulassungsentscheidung der EMA [49] die Akzeptanz der Behörde des in der AXIS-Studie gewählten primären Wirksamkeitsendpunktes progressionsfreies Überleben als patientenrelevant wider.</i></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IIIb Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt aus der Sicht der FDA</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wird von der Food and Drug Administration (FDA) als primärer Wirksamkeitsendpunkt bei der Entwicklung neuer Medikamente in der Krebstherapie sowohl im Rahmen des beschleunigten Zulassungsverfahrens, als auch im Rahmen normaler Zulassungsverfahren akzeptiert. Dies ist insbesondere dann möglich, wenn – wie im Falle von Axitinib bei der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in der Zweitlinie – beabsichtigt ist, eine schwere oder lebensbedrohliche Erkrankungssituation zu behandeln und eine Verbesserung der bestehenden Therapien vorliegt oder noch keine Therapie existiert. Dann kann eine Zulassung auf Basis z.B. des Endpunktes progressionsfreies Überleben erfolgen, wenn eine angemessene Wahrscheinlichkeit vorliegt, dass ein klinischer Vorteil erbracht wird. Damit valide Daten vorliegen wird gefordert, dass der Endpunkt progressionsfreies Überleben bei offenen Studien zentral durch für die Studie verblindete Bewerter evaluiert wird [50]. Dies war in der AXIS-Studie der Fall, so dass von einem niedrigen Verzerrungspotential dieses Endpunktes in der AXIS-Studie und dem Vorliegen valider Daten auszugehen ist. Der Vorteil des progressionsfreien Überlebens als Endpunkt liegt entsprechend der FDA Richtlinie darin, dass der Endpunkt das Tumorwachstum widerspiegelt, zeitlich früher als das Gesamtüberleben bestimmt werden kann und nicht durch nachfolgende Therapien beeinflusst ist. Die FDA Richtlinie räumt ein, dass eine formale Validierung des progressionsfreien Überlebens als Surrogat für das Gesamtüberleben aus verschiedenen Gründen schwierig sein kann. In der Regel sind die Daten nicht ausreichend, um eine robuste Beurteilung der Korrelation zwischen Ge-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>samtüberleben und progressionsfreiem Überleben zu erlauben. Vor diesem Hintergrund kann man die FDA Richtlinie dahingehend interpretieren, dass das progressionsfreie Überleben trotz seiner Surrogateigenschaft als patientenrelevanter Endpunkt mit direktem klinischen Nutzen eingestuft werden kann. Entscheidend für die Einstufung als patientenrelevanter Endpunkt ist dabei das Ausmaß des Effektes und das Nutzen-Risiko Profil der neuen Behandlung im Vergleich zu den bestehenden Therapien (in diesem Fall konkret dieVerlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Axitinib in der Zytokin-Popzlation). Neben der verbesserten klinischen Wirksamkeit in Bezug auf den Endpunkt progressionsfreies Überleben geht somit auch die Sicherheit und Verträglichkeit der neuen Therapie in die Bewertung des progressionsfreien Überlebens ein, damit eine Patientenrelevanz vorliegt. Nach Auffassung von Pfizer ist für Axitinib in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin in der AXIS-Studie ein ausreichend großer positiver Effekt in Bezug auf das progressionsfreie Überleben beobachtet worden und dies sowohl für Zytokin-vorbehandelte Patienten im Vergleich zu Sorafenib, als auch für Patienten, die in der Erstlinientherapie Sunitinib erhielten im Vergleich zu Sorafenib bzw. Everolimus (letzteres gezeigt mittels „Simulated Treatment Comparison“). Daneben weist Axitinib ein besseres Nebenwirkungsprofil auf als Sorafenib, wie dies auch vom IQWiG attestiert wurde. Die FDA hat Axitinib uneingeschränkt, d.h. unabhängig von der Erstlinienvortherapie, auf Basis der AXIS-Studie mit progressionsfreiem Überleben als primären Wirksamkeitsendpunkt zur Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen. Diese Zulassungsentscheidung der FDA bestätigt die Sicht von Pfizer, dass</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die FDA für Axitinib das progressionsfreie Überleben als patientenrelevant angesehen hat, da ansonsten die Zulassungsentscheidung nicht FDA-Richtlinien-konform gewesen wäre.</p> <p>Pfizer würde es ausdrücklich begrüßen, wenn die Position der zuständigen Bundesoberbehörden für die Arzneimittelzulassung zur Patientenrelevanz von Endpunkten wie PFS gehört würden.</p> <p><i>Illc Aspekte und Problematik bei der Validierung des progressionsfreien Überlebens als als Surrogat für Gesamtüberleben; Lösungsansätze</i></p> <p>Auf Seite 65 (Kapitel 2.7.2.9.4) der Dossierbewertung des IQWiGs wird dessen Standpunkt zum progressionsfreien Überleben dargestellt, "dass die EMA einen Endpunkt als primären Endpunkt für die Zulassung akzeptiert, ist nicht mit der Einschätzung von Patientenrelevanz oder validen Surrogateigenschaften des PFS und/oder ORR bei der Beurteilung des Zusatznutzens gleichzusetzen" [2].</p> <p>Jedoch wird - wie auch schon vorher dargelegt - in der aktuellen Fassung der Richtlinie der EMA für die Bewertung von Humanarzneimitteln gegen Krebs (EMA/CHMP/ 205/95) dem PFS eindeutig eine unmittelbare Patientenrelevanz zugesprochen (Kapitel 7.1.5 Zeile 759: "Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient") [47]. Die EMA Richtlinie spricht damit dem progressionsfreien Überleben eine direkte Patientenrelevanz zu, was über eine reine Akzeptanz des progressionsfreien Überlebens als primären Endpunkt für eine Zulassung hinausgeht.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter Bezugnahme auf den Rapid Report des IQWiG zur Aussagekraft von Surrogatenpunkten wird der Endpunkt progressionsfreien Überleben vom IQWiG aufgrund der nicht erbrachten Validierung als Surrogatparameter nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt (Seite 65) [51]. Pfizer stimmt dem nicht zu.</p> <p>In diesem Bericht wird unter anderem der Stand der Wissenschaft zur Validierung von Surrogatendpunkten beschrieben und eine indikations- und interventionsspezifische statistische Validierung eines Surrogatendpunktes gefordert. Diese Forderung ist nach formalen statistischen Kriterien nachvollziehbar. In der Praxis ist dies jedoch kaum umsetzbar.</p> <p>Dies wird selbst vom Urheber der vom IQWiG vorgeschlagenen Validierungsansatz - dem „Surrogate Threshold Effect“ - so gesehen. In einem Artikel weist er auf die Schwierigkeiten eines formalen Nachweises für die Surrogateigenschaft des progressionsfreien Überlebens in onkologischen Anwendungsgebieten wie z.B. dem des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, für welche bereits mehrere Therapielinien etabliert sind. In solchen Fällen kann das PFS sogar der einzige sensitive Endpunkt für die Bewertung einer onkologischen Therapie sein. Aufgrund dieser vorhandenen praktischen Probleme bei der formalen statistischen Surrogatvalidierung spricht er sich für einen pragmatischen Ansatz aus, in dem Surrogatendpunkte nicht nur auf der Basis statistischer Validität sondern auch in Bezug auf ihrer Plausibilität und Nützlichkeit in klinischen Studien geprüft werden [52].</p> <p>Diese hohen Anforderungen an die Akzeptanz des PFS als Endpunkt ei-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ner Nutzenbewertung wurden auch in einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS) als übertrieben kommentiert. Es wird desweiteren darauf hingewiesen, dass gerade bei der Betrachtung früher Therapielinien der Einfluss nachfolgender effektiver Therapielinien auf das Gesamtüberleben eine formale statistische Validierung des PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben deutlich erschwert [8]. Dies trifft auch für das im vorliegenden Dossier betrachtete Anwendungsgebiet zu.</p> <p>Stattdessen schlägt die GMDS-Stellungnahme vor, sich in Anlehnung an die beschleunigten Verfahren der FDA im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung das progressionsfreie Überleben bei einem vorhandenen Nutzen als einen validen Surrogatendpunkt zu akzeptieren bis tragfähige Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorliegen. Auch wird in der GMDS Stellungnahme darauf hingewiesen, dass bereits eine relevant verlängerte krankheitsfreie (also progressionsfreie) Zeit für den Patienten wertvoll sein kann.</p> <p>Mit den methodischen Schwierigkeiten bei der formalen Validierung des progressionsfreien Überlebens setzten sich auch zwei Statistiker der FDA auseinander und kommen zu folgenden Schlussfolgerungen [53]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Es ist medizinisch anerkannt, dass bei metastasierten Patienten dem Tod in der Regel eine Tumorprogression vorangeht. ▪ Eine statistische Validierung des progressionsfreien Überlebens als ein Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist nicht zwangsläufig notwendig, wenn das progressionsfreie Überleben aufgrund von deutlichen Effekten zusammen mit einer klinisch fundierten Begründung eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen bedeutsamen Nutzen für den Patienten annehmen lässt. In diesem Zusammen- 	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hang wird von den Autoren explizit die FDA Zulassung von Sorafenib genannt.</p> <p>Zusammenfassend bedeutet dies, dass das progressionsfreie Überleben auch ohne eine formale statistische Validierung bei einer Nutzenbewertung berücksichtigt werden muss, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine klinisch fundierte Begründung vorliegt, dass mit einer Verzögerung einer Progression ein bedeutsamer Nutzen für den Patienten angenommen werden kann. ▪ die Zulassung der Therapie und damit die Nutzen-/Risikobewertung der EMA auf einem deutlichen Effekt im PFS beruhen. <p>Beides trifft für die vorliegende Nutzenbewertung von Axitinib zu.</p> <p>Eine ausführliche klinische Begründung wurde im Nutzendossier in Kapitel 4.2.5.2, und weiter oben im Text nochmals weiter ausgeführt [11].</p> <p>Desweiteren wurde sowohl Axitinib als auch die beiden betrachteten zweckmäßigen Vergleichstherapien Sorafenib und Everolimus auf der Basis von Daten zum progressionsfreien Überleben zugelassen und wiesen jeweils deutliche Effekte auf.</p> <p>Dies bedeutet insbesondere, dass bei der vom G-BA getroffenen Wahl der Vergleichstherapien, welche gemäß AM-NutzenV §6 Absatz 1 nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin erfolgen soll, das PFS indirekt als Grundlage für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer Therapie und somit auch des Nutzens anerkannt hat.</p> <p>Zusammenfassend ist das progressionsfreie Überleben auch aus me-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>thodischen Aspekten als ein patientenrelevanter Endpunkt bei der Nutzenbewertung von Axitinib zu berücksichtigen.</p> <p>IIIc Endpunkt Gesamtüberleben</p> <p>Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten Endpunkten und gilt aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten unbestritten als patientenrelevant.</p> <p>Obwohl ein verlängertes Gesamtüberleben ein wichtiges Ziel einer Krebstherapie ist und damit das Gesamtüberleben als Maß des klinischen Nutzens häufig als „Goldstandard“ betrachtet wird, müssen bei der Betrachtung und Interpretation des Gesamtüberlebens folgende Überlegungen berücksichtigt werden</p> <p>Je länger die Patienten nach Eintritt des Progresses überleben, desto schwieriger wird es, einen statistisch signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben nachzuweisen. Der Grund hierfür liegt in der Variabilität der medizinischen Versorgung in der Phase nach Eintritt des Progresses, die das Gesamtüberleben beeinflusst [54].</p> <p>Wenn Patienten in klinischen Studien einen Tumorprogress erleiden, entscheiden sich die Behandler in Abhängigkeit von der individuellen Situation des Patienten für verschiedene Optionen der Weiterbehandlung. Entweder erhalten die Patienten weitere medikamentöse oder nichtmedikamentöse (z. B. Bestrahlungen) Tumortherapien oder die Patienten werden in eine weitere Studie eingeschlossen. Genauso kann es aber auch sein, dass Patienten gar keine Tumortherapie mehr erhalten, also nur supportive Maßnahmen ergriffen werden, die nicht auf den Tumor</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>selbst wirken (Dossier zur Nutzenbewertung – Axitinib (Inlyta®) Seite 45) [11]. Aufgrund dieser Variabilität bei den individuellen Behandlungsstrategien nach einem Progress kann ein Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen zwei Studienbehandlungen (wie z. B. in der AXIS-Studie) keinen Unterschied mehr erkennen lassen, welcher eindeutig auf eine der beiden Studienbehandlungen zurückgeführt werden kann.</p> <p><i>III d Progressionsfreies Überleben als Endpunkt in klinischen Studien</i></p> <p>Wie auch in der AXIS-Studie, umfasst die Feststellung eines „Progresses“ in klinischen Studien zum fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom nicht nur die radiologische Progression nach RECIST (Vergrößerung Zielläsionen, neue Läsionen) mit durch das Studienprotokoll festgelegten Methoden und in festgelegten Abständen. In der AXIS-Studie war – wie in de facto allen Studien zum fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom – eine zusätzliche Bildgebung (außerhalb des vorgegebenen Rhythmus oder mit anderen/weiteren bildgebenden Verfahren) erlaubt, falls beim Prüfer der Verdacht auf einen Progress (z. B. durch klinische Symptome) bestand.</p> <p><u>Zusammenfassung und Schlussfolgerung</u></p> <p>Unter Berücksichtigung aller oben aufgeführten multidimensionalen Aspekte des Endpunktes "progressionsfreies Überleben", d.h. aus der Zusammenschau klinischer, regulatorischer und validierungstechnischer Aspekte, der Würdigung von Axitinib in amerikanischen und europäischen Richtlinien zum Nierenzellkarzinom und den Aussagen von Patientenvertretern und Organisationen, behält Pfizer seinen Standpunkt der Einstufung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevanten Endpunkt beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, insbesondere in</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Therapiesituation mit extrem schlechter Prognose wie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, bei.</p> <p>Nach Auffassung von Pfizer wird progressionsfreies Überleben auch vom IQWiG unter bestimmten Voraussetzungen als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert. Dies drückt sich z.B. in der "Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan zu Aromatasehemmern beim Mammakarzinom" des IQWiG aus (S. 6): "Es ist richtig, dass die EMA in Erwägung zieht, dass die Endpunkte PFS und DFS neben dem Gesamtüberleben einen Nutzen für Patientinnen und Patienten haben können. Allerdings akzeptiert die EMA die beiden Endpunkte nicht uneingeschränkt. So sollte die Wahl des primären Endpunktes nach Einschätzung der EMA u. a. von der zu erwartenden Toxizität des onkologischen Arzneimittels im Vergleich zur alternativen Therapie abhängig gemacht werden (Risiko-Nutzen-Verhältnis)" [55].</p> <p>Pfizer stellt hierzu fest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die entsprechende Guideline ist mittlerweile verabschiedet und wird am 01. Juli 2013 in Kraft treten. 2. Pfizer geht davon aus, dass die Zulassungsentscheidung der EMA diese Guideline in ihrer Draft Version, die sich in diesem Punkt von der verabschiedeten Guideline nicht unterscheidet, berücksichtigt hat. 3. Die EMA hat progressionsfreies Überleben als primären Wirksamkeitsendpunkt akzeptiert und Axitinib ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bescheinigt. Somit sind aus Sicht von Pfizer seitens der EMA alle Voraussetzungen erfüllt, dass das progressi- 	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>onsfreie Überleben an sich als patienterlevant eingestuft wurde.</p> <p>Pfizer würde es ausdrücklich begrüßen, wenn die Position der zuständigen Bundesoberbehörden für die Arzneimittelzulassung zur Patientenrelevanz von Endpunkten wie progressionsfreies Überleben gehört würden.</p> <p>Wünschenswerte Konsequenz der Gesamteinschätzung Pfizers bzgl. der Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens im Rahmen der Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wäre für Pfizer eine Überprüfung des Zusatznutzens von Axitinib unter Einbeziehung des primären Wirksamkeitsendpunkts "progressionsfreies Überleben":</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bei Patienten, die mit Zytokinen vorbehandelt wurden im Vergleich zu Sorafenib auf Basis der AXIS-Studiendaten. 2. Bei Patienten, die mit Sunitinib vorbehandelt wurden im Vergleich zu Everolimus auf Basis der Ergebnisse der "Simulated Treatment Comparison (STC)" als beste verfügbare Evidenz für diese Zweckmäßige Vergleichstherapie. <p>Pfizer behält hierbei seine Einschätzung des Zusatznutzens wie im Nutzendossier zu Axitinib, Modul 4A, S. 19-24 und Abschnitt 4.4.2 und 4.4.3 S. 161-170, ausgeführt, bei [11].</p> <p>Die im PFS nachgewiesenen therapeutische Effekte besitzen die Aussagekraft eines Hinweises (Zytokin-Population) bzw. Anhaltspunktes (Sunitinib-Population) auf einen patientenrelevanten Zusatznutzen, da für das progressionsfreie Überleben aufgrund der verblindeten Erhebung keine Herabstufungen der Aussagekraft notwendig sind.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abschließend weist Pfizer noch mal daraufhin, dass bei der vom G-BA getroffenen Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien, welche gemäß AM-NutzenV §6 Absatz 1 nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin erfolgen soll, das PFS indirekt als Grundlage für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer Therapie und somit auch des Nutzens anerkannt hat, weil er mit Sorafenib und Everolimus zwei Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat, die auf der Basis von Daten zum PFS zugelassen wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Überprüfung des Zusatznutzens von Axitinib unter Einbeziehung des primären Wirksamkeitsendpunkts "progressionsfreies Überleben".</p> <p>Die vorgeschlagene Änderung hat so gravierende Auswirkungen auf den Text der Dossierbewertung des IQWiGs, dass auf Änderungen im Text und somit deren Kennzeichnung verzichtet wird.</p>	
64-66	<p>3. Patientenrelevanz der objektiven Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)</p> <p>In seiner Dossierbewertung zu Axitinib im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV sieht das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) keine Patientenrelevanz des Endpunktes „objektive Ansprechrate“ [2].</p> <p>Im Gegensatz hierzu ist Pfizer der Auffassung, dass die objektive Ansprechrate einen patientenrelevanten Endpunkt im Sinne eines Morbidi-</p>	<p>Der Endpunkt "Objektive Ansprechrate" wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde, und die Erhebung dieses Endpunktes ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tätendpunktes darstellt und als solcher Berücksichtigung in der frühen Nutzenbewertung finden sollte. Diese Position wurde schon im Dossier dargelegt (Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.2, S. 41-44) [11] und wird hier nochmals aufgeführt.</p> <p><i>Einfluss der Tumorgröße und der objektiven Ansprechrate auf die Symptomatik</i></p> <p>Neben Hinweisen bezüglich der prognostischen Bedeutung des Ansprechens einer systemischen Tumortherapie bzw. der Tumorschrumpfung scheint die Größe des Tumors bzw. das Ausmaß einer Tumorschrumpfung zudem einen Einfluss auf die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu haben: Beim fortgeschrittenen RCC ist, wie in der Studie von Lee et al. gezeigt wurde, ein größerer Tumor mit dem Auftreten von Symptomen assoziiert, d. h. ein größerer Tumor führt zu mehr Symptomen [56]. Ähnliche Ergebnisse zeigten die Arbeiten von Dahlmann et al. und Schips et al [57, 58].</p> <p>Welchen Einfluss eine Tumorschrumpfung bei Patienten mit einem fortgeschrittenen RCC durch eine Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren, zu denen auch Axitinib gehört, auf die Lebensqualität hat, wurde von Miyake et al. in zwei prospektiven Studien untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die erste Studie betrachtete 85 konsekutive Patienten mit einem fortgeschrittenen RCC, welche Sorafenib als Zweitlinientherapie nach Zytokinen erhielten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des SF-36-Fragebogens erhoben. Patienten mit einer Tumorschrumpfung, definiert als objektives Ansprechen nach RECIST, hatten einen signifikant besseren Score in 3 der 8 Skalen (körperliche Schmerzen, emotionale Rollenfunktion und psychi- 	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sches Wohlbefinden) im Vergleich zu den Patienten ohne Tumorschrumpfung [59].</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die zweite Studie untersuchte 90 Patienten mit einem fortgeschrittenen RCC, welche mindestens 3 Monate mit Sunitinib therapiert wurden. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde ebenfalls anhand des SF-36-Fragebogens erhoben. Nach 3 Monaten Therapie zeigten sich in allen 8 Skalen ein besserer Score bei Patienten mit Tumorschrumpfung, definiert als objektives Ansprechen nach RECIST, als bei Patienten ohne Tumorschrumpfung. Bei 2 Skalen erwies sich der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen als statistisch signifikant (emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden) [60]. <p>In einer weiteren prospektiven Studie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor zeigten Cella et al., dass ein suffizientes Ansprechen auf die Therapie die im Verlauf der Erkrankung eintretende Abnahme der Lebensqualität verhindern bzw. verzögern kann. Ein objektives Ansprechen (partielles Ansprechen oder Komplettremission) unter der Therapie war dabei im Vergleich zu einer stabilen Erkrankung (stable disease) mit einem besseren Lebensqualitäts-Score assoziiert [61].</p> <p>Dass eine Verkleinerung eines Tumors beim fortgeschrittenen RCC direkt zu weniger Symptomen führen kann, wurde von Staehler exemplarisch an einem Fallbericht gezeigt: Ein R0-reseziertes RCC pT3a rezidierte auf der ipsilateralen Niere. Es fanden sich zusätzliche Lebermetastasen, die zu einem starken Leberkapselschmerz führten. Eine zielgerichtete Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib erreichte eine partielle Remission inklusive einer deutlichen Rückbildung der Lebermetastasen. Durch die Reduktion der Tumorlast hatten sich nachfolgend die</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tumorbedingten Beschwerden, insbesondere die Schmerzen wie auch das Allgemeinbefinden, der Patientin deutlich gebessert [54].</p> <p>Eine Komplettremission (bzw. no evidence of disease) kann nach zielgerichteter Therapie und/oder vollständiger Metastasektomie bzw. Nephrektomie zu einer mehrjährigen Tumorfreiheit und damit auch zu einer Freiheit von Tumorsymptomen führen. Diese Tumorfreiheit konnte in einer Fallserie von Johannsen et al. gezeigt werden. Dort wurden Patienten mit zielgerichteten Therapien und Tumornephrektomie und/oder Metastasektomie – untersucht, deren Therapie nach der Komplettremission zeitweise oder dauerhaft abgesetzt worden war. Bis zum Dokumentationsende der Fallserie konnte eine Erkrankungsfreiheit von maximal 31 Monaten erreicht werden [62].</p> <p>Eine weitere Fallserie französischer Autoren bestätigte, dass bei Eintreten eines kompletten Ansprechens - ggf. unterstützt durch eine chirurgische Resektion von Residualtumorgewebe - ein therapiefreies Intervall von bis zu 32 Monaten erreicht werden kann (Median: 7,9 Monate) [63].</p> <p>Einfluss der objektiven Ansprechrate auf die Prognose</p> <p>Die Bedeutung der Tumorlast und des Ansprechens auf die Therapie wurden erst in letzter Zeit beim fortgeschrittenen RCC intensiver studiert. So wurde kürzlich gezeigt, dass eine größere Tumorlast eine prognostische Bedeutung hat.</p> <p>Escudier et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie den Einfluss der Tumorlast (Summe der längsten unidimensionalen Durchmesser aller Zielläsionen beurteilt nach RECIST-Kriterien) auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben bei Patienten aus 2 Zweitlinienst-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>udien nach vorangegangener Zytokintherapie (n=124). Patienten mit einer höheren Tumorlast zu Beginn der Studie hatten ein schlechteres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Darüber hinaus wiesen sie einen ungünstigeren MSKCC-Score sowie ECOG-Leistungsstatus auf [64].</p> <p>In einer retrospektiven Studie mit Patienten mit fortgeschrittenem RCC unter Sunitinib-Therapie (n=69, 73% systemische Vortherapie) untersuchten Basappa et al. den Einfluss der Tumorlast auf den klinischen Therapieerfolg. Eine größere maximale Tumorschrumpfung unter Sunitinib-Therapie war signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert. Weiterhin waren die Gesamttumorlast und die Anzahl der Metastasen (≤ 12 vs. > 12; $p < 0,001$) bei Progress signifikante Prädiktoren für das Überleben nach dem Progress. Allerdings fanden Basappa et al. keinen Zusammenhang zwischen der Tumorlast zu Studienbeginn und Gesamtüberleben [65].</p> <p>In einer retrospektiven Studie von Krajewski et al. wurden in 2 Studienzentren 70 konsekutive Patienten mit fortgeschrittenem RCC untersucht, die in der Erstlinie mit zielgerichteten Substanzen (Sunitinib, Sorafenib oder Bevacizumab) behandelt wurden. Ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben zeigte sich bei jenen Patienten, deren Tumor um mindestens 10% geschrumpft war (Gesamtüberleben von 32,5 vs. 15,8 Monaten; $p = 0,002$) [66].</p> <p>Eine weitere retrospektive Studie von Abel et al., welche 75 ausschließlich mit Sunitinib behandelte Patienten mit fortgeschrittenem RCC untersuchte, fand ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem anhand der Tumorschrumpfung ($\geq 10\%$ vs. $> 10\%$) gemessenen</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieansprechens und dem Gesamtüberleben [67].</p> <p>Grünwald et al. untersuchten retrospektiv anhand der Daten von 83 Patienten mit fortgeschrittenem RCC unter Erstlinientherapie (mit Sunitinib, Sorafenib oder Axitinib) in 2 deutschen Studienzentren, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die Therapie und dem Gesamtüberleben gibt. Das Ansprechen, gemessen an der Tumorschrumpfung ($\geq 10\%$ innerhalb von 12 Wochen), erwies sich dabei in uni- und multivariaten Analysen als ein unabhängiger prognostischer Marker für das Gesamtüberleben [68].</p> <p>Dieselbe Autorengruppe konnte in einer retrospektiven Analyse von 119 Patienten die objektive Ansprechrate als einen unabhängigen prognostischen Marker für das Gesamtüberleben identifizieren [69].</p> <p>Eine weitere retrospektive Analyse untersuchte speziell den Einfluss des Ansprechens unter Sunitinib auf die Prognose. Molina et al. betrachten hierzu aggregierte Daten von 6 Phase-II/III-Studien mit insgesamt 1.059 Patienten, von denen drei Viertel in der Erstlinie, die übrigen in der Zweitlinie behandelt worden waren. Nach den RECIST-Kriterien sprachen insgesamt 398 Patienten mit einer kompletten oder partiellen Remission auf die Sunitinib-Therapie an. Diese Responder erreichten gegenüber den Non-Respondern ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben (40,1 vs. 14,5 Monate; $p < 0,001$) [70].</p> <p>Bei erfolgreicher Resektion singulärer oder einer begrenzten Zahl von Organ-, insbesondere Lungenmetastasen, wird ein verlängertes Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem RCC beobachtet [71]. Dabei konnte die Größe der Metastasen als einer der wichtigsten Faktoren identifiziert werden, die unabhängig mit dem Gesamtüberleben as-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>soziiert sind. Durch Reduktion der Metastasenlast bei objektivem Therapieansprechen kann eine Verbesserung der Resektabilität von Metastasen mit Einfluss auf die Lebensqualität und das Gesamtüberleben erwartet werden [72].</p> <p>Zusammenfassung und Patientenrelevanz der objektiven Ansprechrate</p> <p>Eine Tumorschrumpfung bzw. ein Ansprechen sind bei einer Therapie des fortgeschrittenen RCC erstrebenswert, da es direkte Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Ansprechen und der Lebensqualität gibt. Ein objektives Ansprechen geht demnach mit einer milderen Symptomatik bzw. einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Insbesondere Patienten mit einer höheren Tumorlast und/oder Symptomen aufgrund der Tumorlast können von einem guten Ansprechen, also einer wesentlichen Reduktion der Tumorgröße, maßgeblich profitieren. Zudem deuten neuere Untersuchungen auf eine positive Korrelation zwischen einem Ansprechen und Gesamtüberleben hin.</p> <p>Ein Ansprechen, d. h. eine Reduktion der Tumorgröße, wird somit als ein wichtiges Kriterium für die Therapieentscheidung angesehen. Im Konsensus der Deutschen Krebsgesellschaft erfolgt deshalb die Einstufung der „Therapie der ersten Wahl“ auch aufgrund der hohen Ansprechraten [73].</p> <p>Escudier et al. führen ebenfalls aus, dass die Tumorlast bedeutend für die Therapieauswahl ist. Falls eine Tumorschrumpfung indiziert ist – z. B. bei Patienten mit Symptomen aufgrund der Tumorlast – dann sollte eine Substanz mit hoher Ansprechrate – wie sie durch die gezielte VEGF-Hemmung erreicht werden kann - ausgewählt werden, da sie</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach bisherigem Kenntnisstand effektiver bei der Reduktion der Tumorgroße ist als die verfügbaren mTOR- Inhibitoren, wie z. B. Everolimus [74].</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Überprüfung des Zusatznutzens von Axitinib unter Einbeziehung des Wirksamkeitsendpunkts "objektive Ansprechrte".</p> <p>Die vorgeschlagene Änderung hat so gravierende Auswirkungen auf den Text der Dossierbewertung des IQWiGs, dass auf Änderungen im Text und somit deren Kennzeichnung verzichtet wird.</p>	
S. 34 Tabelle 16 (u.a.)	<p>4. Übertragbarkeit der Ergebnisse der AXIS-Studie auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung</p> <p>In der Dossierbewertung zu Axitinib im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V stellt das IQWiG wiederholt fest (z.B. in Tabelle 16 auf Seite 34 der Dossierbewertung), dass es unklar bleibt, ob die in der AXIS-Studie beobachteten Effekte auch auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem und nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom übertragbar sind. Aus diesem Grund wurden vom IQWiG die Ergebnisse der AXIS-Studie nicht auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung übertragen [2].</p>	<p>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® (Wirkstoff Axitinib) umfasst das Anwendungsgebiet von Axitinib jedoch auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung. Aus</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Gegensatz hierzu ist Pfizer der Auffassung, dass die Ergebnisse der Zulassungsstudie für Axitinib (AXIS-Studie) auch auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung übertragbar sind, da die Population der AXIS-Studie auch diese Patienten enthielt.</p> <p>Die Stadien des Nierenkarzinoms werden nach der TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) wie folgt eingeteilt [75]:</p> <p><u>T: Tumorgröße und Ausdehnung</u></p> <p>Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden</p> <p>T0 kein Primärtumor nachweisbar</p> <p>T1 Tumor begrenzt auf die Niere und ≤ 7 cm</p> <p style="padding-left: 40px;">T1a Tumor 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere</p> <p style="padding-left: 40px;">T1b Tumor mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung</p> <p>T2 Tumor mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Niere</p> <p style="padding-left: 40px;">T2a Tumor mehr als 7 cm, aber nicht mehr als 10 cm in größter Ausdehnung</p> <p style="padding-left: 40px;">T2b Tumor mehr als 10 cm in größter Ausdehnung</p> <p>T3 Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltrierte direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus</p>	<p>klinischer Sicht können auch Nierenzellkarzinome, die nicht metastasiert sind, aber dennoch z.B. nicht resezierbar sind, als fortgeschritten eingestuft werden.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>T3a Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder mit Infiltration des perirenal und/oder peripelvinen Fettgewebes, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus</p> <p>T3b Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells</p> <p>T3c Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der Vena cava</p> <p>T4 Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)</p> <p><u>N: Lymphknoten</u></p> <p>Nx Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden</p> <p>N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen</p> <p>N1 Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten</p> <p>N2 Metastasen in mehr als einem Lymphknoten</p> <p><u>M: Metastasen</u></p> <p>M0 keine Fernmetastasen</p> <p>M1 Fernmetastasen</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausgehend von der TNM-Klassifikation werden die Krankheitsstadien nach UICC wie folgt eingeteilt [75]:</p> <p>Stadium I: T1N0M0 Stadium II: T2N0M0 Stadium III: T3N0M0 oder T1-3N1M0 Stadium IV T4, jedes N, M0 oder jedes T, jedes N, M1</p> <p>Das fortgeschrittene Nierenkarzinom entspricht weitestgehend dem Stadium IV der UICC Einteilung [20] und bezieht sich auf Patienten mit Metastasen oder einem nicht oder nicht vollständig resezierbaren Primärtumor. Darüber hinaus kann aber auch ein Teil der Patienten mit Stadium III klinisch als fortgeschritten angesehen werden, z.B. T3 Patienten ohne Fernmetastasen.</p> <p>Zum Einschluss in die AXIS-Studie geeignete Patienten waren Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Hierbei wurde nicht unterschieden, ob es sich um Fernmetastasen in z.B. Lunge, Leber, Knochen oder Gehirn handelte oder um eine Metastasierung in (regionäre) Lymphknoten. Damit war ein Einschluss von Patienten sowohl mit Stadium III (wenn z.B. Lymphknotenmetastasen vorlagen), als auch mit Stadium IV (T4 mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und/oder jedes T mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und gleichzeitig Fernmetastasen) möglich.</p> <p>De facto wurden in die AXIS-Studie Patienten dieser beiden Stadien (Stadium III und IV) eingeschlossen.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																			
	<p>Zur Verdeutlichung der Patientenpopulation der AXIS-Studie wird das Tumorstadium des Nierenzellkarzinoms sowie die Lokalisation der Metastasen in der unten stehenden Tabelle dargestellt. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lag bei 10,8% (Axitinib-Gruppe) bzw. 11,0% (Sorafenib-Gruppe) der Patienten ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom des Stadiums III vor, bei 89,2% (Axitinib-Gruppe) bzw. 89,0% (Sorafenib-Gruppe) bestand ein Stadium IV. Die häufigsten Metastasenlokalisationen waren Lunge (75,9%, Axitinib-Gruppe bzw. 80,7%, Sorafenib-Gruppe) und Lymphknoten (57,9% Axitinib Gruppe bzw. 55,8%, Sorafenib Gruppe) [76].</p> <p><i>Tabelle 1: AXIS-Studie: Stadium des Nierenzellkarzinoms und Lokalisation der Metastasen bei Studieneinschluss</i></p> <table border="1" data-bbox="280 890 996 1348"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th></th> <th>Axitinib N = 361</th> <th>Sorafenib N = 362</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Gegenwärtiges Stadium; n (%)</td> <td>III</td> <td>39 (10.8)</td> <td>40 (11.0)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>322 (89.2)</td> <td>322 (89.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="13">Lokalisation der Metastasen</td> <td>Knochen</td> <td>119 (33.0)</td> <td>107 (29.6)</td> </tr> <tr> <td>Pleura</td> <td>18 (5.0)</td> <td>18 (5.0)</td> </tr> <tr> <td>Lunge</td> <td>274 (75.9)</td> <td>292 (80.7)</td> </tr> <tr> <td>Lymphknoten</td> <td>209 (57.9)</td> <td>202 (55.8)</td> </tr> <tr> <td>Ascites</td> <td>2 (0.6)</td> <td>5 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>Leber</td> <td>102 (28.3)</td> <td>103 (28.5)</td> </tr> <tr> <td>Pankreas</td> <td>8 (2.2)</td> <td>10 (2.8)</td> </tr> <tr> <td>Milz</td> <td>14 (3.9)</td> <td>10 (2.8)</td> </tr> <tr> <td>Nebenniere</td> <td>77 (21.3)</td> <td>60 (16.6)</td> </tr> <tr> <td>Niere</td> <td>81 (22.4)</td> <td>77 (21.3)</td> </tr> <tr> <td>Becken</td> <td>11 (3.0)</td> <td>4 (1.1)</td> </tr> <tr> <td>Peritoneum</td> <td>26 (7.2)</td> <td>30 (8.3)</td> </tr> <tr> <td>Andere Lokalisation</td> <td>139 (38.5)</td> <td>130 (35.9)</td> </tr> </tbody> </table>	Variable		Axitinib N = 361	Sorafenib N = 362	Gegenwärtiges Stadium; n (%)	III	39 (10.8)	40 (11.0)	IV	322 (89.2)	322 (89.0)	Lokalisation der Metastasen	Knochen	119 (33.0)	107 (29.6)	Pleura	18 (5.0)	18 (5.0)	Lunge	274 (75.9)	292 (80.7)	Lymphknoten	209 (57.9)	202 (55.8)	Ascites	2 (0.6)	5 (1.4)	Leber	102 (28.3)	103 (28.5)	Pankreas	8 (2.2)	10 (2.8)	Milz	14 (3.9)	10 (2.8)	Nebenniere	77 (21.3)	60 (16.6)	Niere	81 (22.4)	77 (21.3)	Becken	11 (3.0)	4 (1.1)	Peritoneum	26 (7.2)	30 (8.3)	Andere Lokalisation	139 (38.5)	130 (35.9)	
Variable		Axitinib N = 361	Sorafenib N = 362																																																		
Gegenwärtiges Stadium; n (%)	III	39 (10.8)	40 (11.0)																																																		
	IV	322 (89.2)	322 (89.0)																																																		
Lokalisation der Metastasen	Knochen	119 (33.0)	107 (29.6)																																																		
	Pleura	18 (5.0)	18 (5.0)																																																		
	Lunge	274 (75.9)	292 (80.7)																																																		
	Lymphknoten	209 (57.9)	202 (55.8)																																																		
	Ascites	2 (0.6)	5 (1.4)																																																		
	Leber	102 (28.3)	103 (28.5)																																																		
	Pankreas	8 (2.2)	10 (2.8)																																																		
	Milz	14 (3.9)	10 (2.8)																																																		
	Nebenniere	77 (21.3)	60 (16.6)																																																		
	Niere	81 (22.4)	77 (21.3)																																																		
	Becken	11 (3.0)	4 (1.1)																																																		
	Peritoneum	26 (7.2)	30 (8.3)																																																		
	Andere Lokalisation	139 (38.5)	130 (35.9)																																																		

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu den fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen, die im üblichen medizinischen Sprachgebrauch nicht notwendigerweise als metastasiert bezeichnet werden, aber in die AXIS-Studie eingeschlossen werden konnten, gehören z.B. Patienten mit einem retroperitonealen Lymphknotenbefall [77]. Im Sinne der Einschlusskriterien für die AXIS-Studie würde der Lymphknotenbefall aber dennoch als Kriterium „Metastasierung erfüllt“ angesehen worden sein. Somit wurden in die AXIS-Studie durchaus Patienten eingeschlossen (z.B. mit Lymphknotenmetastasen), die für die Studie in Bezug auf das Einschlusskriterium als „metastasiert“ betrachtet wurden, bei Verwendung der klinisch üblichen Terminologie aber eher als Patienten mit fortgeschrittenem (nicht-metastasierten) Nierenzellkarzinom bezeichnet werden würden. Deshalb entspricht die Studienpopulation der AXIS-Studie klinisch dem fortgeschrittenen (lokal fortgeschritten und/oder metastasiert) Nierenzellkarzinom und entspricht damit sowohl der im Nutzendossier betrachteten Population als auch der Population der Zulassung laut Fachinformation (Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin). Somit ist aus Sicht von Pfizer die Frage einer Übertragbarkeit gegenstandslos [78].</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Streichen der Fußnote a aus den Tabellen 2, 14, 16 und 20 ▪ Streichen des 1. Absatzes auf Seite 11 ▪ Streichen des 3. Absatzes auf Seite 48 ▪ Streichen des 1. Aufzählungspunkts auf Seite 49 	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
25-28	<p>5. Bewertung der Verträglichkeit in der Zytokin-Population</p> <p>Die Bewertung der Verträglichkeit erfolgt in der Dossierbewertung des IQWiGs auf den Seiten 25-28 [2]. Insgesamt attestiert das IQWiG Axitinib einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib in der Zytokin vorbehandelten-Population aufgrund eines beträchtlichen geringeren Schadens bei den nicht schweren/nicht schwerwiegenden Ereignissen Alopecie, Ausschlag und Hand-Fuß-Syndrom. Dieser Zusatznutzen von Axitinib besteht trotz eines Anhaltspunkts für einen beträchtlich größeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib bei Dysphonie (Tabelle 15, Seite 33) [2].</p> <p>Die Abwägung des IQWiGs zwischen den verschiedenen Nebenwirkungen wird von Pfizer geteilt, da Dysphonie für die Patienten weniger belastend ist als beispielsweise ein Hand-Fuß-Syndrom. Zudem trat Dysphonie unter Axitinib sowie unter Sorafenib nur bis zu einem Schweregrad von 1 oder 2 entsprechend CTCAE auf.</p> <p>Pfizer legt mit dieser Stellungnahme die vom IQWiG gewünschten Daten zu den schweren und schwerwiegenden UEs vor, um den Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib weiter zu stärken.</p> <p>Neben diesen Unterschieden im Nebenwirkungsprofil von Axitinib und Sorafenib sieht Pfizer (Dossier Kapitel 4.3.1.3.5, Seiten 99-113) für Axitinib im Vergleich zu Sorafenib zusätzlich nachgewiesene insgesamt niedrigere Eintrittswahrscheinlichkeiten und spätere Eintrittszeitpunkte für Unerwünschte Ereignisse (UE) bzw. schwerer UEs (CTCAE Grad ≥ 3) [11]. Die Aussagekraft der Resultate dieser Endpunkte ist als Hinweis</p>	<p>Ein größerer oder geringerer Schaden von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib ist hinsichtlich der Endpunkte Zeit bis zum Erstauftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 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 UE 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.</p> <p>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 "Alopecie" (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 Alopecie wurden lediglich Ereignisse mit einem CTCAE-Grad von 1 sowie für die Dimension Ausschlag überwiegend Ereignisse mit einem CTCAE-Grad von 1 oder 2 beo-</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf einen Zusatznutzens zu werten, da das Verzerrungspotential für diese Endpunkte aus Pfizer-Sicht niedrig ist (Dossier Seite 101, Tabelle 4-43) bzw. wie das IQWiG auch feststellt eine Verzerrung in Richtung einer Unterschätzung des positiven Effekt von Axitinib zu erwarten ist [11].</p> <p>Die in der IQWiG Dossierbewertung vorgenommene Herabstufung der Aussagekraft der Ergebnisse zur Verträglichkeit von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzens kann daher in Zweifel gezogen werden.</p> <p>a) Folgende Unsicherheiten wurden vom IQWiG angeführt, jedoch nicht zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit herangezogen:</p> <p>Unklare Informationen zur Folgetherapien</p> <p>Auf Seite 20 der IQWiG Dossierbewertung wird angemerkt, dass für die Zytokin-Population Informationen zu Folgetherapien nur für den Datenschnitt vom 1.11.2011 vorliegen. Desweiteren fehlten dem IQWiG Angaben zum Anteil der Patienten, welche zum Datenschnitt der Endauswertung (31.08.2010) die Studientherapie abgeschlossen haben [2].</p> <p>Es wird jedoch nicht genauer ausgeführt, inwieweit Folgetherapien bzw. deren Datenschnitt einen relevanten verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse zur Verträglichkeit haben könnten.</p> <p>Der Erhebungszeitraum der UEs begann in der AXIS-Studie mit Beginn der Studienbehandlung und endete bei regulärem Studienende (d.h. nicht Tod oder Lost-to-Follow-Up) 28 Tage nach Behandlungsende. Diese Nachbeobachtungsphase ist üblich, um eventuelle Unverträglichkeiten der Studienmedikation nach dem Absetzen zu erfassen. UEs aus der Screening Phase wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.</p>	<p>bachtet.</p> <p>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%).</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Von daher ist davon auszugehen, dass die Folgetherapien und damit die fehlenden Informationen bei einem Datenschnitt keinen relevanten Einfluss auf die Analyse der UE haben.</p> <p>Für die Zytokin-Population beträgt zum Datenschnitt der Endauswertung die mediane Behandlungsdauer im Axitinib-Arm 257 Tage und im Sorafenib-Arm 230 Tage (Dossier Tabelle 4-22) [11]. Die mediane Zeit für das Ersteintreten eines UEs beträgt 11 Tage bzw. 7 Tage im Axitinib- bzw. Sorafenib-Arm; für die mediane Zeit bis zum Ersteintreten eines schweren UEs wurden 166 bzw. 67 Tage beobachtet (Dossier Tabelle 4-45) [11]. Beides liegt vor der medianen Behandlungsdauer. Dies weist deutlich darauf hin, dass die dargestellten UEs die Verträglichkeit während der Studienbehandlung darstellen und nicht wesentlich durch UEs in der Nachbeobachtungsphase beeinflusst sein können. Ähnliches gilt für die Betrachtung der Ersteintrittszeitpunkte speziell betrachteter UEs (Dossier Tabelle 4-49) [11].</p> <p>Die Zensurierung durch den Datenschnitt ist als nicht-informativ anzusehen und wird adäquat durch die time-to-event-Analysen abgedeckt.</p> <p>Pfizer ist deshalb der Ansicht, dass Häufigkeit und Verteilung von Folgetherapien keinen Einfluss auf die Aussagekraft zu den Verträglichkeitsendpunkten hat und die angemahnten fehlenden Informationen zu Anzahl der Patienten in der Zytokin-Population mit abgeschlossener Studienbehandlung und der Verteilung der Folgetherapien zum Zeitpunkt der Endauswertung diesbezüglich nicht relevant sind.</p> <p>Unsicherheit aufgrund eines hohen Verzerrungspotentials</p>	<p>gender Nebenwirkungen bzw. eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen widerspiegeln würde, nicht festgestellt werden (s. Abschnitt "gesundheitsbezogene Lebensqualität").</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Durch die Anwendung von Kaplan-Meier Methoden oder eines Cox-Proportional-Hazard Modells kann trotz unterschiedlicher Beobachtungszeiträume die Zeit bis zum Ersteintritt eines UEs unverzerrt geschätzt werden, wenn keine informative Zensierung vorliegt. Wenn bei einem Patienten der Beobachtungszeitraum endet, ohne dass ein Ereignis aufgetreten ist, wird die beobachtete Zeitspanne als eine zensierte Beobachtung in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Eine informative Zensierung liegt dann vor, wenn die Verteilung der Eintrittszeitpunkte eines UEs mit der Verteilung der Zensierung zusammenhängt. Bei Vorliegen einer informativen Zensierung können sowohl die Kaplan-Meier Methode als auch das Cox-Proportional-Hazard Modell verzerrte Schätzer liefern.</p> <p>In diesen Punkten stimmt Pfizer mit dem IQWiG überein.</p> <p>Bei der Betrachtung von UE-Eintrittszeiten bedeutet eine Zensierung, dass für einen Patienten der Beobachtungszeitraum endet, ohne dass ein UE eingetreten ist. Die Beobachtung endet nun in der AXIS-Studie gemäß Studienprotokoll regelhaft mit dem Eintreten einer Progression des Tumors (+ einer Nachbeobachtung von 28 Tagen) bzw. dem Tod des Patienten oder mit einem Abbruch der Studienbehandlungen aufgrund von Nebenwirkungen.</p> <p>Ein Behandlungsende aufgrund eines Progresses erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UEs naturgemäß, so dass in diesem Fall eine informative Zensierung vorliegen kann. Dies gilt insbesondere für die UEs, welche das zunehmende Fortschreiten der Tumorerkrankung und der damit verbundenen Verschlechterung des Gesund-</p>	<p>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.</p> <p>Ein größerer oder geringerer Schaden von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib ist hinsichtlich der Endpunkte Zeit bis zum Erstauftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 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 interpretier-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>heitszustandes widerspiegeln.</p> <p>Durch die unterschiedlichen (mittleren) Behandlungsdauern in den beiden Gruppen können im Axitinib-Arm mehr UEs auftreten als im Sorafenib-Arm. Als Folge wird gemäß IQWiG ein beobachteter Vorteil von Axitinib eventuell unterschätzt, wohingegen ein beobachteter Vorteil von Sorafenib eher überschätzt wird.</p> <p>Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotential besitzen gemäß IQWiG (Seite 6) [2]</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nachgewiesene Behandlungseffekte zugunsten von Axitinib die Aussagekraft eines Hinweises ▪ nachgewiesene Behandlungseffekte zugunsten von Sorafenib die Aussagekraft eines Anhaltspunktes. <p>Auch die genauere Diskussion zum Vorliegen einer informativen Zensurierung stützt die Einschätzung des Verzerrungspotentials des IQWiGs.</p> <p>Pfizer stimmt deshalb der Einschätzung des IQWiG zu, dass bei der Bewertung von Verträglichkeitsendpunkten unter Berücksichtigung aller potentiellen Verzerrungsaspekte ein beobachteter Vorteil von Axitinib die Aussagekraft eines Hinweises, ein beobachteter Vorteil von Sorafenib die Aussagekraft eines Anhaltspunktes besitzt.</p> <p>b) Folgende Unsicherheiten wurden vom IQWiG als ausschlag-</p>	<p>bar. 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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gebend für die Herabstufung der Aussagesicherheit genannt:</p> <p>Auswahl häufiger UEs basiert nicht auf der Zytokin-Population</p> <p>In die Endpunktauswahl zur Verträglichkeit werden die im Dossier genannten häufigsten UEs in die Dossierbewertung des IQWiGs aufgenommen (IQWiG-Dossierbewertung Seite 54) [2]. Eine Abwägung der Relevanz nach Kapitel 3.1.3 der Allgemeinen Methoden des IQWiG wird nicht dargestellt [7]. Pfizer geht aber davon aus, dass die Endpunkte mit der Aufnahme in den Endpunktkatalog vom IQWiG implizit als relevant für die Nutzenbewertung zur Verträglichkeit angesehen werden.</p> <p>Die IQWiG Dossierbewertung gibt zu bedenken, dass die häufigsten UEs (> 25% in einer der beiden Behandlungsgruppen) in der Gesamtpopulation nicht unbedingt auf die Zytokin-Population übertragen werden können, d.h. dass Patienten in der Zytokin-Population ein anderes UE-Profil als Patienten der Gesamtstudienpopulation aufweisen könnten und damit andere, für die Zytokin-Population spezifische UEs nicht identifiziert und bei der Nutzenbewertung herangezogen werden konnten (IQWiG Nutzenbewertung Seite 26/27) [2].</p> <p>Diese Argumentation steht im Widerspruch zu dem vom IQWiG beschriebenen Prinzip der endpunktspezifischen Bestimmung der Aussagekraft, da hier das Fehlen von Informationen zu anderen Endpunkten zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit eines Endpunktes führt.</p> <p>Wir geben desweiteren zu bedenken (siehe Dossier Seite 25), dass die Wirkung der Studienmedikation zwar grundsätzlich durch den Wirkstoff der Vortherapie beeinflusst werden kann [11]. Wenn allerdings bei einem Studienendpunkt Anhaltspunkte für eine durch die Vortherapie induzierte</p>	<p>(11,9% vs. 3,3%).</p> <p>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.</p> <p>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. S. 8, Tragende Gründe - Abschnitt "gesundheitsbezogene Lebensqualität").</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Effektmodifikation fehlen, so liefern für diesen Endpunkt auch Patienten aus anderen Vortherapien valide und wichtige Informationen.</p> <p>So konnten für die Ersteintrittszeit eines UEs bzw. schweren UEs keine heterogenen Effekte bezüglich der Erstlinientherapie beobachtet werden. Die Hazard Ratios in der Zytokin-Population waren in beiden Fällen sogar besser als in der Gesamtstudienpopulation (Dossier Tabelle 4-45) [11]. Es gibt somit keinen Anhaltspunkt für ein grundsätzlich anderes Nebenwirkungsprofil der Zytokin-Population im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation.</p> <p>Dies belegt auch folgende Zusammenstellung der häufigsten UEs (> 25% in der Zytokin-Population in einer der beiden Behandlungsarme), welche den im Appendix 5 des Dossiers enthaltenen „Summary of Clinical Safety“ im CTD [Tabelle 4.6.3.4 CTD] entnommen wurde [79]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Axitinib Behandlungsgruppe: Diarrhoe (49,2%), Hypertonie (47,6%), Fatigue (35,7%), Dysphonie (29,4%), Hand-Fuß-Syndrom (28,6%); ▪ Sorafenib Behandlungsgruppe: Hand-Fuß-Syndrom (57,7%), Diarrhoe (45,5%), Hypertonie (42,3%), Alopezie (35,8%), Ausschlag (29,3%) <p>Durch das Heranziehen der Gesamtstudienpopulation werden zur Nutzenbewertung sogar mehr Einzel-UEs betrachtet als bei einer reduzierten Betrachtung der häufigsten UEs in der Zytokin-Population. Es wurden somit keine häufigen, für die Zytokin-Population spezifischen UEs bei der Bewertung der Verträglichkeit übersehen.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schweregrad der häufigen UEs kann aufgrund fehlender Daten nicht abgeschätzt werden</p> <p>Gemäß IQWiG-Dossierbewertung (Seite 26) bestehen Unklarheiten, inwieweit beobachtete Effekte auch für schwere Ereignisse gelten. Als Konsequenz werden vom IQWiG die Ergebnisse zu den UEs aller Schweregrade bei der Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens als nicht schwere UEs betrachtet [2].</p> <p>Gemäß Seite 27 der Dossierbewertung wird bei für Axitinib positiven Ergebnisse in UEs (aller Schweregrade) die Aussagesicherheit wegen fehlenden Informationen zum Schweregrad zusätzlich von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt heruntergestuft [2].</p> <p>Pfizer ist nicht der Ansicht, dass die Herabstufung auf einen Anhaltspunkt aufgrund der fehlenden Informationen zu schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden UEs gerechtfertigt ist. Trotzdem entspricht Pfizer dem Wunsch des IQWiGs nach diesen Informationen und reicht im Rahmen dieser Stellungnahme die Ergebnisse für die schweren und schwerwiegenden UEs, die vom IQWiG zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der Zytokin-Population herangezogenen Nebenwirkungen, nach.</p> <p>Daten zu zusätzlich vom IQWiG berücksichtigten schweren und schwerwiegenden UEs</p> <p>In der Dossierbewertung (Seite 55f.) wurden venöse Embolie- und Thromboseereignisse, arterielle Embolie- und Thromboseereignisse, Blutungen, das posteriore reversible Enzephalopathiesyndrom und gastrointestinale Perforationen als relevante Nebenwirkungen für die Bewer-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tion der Verträglichkeit vom IQWiG genannt [2].</p> <p>Pfizer hat für diese Nebenwirkungen im Rahmen von Nachanalysen, das Auftreten von schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen untersucht [79, 80]. Es zeigte sich, dass nur sehr wenige, d.h. maximal 6, dieser schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Gesamtpopulation auftraten. Daher sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zu beobachten und ein geringerer/größerer Schaden ist nicht belegt.</p> <p>Daten zu relevanten schweren und schwerwiegenden UEs</p> <p>Ebenso wie bei den vom IQWiG zusätzlich berücksichtigten schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen sind nur bei wenigen schweren (CTCAE ≥ 3) relevanten Einzel-UEs ausreichend Ereignisse für einen Vergleich der Ersteintrittszeiten vorhanden. Die Zahl der schwerwiegenden UEs ist so gering, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zu beobachten sind und ein geringerer/größerer Schaden nicht belegt ist [79, 80].</p> <p>Die Ergebnisse aus den Nachanalysen für die vom IQWiG gewünschten schweren UEs sind in Tabelle 2 dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Tabelle 2 Ergebnisse zu schweren UEs (CTCAE ≥ 3) in der Zytokin-Population - AXIS-Studie</i></p>		
Zeit bis zum Eintreten schwerer...	Effektschätzer [95% CI] Anzahl (Prozent) Ereignisse A/S	Ausmaß des Zusatznutzens (Zielgrößenkategorie: schwere/ schwerwiegende Nebenwirkungen) ¹
Alopezie	<i>Es wurde in der Gesamtpopulation keine schwere Alopezie beobachtet.</i>	geringerer/größerer Schaden nicht belegt
vermindertem Appetit	HR A/S: 1,832 [0,458; 7,336]; HR S/A: 0,546 [0,136; 2,138]; 6 (4,8%) vs. 3 (2,4 %)	geringerer/größerer Schaden nicht belegt
Ausschlag	HR A/S: 0,000 [0,000;-] 0 (0,0 %) vs.4 (3,3%)	geringerer/größerer Schaden nicht belegt
Diarrhoe	HR A/S: 1,196 [0,503 -2,841]; HR S/A: 0,836 [0,352 - 1,988]; 12 (9,5%) vs.9 (7,3 %)	geringerer/größerer Schaden nicht belegt
Dysphonie	<i>Es wurde in der Gesamtpopulation keine schwere Dysphonie beobachtet.</i>	geringerer/größerer Schaden nicht belegt
Fatigue	HR A/S: 3,613 [1,198 - 10,900]; HR S/A: 0,277 [0,092 - 0,835]; 15 (11,9 %) vs. 4 (3,3 %)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Schaden
Hand-Fuß-Syndrom	HR A/S: 0,226 [0,092 - 0,556]; 6 (4,8%) vs.23 (18,7 %)	Hinweis auf eine erhebliche Vermeidung von Schaden
Hypertonie	HR A/S: 1,516 [0,850 - 2,704]; HR S/A: 0,660 [0,370 - 1,176]; 29 (23,0 %) vs.19 (15,4 %)	geringerer/größerer Schaden nicht belegt
Übelkeit	2 (1,6 %) vs.1 (<1,0%)	geringerer/größerer Schaden nicht belegt
<p>¹ Damit die Ergebnisse aus den Nachanalysen mit denen in der IQWiG Dossierbewertung verglichen werden können, erfolgt die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand</p>		

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der auch vom IQWiG herangezogen Kriterien. Datenstand: 31.08.2010 HR: Hazard Ratio; A/S: Effektschätzer Axitinib vs. Sorafenib, S/A: Effektschätzer Sorafenib v. Axitinib; Quelle: Nachanalysen [80]</p> <p>Positive und negative Effekte aus der Gesamtbewertung der UEs</p> <p>Die Ergebnisse aus den ursprünglichen Analysen sowie aus den Nachanalysen werden in Tabelle 3 zusammengefasst, um eine Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib in der Zytokin-Population hinsichtlich der Nebenwirkungen zu machen.</p> <p><i>Tabelle 3 Positive und negative Effekte hinsichtlich Nebenwirkungen in der Zytokin-Population - AXIS-Studie</i></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="295 560 707 595">Positive Effekte</th> <th data-bbox="707 560 1099 595">Negative Effekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="295 595 707 762"> geringerer Schaden von Axitinib Ausmaß: Erheblich schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Hand-Fuß-Syndrom¹ </td> <td data-bbox="707 595 1099 762"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 762 707 898"></td> <td data-bbox="707 762 1099 898"> größerer Schaden Ausmaß: beträchtlich schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Fatigue¹ </td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 898 707 1058"> geringerer Schaden Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Alopezie² </td> <td data-bbox="707 898 1099 1058"> größerer Schaden Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Dysphonie² </td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 1058 707 1193"> geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Ausschlag² </td> <td data-bbox="707 1058 1099 1193"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 1193 707 1329"> geringerer Schaden Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Hand-Fuß-Syndrom² </td> <td data-bbox="707 1193 1099 1329"></td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Ergebnis aus der Nachanalyse [80]; ² Ergebnis aus den ursprünglichen Analysen</p>	Positive Effekte	Negative Effekte	geringerer Schaden von Axitinib Ausmaß: Erheblich schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Hand-Fuß-Syndrom¹			größerer Schaden Ausmaß: beträchtlich schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Fatigue¹	geringerer Schaden Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Alopezie²	größerer Schaden Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Dysphonie²	geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Ausschlag²		geringerer Schaden Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Hand-Fuß-Syndrom²		
Positive Effekte	Negative Effekte													
geringerer Schaden von Axitinib Ausmaß: Erheblich schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Hand-Fuß-Syndrom¹														
	größerer Schaden Ausmaß: beträchtlich schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Fatigue¹													
geringerer Schaden Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Alopezie²	größerer Schaden Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Dysphonie²													
geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Ausschlag²														
geringerer Schaden Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Hand-Fuß-Syndrom²														

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[76]</p> <p>Zur Evidenzlage trägt die Betrachtung häufiger schwerer UEs folgendermaßen bei:</p> <p><i>Fatigue</i>: analog zu den Ergebnissen zur <i>Fatigue</i> jeden Schweregrads (Tabelle 14: Nutzenbewertung) ergibt sich eine Signifikanz zugunsten von Sorafenib aufgrund einem niedrigeren HR von 0,277 (95%-Konfidenzintervall: 0,092 - 0,835) zugunsten von Sorafenib und bildet somit einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Schaden von Axitinib. Dieser Effekt beruht auf 19 Ereignissen [2].</p> <p>Es ist darauf hinzuweisen, dass für die <i>Fatigue</i> mit einer hohen Wahrscheinlichkeit ein informatives Censoring vorliegt und somit die in diesem Endpunkt beobachteten Effekte zugunsten Sorafenib entsprechend überschätzt werden. <i>Fatigue</i> ist bei Krebspatienten eine charakteristische Begleiterscheinung und als solches eng mit dem Fortschreiten der Tumorerkrankung (Progression) verbunden [81]. Durch die im Vergleich zu Axitinib frühere Progression der Patienten der Sorafenib-Gruppe endet der Beobachtungszeitraum der UE-Erhebung früher. Hier sieht man also einen Zusammenhang zwischen Zeit der Progression/Zensierung sowie Zeit bis zum Auftreten der schweren <i>Fatigue</i>. Als Folge kann eine tumor-assoziierte <i>Fatigue</i>, die bei vergleichbaren Behandlungszeiträumen auch unter der Sorafenib Behandlung entstanden wäre, in der Studie nicht mehr gesehen werden.</p> <p><i>Hand-Fuß-Syndrom</i>: analog zu den Ergebnisse des Hand-Fuß-Syndroms jeden Schweregrads (Tabelle 14: Nutzenbewertung) ergibt sich eine Signifikanz zugunsten von Axitinib aufgrund einem niedrigeren HR von 0,226 (95%-Konfidenzintervall: 0,092 - 0,556) zugunsten von</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Axitinib und bildet somit einem Hinweis für eine erhebliche Vermeidung von Schaden durch Axitinib [2]. Bei der Betrachtung der schweren Hand-Fuß-Syndrome wird der geringere Schaden durch Axitinib also sogar noch deutlicher.</p> <p>Wenn man die Anzahl der Patienten berechnet, die behandelt werden müssen, um eine schwere Nebenwirkung zu verhindern (Number-needed-to-harm), so müssen 12 Patienten mit Sorafenib behandelt werden, um eine Fatigue zu verhindern. Allerdings müssen nur 7 Patienten behandelt werden um ein Hand-Fuß-Syndrom zu verhindern.</p> <p>Wenn man weiterhin berücksichtigt, dass das Hand-Fuß-Syndrom ein potenziell sehr belastendes Ereignis für einen Patienten ist – wie das IQWiG auch feststellt – und dass die Analyse der Fatigue mit hoher Wahrscheinlichkeit zugunsten von Sorafenib verzerrt ist, ist Pfizer der Überzeugung, dass die Ergebnisse der Nachanalyse das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erhöhen bzw. verbessern. Pfizer ist der Ansicht, dass der vom IQWiG als Anhaltspunkt eingestufte beträchtliche Zusatznutzen in einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen geändert werden sollte. Durch die Berücksichtigung der Ergebnisse bezüglich PFS wird diese Einstufung, die der Einstufung im Dossier entspricht, noch deutlicher [11].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Zytokin-Population sollte dahingehend geändert werden, dass in dieser Population ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen besteht.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die vorgeschlagene Änderung hat so gravierende Auswirkungen auf den Text der Dossierbewertung des IQWiGs, dass auf Änderungen im Text und somit deren Kennzeichnung verzichtet wird. Allerdings wurde auf Seite 8 in Tabelle 2 sowie auf Seite 34 in Tabelle 16 und Seite 74 in Tabelle 20 das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gemäß der vorgeschlagenen Änderung angepasst.	
69, 13ff, 70, 13ff 71, 11ff	<p>6. Therapiekosten</p> <p>Das IQWiG schreibt in seiner Dossierbewertung, dass es sich bei der Berechnung des Verbrauchs von Axitinib um ein Minimalszenario handelt (S. 70). Dies sei der Fall, weil der Jahresdurchschnittsverbrauch auf Basis der Anfangsdosierung von 10 mg (2-mal 5 mg) pro Tag berechnet worden sei. Aus diesem Grund berechnet das IQWiG ein Maximalszenario unter der Annahme, alle Patienten nehmen die gemäß Fach- und Gebrauchsinformation maximale Tagesdosis von 20 mg (2-mal 10 mg).</p> <p>Das IQWiG begründet sein Maximalszenario mit den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation. Dort findet sich unter dem Abschnitt 4.2 <i>Dosierung und Art der Anwendung, Dosisanpassungen</i> auch die Notwendigkeit eines zeitweisen oder permanenten Absetzens und/oder einer Dosisreduktion von Axitinib zum Management von Nebenwirkungen. Die minimale Tagesdosis ist demnach 2 mg [78]. Wenn sich ein Maximalszenario auf die gemäß Fach- und Gebrauchsinformation maximale Tagesdosis bezieht, müsste sich ein Minimalszenario entsprechend auch auf die minimale Tagesdosis gemäß Fach- und Gebrauchsinformation beziehen.</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2013).</p> <p><u>Verbrauch:</u></p> <p>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.</p> <p>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 angenom-</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Demnach handelt es sich bei dem von Pfizer dargestellten Szenario nicht um ein Minimalszenario.</p> <p>In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) ist Axitinib seit Ende Januar 2012 zugelassen. Für die USA wurde auf Basis von Verschreibungsdaten von 21 Apotheken die durchschnittliche Tagesdosis in den Monaten Februar bis Dezember 2012 berechnet. Die Ergebnisse machen deutlich, dass die meisten Patienten eine Tagesdosis von 10 mg erhalten haben. Es gibt auch Patienten, bei denen die Dosierung erhöht wurde, aber ebenso Patienten bei denen die Dosis gesenkt wurde. Eine Dosiserhöhung ist nicht zwingend gleichzusetzen mit einer Tagesdosis von 20 mg, sondern bedeutet lediglich eine Tagesdosis von mehr als 10 mg.</p> <p>Diese Daten zeigen, dass das vom IQWiG berechnete Maximalszenario nur theoretisch ist und in der Realität nicht zu erwarten ist.</p> <p>Dass Pfizer kein Minimalszenario vorgelegt hat wird auch durch die Daten zur Dosierung aus den USA aus dem Jahr 2012 gestützt, da auch Tagesdosen von weniger als 10 mg gegeben wurden [82].</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen: Umformulierung des 3. Absatzes auf Seite 70: Es handelt sich bei den Berechnungen zu Axitinib um <u>ein mögliches Szenarium, jedoch kein Minimalszenarium</u>, da der pU den Jahresdurchschnittsverbrauch nur auf Basis der Anfangsdosierung (2-mal 5 mg = 10 mg pro Tag) berechnet hat. Laut Fach- und Gebrauchsinformation sind schrittweise Dosiserhöhungen bis zu 2-mal 10 mg täglich möglich <u>sowie Dosisreduktionen auf 2-mal 2 mg täglich möglich</u> [3]. Darüber hinaus</p>	<p>men, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.</p> <p><u>Kosten:</u> 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.</p> <p><u>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:</u> 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</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>handelt es sich bei Axitinib laut Fach- und Gebrauchsinformation um eine Therapie, die so lange fortgeführt werden kann, wie ein klinischer Vorteil vorliegt oder inakzeptable Toxizität beobachtet wird. Es sind also zusätzlich die Jahresverbräuche bei einer kontinuierlichen Basisbehandlung (2-mal 5 mg = 10 mg pro Tag für 365 Tage) sowie zusätzlich im Rahmen eines Maximalszenarios eine Behandlung über 365 Tage mit Titrierung auf 20 mg pro Tag zu betrachten <u>und ein Szenario mit der minimalen Tagesdosis über 365 Tage mit 2 mg täglich</u>. Hierbei ergeben sich für Axitinib bei kontinuierlicher Behandlung ohne Auftitrierung 3650 mg <u>sowie</u> mit Auftitrierung 7076 mg jeweils pro Patient und Jahr. Bei kontinuierlicher Behandlung ergeben sich für Sorafenib 292 000 mg und für Everolimus 3650 mg pro Patient und Jahr.</p> <p>Weiterhin bittet Pfizer um die Ergänzung eines Minimalszenariums sowohl in diesem Abschnitt wie auch in Tabelle 22. Da der Rechenweg der Schätzung des IQWiGs für das Maximalszenarium nicht in der Dossierbewertung dargelegt wird, kann Pfizer selbst kein Minimalszenarium auf der Basis eine Tagesdosis von 2-mal 2mg berechnen.</p>	notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.
40, 22ff	<p>7. Beantwortung offener Punkte/ Klarstellungen</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Stellungnahme des IQWiG S. 40, drittletzter Aufzählungspunkt findet sich folgende Aussage: „Die Kriterien für den Studieneinschluss berücksichtigen die in Abschnitt 2.2 beschriebene Fragestellung (Patientenpopulation: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer Vorbehandlung mit einem Zytokin oder <i>Everolimus</i>; Intervention: Axi-</p>	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nib...“ Statt Everolimus muss es an dieser Stelle Sunitinib heißen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Neuer Text: „Die Kriterien für den Studieneinschluss berücksichtigen die in Abschnitt 2.2 beschriebene Fragestellung (Patientenpopulation: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer Vorbehandlung mit einem Zytokin oder <u>Sunitinib</u>; Intervention: Axitinib...“</p>	
47, 27f	<p>Anmerkung: Die Stellungnahme des IQWiG merkt Erklärungsbedarf bei der Festlegung der Analysezeitpunkte für die einzelnen Endpunkte an. Im Folgenden werden die im Dossier herangezogenen Auswertungszeitpunkte und Gründe für deren Wahl dargestellt: Grundsätzlich werden zur Nutzenbewertung die Analyseergebnisse mit Datenschnitt vom 31.08.2010 - die sogenannte Endauswertung - herangezogen. Die Endauswertung war vorab geplant als der Zeitpunkt, zu welchem 409 Patienten eine Krankheitsprogression aufwiesen bzw. verstarben. Dieser Zeitpunkt war am 31.08.2010 erreicht. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurden auf Veranlassung der EMA Zusatzanalysen für spezifische Endpunkte zu späteren Datenschnitten durchgeführt [83]. Die Rationale für das Heranziehen der Analysen der Endauswertung in</p>	<p>Für die Bewertung relevant ist aufgrund der längeren Beobachtungsdauer primär die Auswertung zum 2. Datenschnitt (01.11.2011).</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Nutzenbewertung ist, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dies der geplante Hauptauswertungszeitpunkt der Studie war und ▪ die Publikation auf diesem Datenschnitt beruht <p>Die einzige Ausnahme stellt das Gesamtüberleben dar. Hier waren zum Zeitpunkt der Endauswertung noch zu wenige Sterbefälle für einen validen Therapievergleich dokumentiert. Deshalb wurde für das Gesamtüberleben die Analyse mit dem Datenschnitt vom 01.01.2011 zur Nutzenbewertung herangezogen. Zu diesem Zeitpunkt waren 50% der Gesamtstudienpopulation verstorben.</p> <p>Für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden neben den Ergebnissen der Endauswertung zusätzlich die Ergebnisse einer späteren, von der Zulassungsbehörde geforderten Analyse zum Datenschnitt 03.06.2011 dargestellt. Diese Ergebnisse dienten aber nur zur Untermauerung der Stabilität der für die Nutzenbewertung herangezogenen Ergebnisse der Endauswertung und wurden der Vollständigkeit halber im Dossier genannt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
54, 11ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Stellungnahme des IQWiG weist auf Widersprüchlichkeiten in der Rationale für die Auswahl der in der Nutzenbewertung betrachteten häufigsten unerwünschten Ereignisse (UEs) hin.</p> <p>Die im Dossier dargestellte Rationale (Dossier Seite 108) wird deshalb an dieser Stelle nochmals genauer erläutert [11]:</p> <p>Im EPAR wurden auf der Basis der Ergebnisse der AXIS-Studie (Endauswertung) Diarrhoe, Hypertension, Fatigue, Dysphonie, Übelkeit, verminderter Appetit und Hand-Fuß-Syndrom als häufigste Nebenwirkungen von Axitinib festgestellt.</p> <p>Der EPAR spricht für diese UEs von einem Schwellenwert von 20%.</p> <p>Tatsächlich stellen die im EPAR Tabelle 22 genannten UEs alle diejenigen UEs dar, deren Häufigkeit in der Axitinib Behandlungsgruppe einen Schwellenwert von 25% überschreiten. Dies ist erkennbar an dem UE Gewichtsabnahme, welches in der Axitinib Behandlungsgruppe bei 24,8% der Patienten auftrat [48].</p> <p>Hier scheint im EPAR ein Tippfehler vorzuliegen, der sich augenscheinlich in der Beschreibung der Selektion im Dossier fortgesetzt hat.</p> <p>Für den Vergleich des Risikoprofils im Rahmen der Nutzenbewertung wurde zur Auswahl der häufigsten unerwünschten Ereignisse in Übereinstimmung mit dem im EPAR tatsächlich angewandten Grenze ein Schwellenwert von 25% ausgewählt.</p>	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Um einen fairen Vergleich der Risikoprofile zu gewährleisten, wurden hierfür nicht nur die UEs berücksichtigt, die in der Axitinib Behandlungsgruppe bei mehr als 25% der Patienten auftraten, sondern auch die UEs, welche in der Sorafenib Behandlungsgruppe bei mehr als 25% der Patienten auftraten. Aufgrund dessen wurde die Liste der betrachteten häufigsten UEs um die Ereignisse Alopecie und Ausschlag ("Rash") erweitert.</p> <p>Die in der Stellungnahme des IQWiGs genannten UEs Gewichtsabnahme, Erbrechen, Kraftlosigkeit und Konstipation betrafen in beiden Behandlungsgruppen weniger als 25% der Patienten und wurden deshalb nicht in die Betrachtung aufgenommen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	
56, 11ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Stellungnahme des IQWiGs weist darauf hin, dass eine Übertragung von Ergebnissen der Gesamtstudienpopulation auf die Zytokin-Population nicht aufgrund der Rationale erfolgen kann, dass der Patientenanteil der Zytokin-Population über 80% betrage (Dossier Seite 81, 89, 118, 119) [11].</p> <p>Hier liegt ein Missverständnis vor. Der Behandlungseffekt der gesamten Studienpopulation wurde für den Vergleich der Behandlungseffekte Axitinib mit Sorafenib in der von Pfizer zusätzlich im Dossier dargestellten Population „Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von voran-</p>	<p>Die Aussage zum Zusatznutzen wurde nur auf der Grundlage einer Subpopulation (mit insgesamt 251 Patienten) der Studie getroffen: Patienten mit klarzelligem, metastasiertem Nierenzellkarzinom, die zuvor eine Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten haben.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin (unabhängig von der Vortherapie) herangezogen, welche einen Anteil von 88,5% der Gesamtstudienpopulation (Dossier Seite 71) umfasst [11].</p> <p>Für die Darstellung der Behandlungseffekte der Zytokin-Population wurden die Behandlungseffekte in dieser Subgruppe der AXIS-Studie herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Streichen der folgenden Sätze auf Seite 56 in der Dossierbewertung: „Er interpretiert zum Teil allerdings ausschließlich die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation (z. B. Endpunkt Gesamtüberleben). Er begründet sein Vorgehen damit, dass die Studienpopulation zu 80 % aus der Zulassungspopulation bestehe. Somit könne das beobachtete HR für die gesamte Studienpopulation herangezogen werden. Diese Begründung ist nicht relevant, da nur für einen Teil der Patienten der AXIS-Studie ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen wurde (Sorafenib nach vorangehender Therapie mit einem Zytokin).“</p>	

Literaturverzeichnis

1. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-040, Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012.
2. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Axitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung. Version 1.0, 21.12.2012; Köln:2012.
3. Ljungberg B., Hanbury D. C., Kuczyk M. A., Merseburger A. S., Mulders P. F. A., Patard J. J., et al. European Association of Urology. Guidelines on Renal Cell Carcinoma; 2007.
4. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Kidney Cancer, V.2.2007; 2007.
5. Motzer R. J., Escudier B., Oudard S., Hutson T. E., Porta C., Bracarda S., et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010 Sep 15;116(18):4256-65.
6. Novartis. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Afinitor 2012.
7. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.0. 23.09.2011; Köln:2011.
8. GMDS. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. Kommentar zum IQWiG-Bericht A10-05 "Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie" (Version 1.0, Stand: 31.01.2011). 28.04.2011; Köln:2011.
9. Glenny A. M., Altman D. G., Song F., Sakarovitch C., Deeks J. J., D'Amico R., et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment. [Comparative Study]. 2005 Jul;9(26):1-134, iii-iv.
10. Schöttker. B, Lühmann. D, Boulkhemair. D, Raspe. H. Deutsche Agentur für HTA des DIMDI. HTA-Bericht 88. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren 2009.
11. Pfizer. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Axitinib (Inlyta®), Modul 4A. Berlin;2012.
12. UBC. United BioSource Corporation. Simulated Treatment Comparison; Standalone Report;2012.
13. Pfizer. Methodenbeschreibung STC, Monte Carlo Simulation, Pfizer-internes Dokument.2013.
14. Hairulfaizi H., Rohaizak M., Naqiyah I., Yahya M., Tan G., Zainuddin Z. Breast and Axillary Lymph Nodes Metastasis five years after Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma A Case Report and Review of the Literature. The Libyan journal of medicine. 2009;4(3):120-2.
15. Iesalnieks I., Winter H., Bareck E., Sotiropoulos G. C., Goretzki P. E., Klinkhammer-Schalke M., et al. Thyroid metastases of renal cell carcinoma: clinical course in 45 patients undergoing surgery. Assessment of factors affecting patients' survival. Thyroid. 2008 Jun;18(6):615-24.
16. Terada T. Cutaneous metastasis of renal cell carcinoma: a report of two cases. International journal of clinical and experimental pathology. 2012;5(2):175-8.

17. Sountoulides P., Metaxa L., Cindolo L. Atypical presentations and rare metastatic sites of renal cell carcinoma: a review of case reports. *Journal of medical case reports*. 2011;5:429.
18. Tatoglu M. T., Ozulker T., Degirmenci H., Sayiotalgan A. T. Subcutaneous fatty tissue metastasis from renal cell carcinoma detected with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging. *Indian journal of nuclear medicine*:. 2011 Jan;26(1):27-30.
19. Bianchi M., Sun M., Jeldres C., Shariat S. F., Trinh Q. D., Briganti A., et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012 Apr;23(4):973-80.
20. Ljungberg B., Cowan N., Hanbury D. C., Hora M., Kuczyk M. A., Merseburger A. S., et al. *European Association of Urology. Guidelines on Renal Cell Carcinoma*; 2010.
21. Ballarin R., Spaggiari M., Cautero N., De Ruvo N., Montalti R., Longo C., et al. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: the state of the art. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011 Nov 21;17(43):4747-56.
22. Karam J. A., Rini B. I., Varella L., Garcia J. A., Dreicer R., Choueiri T. K., et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2011 Feb;185(2):439-44.
23. Karam J. A., Wood C. G. The role of surgery in advanced renal cell carcinoma: cytoreductive nephrectomy and metastasectomy. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2011 Aug;25(4):753-64.
24. Kramer M.W., Merseburger A. S., Peters I., Waalkes S., Kuczyk M. A. Systemische und operative Therapie des metastasierten Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Der Urologe*. 2011:1-6.
25. Staehler M. D., Kruse J., Haseke N., Stadler T., Roosen A., Karl A., et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World journal of urology*. 2010 Aug;28(4):543-7.
26. Kirchner H., Casper J., Gauler T., Overkamp F., Schmidinger M., De Santis M., et al. DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie). Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Empfehlungen der Fachgesellschaft für Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [Internet] Unbekannt.2012 [Aktualisierung April 2012; Zugriff am 2013 17.01.]; Erhältlich über: <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/nierenzellkarzinom%20%28hypernephrom%29>.
27. Levy D. A., Slaton J. W., Swanson D. A., Dinney C. P. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1998 Apr;159(4):1163-7.
28. Ljungberg B., Alamdari F. I., Rasmuson T., Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU international*. 1999 Sep;84(4):405-11.
29. Wood S. L., Brown J. E. Skeletal metastasis in renal cell carcinoma: current and future management options. *Cancer treatment reviews*. 2012 Jun;38(4):284-91.
30. Woodward E., Jagdev S., McParland L., Clark K., Gregory W., Newsham A., et al. Skeletal complications and survival in renal cancer patients with bone metastases. *Bone*. 2011 Jan;48(1):160-6.
31. Tanis P. J., van der Gaag N. A., Busch O. R., van Gulik T. M., Gouma D. J. Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma. *The British journal of surgery*. 2009 Jun;96(6):579-92.

32. Shuch B., La Rochelle J. C., Klatter T., Riggs S. B., Liu W., Kabbinavar F. F., et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer*. 2008 Oct 1;113(7):1641-8.
33. Hoshi S., Jokura H., Nakamura H., Shintaku I., Ohyama C., Satoh M., et al. Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 patients. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2002 Nov;9(11):618-25; discussion 26; author reply 27.
34. DGN. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien der DGN. Solide Hirnmetastasen; 2008.
35. Cella D., Escudier B., Rini B. I., Chen C., Bhattacharyya H., Tarazi J. C., et al. Patient-reported outcomes (PROs) in a phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). 2011 ASCO Annual Meeting, Oral Abstract Session, Abstract No. 4504. *J Clin Oncol*. 2011;29((suppl; abstr 4504)).
36. Swinburn P., Lloyd A., Nathan P., Choueiri T. K., Cella D., Neary M. P. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current medical research and opinion*. 2010 May;26(5):1091-6.
37. Mohamed A. F., Hauber A. B., Neary M. P. Patient benefit-risk preferences for targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics*. 2011 Nov;29(11):977-88.
38. Wong M. K., Mohamed A. F., Hauber A. B., Yang J. C., Liu Z., Rogerio J., et al. Patients rank toxicity against progression free survival in second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Journal of medical economics*. 2012 Jul 3.
39. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Renal cell carcinoma (advanced) – axitinib: Expert written personal statements: Lowe, Kidney Cancer UK. [Internet] London: NICE; 2012 [Aktualisierung 05.12.2012; Zugriff am 2012 10.01.]; Erhältlich über: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13688/61830/61830.pdf>.
40. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Renal cell carcinoma (advanced) – axitinib: Patient group, professional group and NHS submission statements: James Whale Fund for Kidney Cancer. [Internet] London: NICE; 2012 [Aktualisierung 05.12.2012; Zugriff am 2012 10.01.]; Erhältlich über: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13688/61820/61820.pdf>.
41. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Renal cell carcinoma (advanced) – axitinib: Patient group, professional group and NHS submission statements: Rare Cancers Foundation. [Internet] London: NICE; 2012 [Aktualisierung 05.12.2012; Zugriff am 2012 10.01.]; Erhältlich über: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13688/61824/61824.pdf>.
42. Weis J., Boehncke A. Psychische Komorbidität bei Krebserkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt*. 2011;54:46-51.
43. Herschbach P., Keller M., Knight L., Brandl T., Huber B., Henrich G., et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *British journal of cancer*. 2004 Aug 2;91(3):504-11.
44. Hotte S. J., Bjarnason G. A., Heng D. Y., Jewett M. A., Kapoor A., Kollmannsberger C., et al. Progression-free survival as a clinical trial endpoint in advanced renal cell carcinoma. *Current oncology*. 2011 Oct;18 Suppl 2:S11-9.
45. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Kidney Cancer, Version 1.2013: National Comprehensive Cancer Network;2013.
46. Escudier B., Eisen T., Porta C., Patard J. J., Khoo V., Algaba F., et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals*

of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii65-71.

47. EMA. Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). EMA/CHMP/205/95 Oncology Working Party. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man; Adopted by CHMP 13 December 2012; 2012.

48. EMA. European Medicines Agency. European Public Assessment Report Inlyta; 2012.

49. EC. European Commission. Health & Consumers Directorate-General. NOTE TO THE MEMBERS OF THE STANDING COMMITTEE ON MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE/STANDING COMMITTEE ON VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. Subject: Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Inlyta - Axitinib", a medicinal product for human use. EU/1/12/777/001-006 - EMEA/H/C/2406. Brussels; 2012.

50. FDA. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Rockville, USA;2007.

51. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report. IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Version 1.1; Stand: 21.11.2011; Köln:2011.

52. Buyse M., Sargent D. J., Grothey A., Matheson A., de Gramont A. Biomarkers and surrogate end points--the challenge of statistical validation. *Nature reviews Clinical oncology*. 2010 Jun;7(6):309-17.

53. Chakravarty A., Sridhara R. Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues. *Statistical methods in medical research*. 2008 Oct;17(5):515-8.

54. Staehler M. Erstlinientherapie des mRCC mit Sunitinib – ein Fallbericht. Hohes objektives Ansprechen wesentlich für längeres Gesamtüberleben. *Journal 06/2012 Onkologie Sonderdruck*. 2012.

55. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau; Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan. Version 1.0, Stand: 29.11.2012; Köln: Köln;2012.

56. Lee C. T., Katz J., Fearn P. A., Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urologic oncology*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2002 Jul-Aug;7(4):135-40.

57. Dahlman P., Brekkan E., Magnusson A. CT of the kidneys: what size are renal cell carcinomas when they cause symptoms or signs? *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2007;41(6):490-5.

58. Schips L., Lipsky K., Zigeuner R., Salfellner M., Winkler S., Langner C., et al. Impact of tumor-associated symptoms on the prognosis of patients with renal cell carcinoma: a single-center experience of 683 patients. *Urology*. 2003 Dec;62(6):1024-8.

59. Miyake H., Kurahashi T., Yamanaka K., Kondo Y., Takenaka A., Inoue T. A., et al. Impact of sorafenib on health-related quality of life in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: a prospective evaluation. *BJU international*. 2010 Dec;106(11):1643-7.

60. Miyake H., Harada K. I., Kusuda Y., Fujisawa M. Health-related quality of life in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *International journal of clinical oncology*. 2011 Dec 27.

61. Cella D., Pickard A. S., Duh M. S., Guerin A., Mishagina N., Antras L., et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *European journal of cancer*. 2012 Feb;48(3):311-23.

62. Johannsen M., Staehler M., Ohlmann C. H., Florcken A., Schmittel A., Otto T., et al. Outcome of treatment discontinuation in patients with metastatic renal cell carcinoma and no evidence of disease following targeted therapy with or without metastasectomy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011 Mar;22(3):657-63.
63. Albiges L., Oudard S., Negrier S., Caty A., Gravis G., Joly F., et al. Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 10;30(5):482-7.
64. Escudier B. Tumor burden as an independent prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Abstract; Renal Cell Cancer, General Poster Session. 2012.
65. Basappa N. S., Elson P., Golshayan A. R., Wood L., Garcia J. A., Dreicer R., et al. The impact of tumor burden characteristics in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Cancer*. 2011 Mar 15;117(6):1183-9.
66. Krajewski K. M., Guo M., Van den Abbeele A. D., Yap J., Ramaiya N., Jagannathan J., et al. Comparison of four early posttherapy imaging changes (EPTIC; RECIST 1.0, tumor shrinkage, computed tomography tumor density, Choi criteria) in assessing outcome to vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *European urology*. 2011 May;59(5):856-62.
67. Abel E. J., Culp S. H., Tannir N. M., Tamboli P., Matin S. F., Wood C. G. Early primary tumor size reduction is an independent predictor of improved overall survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *European urology*. 2011 Dec;60(6):1273-9.
68. Grünwald V.S., Fenner M., Woike M., Kalanovic D. Early Tumor Shrinkage as a Response to VEGF Inhibitors is a Valuable Predictor of Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). Hannover Medical School, Department of Hematology and Oncology. Poster Presentation at ASCO 2012. 2012.
69. Seidel C., Busch J., Weikert S., Steffens S., Fenner M., Ganser A., et al. Progression free survival of first line vascular endothelial growth factor-targeted therapy is an important prognostic parameter in patients with metastatic renal cell carcinoma. *European journal of cancer*. 2012 May;48(7):1023-30.
70. Molina A.M.Z., Lin X., Niculescu L., Korytowsky B., Matczak E., Wiltshire R., et al. Sunitinib Objective Response in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Analysis of 1,059 Patients Treated on Clinical Trials. Poster presentation Presented at the 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, IL, USA. 2012.
71. Kavolius J. P., Mastorakos D. P., Pavlovich C., Russo P., Burt M. E., Brady M. S. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998 Jun;16(6):2261-6.
72. Assouad J., Petkova B., Berna P., Dujon A., Foucault C., Riquet M. Renal cell carcinoma lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors. *The Annals of thoracic surgery*. 2007 Oct;84(4):1114-20.
73. Miller K., Gschwend J., Keilholy U. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Aktuel Urol*. 2011;42:242-6.
74. Escudier B., Szczylik C., Porta C., Gore M. Treatment selection in metastatic renal cell carcinoma: expert consensus. *Nature reviews Clinical oncology*. 2012 Jun;9(6):327-37.
75. UICC. Gospodarowicz M, Wittekind C, Sobin L (eds.). Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours -7thed. Changes between the 6th and 7th editions;2009.
76. Pfizer. Axitinib (AG-013736) as Second Line Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer: Axis Trial. Final Full Clinical Study Report;2011.

77. Otaibi M. A., Tanguay S. Locally advanced renal cell carcinoma. Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada. 2007 Jun;1(2 Suppl):S55-61.
78. Pfizer. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Inlyta (Axitinib);2012.
79. Pfizer. Axitinib (AG-013736) for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. Common Technical Document (CTD). 2.7.4 Summary of Clinical Safety.2011.
80. Pfizer. Zusatzanalysen unerwünschter Ereignisse der AXIS Studie für die schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Axitinib (Inlyta) zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin. Pfizer interne Daten.2013.
81. Horneber M., Fischer I., Dimeo F., Ruffer J. U., Weis J. Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Deutsches Arzteblatt international. 2012 Mar;109(9):161-71; quiz 72.
82. Pfizer. Pfizer internal Inlyta (Axitinib) Dosing Data USA 2012. 2012.
83. EMA. European Medicines Agency. Rapporteur's Day 120 List of Questions. Inlyta. International non-proprietary name: (axitinib). Procedure No. EMEA/H/C/002406; London, 22 September 2011. 2011.

5.2 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	21.01.2013
Stellungnahme zu	Axitinib/Inlyta [®]
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen einer vorangehenden Therapie mit Zytokinen („Zytokin-Population“) kommt das IQWiG zusammenfassend zu der Bewertung eines Anhaltspunktes für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib.</p> <p>Der festgestellte Zusatznutzen leitet sich dabei ausschließlich aus der Beurteilung der Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen“ ab, da für andere patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität (Endpunkt: Gesamtüberleben), Morbidität (Endpunkt: Symptomatik) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Belege für einen Zusatznutzen erbracht werden konnten. Grundsätzlich ist es positiv zu bewerten, da das IQWiG „Nebenwirkungen“ somit als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt bewertet und prinzipiell auch ausschließlich auf Grundlage der Daten zu diesem Endpunkt einen Zusatznutzen erwägt.</p> <p>Bzgl. der Beurteilung der Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen“, verbleiben laut IQWiG sowohl positive als auch negative Effekte von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auf der Seite der positiven Effekte liegt für die Endpunkte Alopezie, Ausschlag und Hand-Fuß-Syndrom jeweils ein geringerer Schaden mit der Wahrscheinlichkeit „Anhaltspunkt“ und dem Ausmaß „beträchtlich“ vor. Dem steht auf der anderen Seite für den Endpunkt Dysphonie der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ein größerer Schaden mit der Wahrscheinlichkeit eines „Anhaltspunktes“ und dem Ausmaß „beträchtlich“ gegenüber.</p> <p>Aus der Nutzenbewertung von Axitinib des IQWiGs werden die folgenden Punkte von der Firma Bayer Vital GmbH als diskussionswürdig angesehen:</p> <p>1. Unterteilung in Subgruppen zur Ableitung des Zusatznutzens</p>	<p>Ein größerer oder geringerer Schaden von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib ist hinsichtlich der Endpunkte Zeit bis zum Erstauftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 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 geringeren Schaden für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ist nicht möglich.</p> <p>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-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Generell muss das Vorgehen des IQWiGs, die Gesamtpopulation der AXIS-Studie in „Subgruppen“ (in zum einen mit Sutent vorbehandelte und zum anderen mit Zytokinen vorbehandelte Patienten) zu unterteilen, als statistisch-methodisches Verfahren kritisch gesehen werden.</p> <p>Das IQWiG selbst führt in seinen Allgemeinen Methoden 4.0 aus, dass Subgruppenanalysen in der methodischen Literatur kritisch diskutiert werden (1, 2). Die Interpretation der Ergebnisse sei durch unterschiedliche Aspekte erschwert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Subgruppenanalysen haben keinen Beweischarakter; 2) die Subgruppenanalyse werden selten <i>a priori</i> geplant; 3) wenn Subgruppenanalysen <i>post hoc</i> stattfinden, können ihre Ergebnisse nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden; 4) aufgrund geringer Power erreichen Subgruppen oft nicht die Stichprobengröße, die für das (inferenzstatistische) Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist. <p>Daher sollten Ergebnisse aus entsprechenden Subgruppenanalysen nur unter starkem Vorbehalt in Bewertungen einfließen und nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren (3).</p> <p>Zudem besitzen Subgruppenanalysen aufgrund der geringeren Fallzahl, eine größere Streubreite als die Primärstudie, was dazu führt, dass regelhaft die daran nicht angepassten Konfidenzintervallgrenzen überschritten werden. Konfidenzintervalle sind daher im strengen biometrischen Sinn nur dann als Methode bei der Relevanzbetrachtung einsetzbar, wenn es sich um geplante bzw. <i>a priori</i> planbare Vergleiche handelt. Nur solche präspezifizierte Subgruppenanalysen dürfen konfirmatorisch interpretiert werden (4). In allen anderen Fällen kommen ihnen im strengen Sinn nur deskriptive bzw. explorative Eigenschaften zu. Somit ist es als statistisch-methodisches Verfahren kritisch anzusehen den Nutzen aus einer Subgruppe (hier: mit Zytokinen vorbehandelte Patienten) abzuleiten.</p>	<p>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.</p> <p>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%).</p> <p>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.</p> <p>Eine Einstufung als beträchtlich ist nicht gerechtfertigt. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse führten nicht</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Inkonsistentes Vorgehen des IQWiGs bei Bewertung Unerwünschter Ereignisse (UE)</p> <p>Eine umfassende systematische Beurteilung der UEs ist erforderlich, sollte aber stets nach reproduzierbaren Kriterien erfolgen. So ist anzumerken, dass in den bisherigen onkologischen Nutzenbewertungen, stets nur die Kategorien UEs, UEs \geq Grad 3, SUEs und Therapieabbruch wegen UEs zur Bewertung durch das IQWiG herangezogen wurden. Wurde hierbei kein signifikanter Unterschied festgestellt, erfolgte keine weitere Analyse der untergeordneten Endpunkte innerhalb der jeweiligen Kategorie (vgl. bspw. Bewertung zu Eribulin, Cabazitaxel, Vemurafenib(5-7)). Somit ist es nicht nachvollziehbar wieso das IQWiG bei der Bewertung von Axitinib anders vorgegangen ist und jede auftretende Nebenwirkung individuell betrachtet hat (z.B. Alopezie). Darüber hinaus wurden bspw. bei der Bewertung von Ipilimumab durch das IQWiG mehrere Verträglichkeitsendpunkte zu einem Effekt aufsummiert(8). Dieses Vorgehen findet sich in keiner anderen Bewertung u.a. auch nicht in der Bewertung von Axitinib wieder. Dadurch erscheint das Vorgehen des IQWiGs zur Bewertung der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse nicht einheitlich. Hier wäre es wünschenswert, dass verbindliche Aussagen gemacht werden, wie die Darstellung der Nebenwirkungen vorgenommen werden soll, damit eine einheitliche Bewertung der Dossiers möglich ist.</p> <p>Des Weiteren muss das Vorgehen, die Gesamtpopulation der AXIS-Studie hinsichtlich aufgetretener Nebenwirkungen in „Subgruppen“ zu unterteilen, und zwar durch die individuelle Betrachtung jeder auftretenden Nebenwirkung, als statistisch-methodisches Verfahren kritisch gesehen werden, wie unter Punkt 1 bereits ausführlich dargelegt.</p> <p>3. Unübliche Darstellung der Häufigkeit von UEs in der Onkologie Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat lediglich UEs, die mit einer Häufigkeit</p>	<p>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. S. 8 - Tragende Gründe, Abschnitt "gesundheitsbezogene Lebensqualität").</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von $\geq 20\%$ auftraten in seinem Dossier berichtet, dies lückenhaft, wie der IQWiG-Bericht auf Seite 54 konstatiert und auch nicht für die beiden Teilpopulationen getrennt. Da UEs mit einer Häufigkeit von $< 20\%$ durchaus für eine systematische Beurteilung bedeutsam und entscheidend sein können und auch weniger häufige UEs aufgrund ihrer Qualität eine entscheidende Rolle spielen und dadurch sogar quantitativ häufigere UEs an klinischer Relevanz übertreffen können, ist die fehlende Berücksichtigung nicht nachvollziehbar. Eine Grenze von 20% ist methodisch nicht belegt. Vielmehr wäre es angebracht gewesen, sich auf die übliche Häufigkeitseinteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach ICH (z.B. umgesetzt in das Volume 2C der „Notice to Applicants“ mit der „Guideline on Summary of Product Characteristics“ (9)), die sich in jeder Fachinformation findet, zu stützen. Hier hätte beispielsweise auf alle UEs, die „sehr häufig“, d.h. nach Konvention in mindestens 10% der behandelten Patienten auftreten, oder „häufig“ ($\geq 1\%$) vorkommen, fokussiert werden sollen.</p> <p>Auch wenn diese Daten nicht Bestandteil des Modul 4 des pUs waren, wären diese öffentlich zugänglich bspw. auf den Internetseiten der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA als Bestandteil der Dokumentation des „Oncology Drug Advisory Committee“ Meetings zu Axitinib vom 07.12.2011 (10). Bei einer anderen Häufigkeitsschwelle wären möglicherweise noch eine Reihe weiterer signifikanter unerwünschter Ereignisse mit in die Beurteilung einzubeziehen gewesen und das IQWiG wäre eventuell zu einer anderen Gewichtung und Bewertung des Schadensverhältnisses beider Substanzen gekommen.</p> <p>Auch hier wäre es wünschenswert, dass betreffend der Darstellung der Nebenwirkungen verbindliche Aussagen gemacht werden, damit eine einheitliche Bewertung der Dossiers möglich ist.</p> <p>4. Keine Berücksichtigung der Schweregrade der UEs bei Herleitung des Zusatznut-</p>	<p>nach einer Vortherapie mit einem Zytokin Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zens</p> <p>Dadurch, dass der pU keine Aufschlüsselung der UEs nach Schweregraden in den beiden Teilpopulationen vorgelegt hat, wird die Beurteilung der Patientenrelevanz und Ableitung eines etwaigen Zusatznutzens erschwert und führt zu einem eher zufälligem Ergebnis in der Gesamtbeurteilung. In der onkologischen Therapie sind Inzidenzraten der UEs generell sehr hoch (nahe 100% der Patienten berichten UEs), wie auch an der AXIS-Studie abgelesen werden kann (UEs in 92,1% der Patienten in der mit Axitinib-behandelten Zytokin-Population bzw. 97,6% der Patienten in der mit Sorafenib behandelten Zytokin-Population, kein signifikanter Unterschied). Da man nun nicht differenzieren kann, wie viele UEs in klinisch relevante und für die Patienten bedeutsamem Schweregrad (d.h. Grad ≥ 3) auftraten, ist es nicht möglich, eine valide Ableitung des Zusatznutzens anhand der rein numerischen Anzahl aller UEs bzw. Zeit bis zum ersten Auftreten eines UEs abzuleiten. In der vorliegenden Bewertung hat das IQWiG die Schweregrad-Kategorien innerhalb der Zytokin-Population aufgrund der fehlenden Darstellung durch den pU nicht berücksichtigt und setzt sich damit der Gefahr einer Fehlbewertung aus.</p> <p>5. Fehlende Darstellung kritischer UEs</p> <p>Zu Recht ist im IQWiG-Bericht kritisch angemerkt, dass Daten zu besonders kritischen Nebenwirkungen (Blutungen, thromboembolische Ereignisse, gastrointestinale Perforationen, PRES) für die Teilpopulationen nicht eingereicht wurden. Somit wurden diese auch nicht in die Beurteilung eines etwaigen Zusatznutzens einbezogen. Dies ist aufgrund der hohen klinischen Bedeutung dieser potentiell lebensbedrohlichen Ereignisse nicht nachvollziehbar. Hier hätte sich unseres Erachtens das IQWiG</p>	<p>Es besteht Unsicherheit hinsichtlich der Interpretation der Studienergebnisse in der Kategorie „Nebenwirkungen“, da nicht zu allen in der Indikation und für den Wirkstoff relevanten unerwünschten Ereignissen¹¹ (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 Gesamtpopulation¹² scheint z.B. hinsichtlich venöser thrombotischer Ereignisse ein größerer Schaden von Axitinib (4,2% vs. < 0,6%) gegenüber Sorafenib vorzuliegen.</p>

¹¹ CHMP assessment report Inlyta – EMA/CHMP/453325/2012, Seite 70

¹² CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH - APPLICATION NUMBER: 202324Orig1s000 - MEDICAL VIEW(S), http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202324Orig1s000MedR.pdf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hilfsweise auf die Daten zur Gesamtpopulation stützen müssen, so wie sich das Institut auch in anderen Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei der Beurteilung der Nebenwirkungen auf die Gesamtpopulation gestützt hat, obwohl Teilpopulationen definiert und bewertet wurden (z.B. im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Eribulin(6)). Obwohl im IQWiG-Bericht die Aussage getroffen wird, dass „die fehlenden Angaben zur adäquaten Einschätzung der Schwere ausgewählter PTs(Preferred Term) in der Dossierbewertung berücksichtigt werden“ (S. 59), ist diese Berücksichtigung im darauf verwiesenen Kapitel 2.4 nicht transparent nachvollziehbar. Dort (S.25 letzter Absatz) wird lediglich auf das Fehlen der Ergebnisse für diese relevanten UEs verwiesen, ohne dass dieses Fehlen und die potentielle klinische Bedeutung näher erläutert und dargestellt wird, inwieweit diese Tatsache in die Nutzenbewertung einfließt.</p> <p>6. Unterschiedliche Behandlungszeit in den Studienarmen</p> <p>Im IQWiG-Bericht wird mehrmals darauf hingewiesen, dass sich bzgl. des Endpunktes Verträglichkeit die längere bzw. kürzere Behandlungszeit der jeweiligen Studienarme auf den Endpunkt auswirken kann. So soll die längere Behandlungszeit unter Axitinib sich zuungunsten von Axitinib und die kürzere Behandlungszeit mit Sorafenib sich zugunsten von Sorafenib bzgl. des Endpunktes Verträglichkeit auswirken. Wenn Sorafenib mit kürzerer Behandlungszeit im Vergleich zu Axitinib vergleichbare Wirksamkeitsendpunkte erreicht und hier die Behandlungszeit nicht zuungunsten von Axitinib ausgelegt wird, sollten auch die Nebenwirkungen aufgrund ihrer Häufigkeit mit Berücksichtigung des jeweiligen relativen Risikos betrachtet werden, unabhängig von der Behandlungsdauer. Außerdem ist aus unserer Sicht anzumerken, dass eine Analyse von >4.600 Patienten aus klinischen Studien mit Sorafenib beim metastasierten Nierenzellkarzinom gezeigt hat, dass sich die meisten Nebenwirkungen früh in der Therapie, d.h. innerhalb von drei bis sechs Monaten, entwickeln(11).</p>	<p>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. 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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>So tritt z.B. die häufigste unter Sorafenib zu beobachtende Nebenwirkung „Hand-Fuß-Hautreaktion“ innerhalb der ersten sechs Monate einer Therapie auf, ist mehrheitlich vom Schweregrad 1 oder 2. Höhergradige Ereignisse nehmen über die Zeit in ihrer Häufigkeit ab (11). Diese Daten relativieren die oben zitierte Aussage, die eine zeitlich gleichmäßige Verteilung von UEs voraussetzt. In vorhergehenden Bewertungen hat das IQWiG stets nur die Häufigkeit der Ereignisse als relevant betrachtet und ist nie spezifisch auf unterschiedliche Behandlungsdauern in den unterschiedlichen Studienarmen eingegangen. So wurde bspw. in der Bewertung zu Cabazitaxel weder bei der Wirksamkeit noch bei den Nebenwirkungen berücksichtigt, dass im Median eine unterschiedliche Anzahl von Zyklen in den beiden Armen vorlag (12). Das Vorgehen des IQWiGs die Behandlungsdauern in die Bewertung einfließen zu lassen, ist inkonsistent mit zuvor bereits bewerteten Präparaten.</p> <p>Das IQWiG leitet den Zusatznutzen des Endpunktes „Zeit bis zum ersten Auftreten eines UEs“ auf Basis des Hazard Ratios ab. Dies ist methodisch fraglich, da weder der Schweregrad des jeweiligen UEs berücksichtigt wird noch darauf eingegangen wird, dass dasselbe UE möglicherweise noch einmal auftritt. Das IQWiG hat in vorhergegangenen Bewertungen ein anderes Vorgehen gewählt und hat die Nebenwirkungen ausschließlich aufgrund ihrer Häufigkeit und ihres Schweregrades bewertet und nicht aufgrund der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UEs. Es scheint auch wenig nachvollziehbar zu sein, wieso ein UE mit Grad 1 das bspw. nach 5 Tagen Behandlung auftritt schwerwiegender sein soll als dasselbe UE mit Grad 4 das aber erst nach 30 Tagen Behandlung auftritt.</p> <p>7. Operationalisierung des Zusatznutzens Der Schwellenwert für die Signifikanz eines Unterschieds in der Häufigkeit der einzelnen UEs wird nach IQWiG-Methodik mit $<0,9$ für die Obergrenze des Konfiden-</p>	<p>Herabstufung der Ergebnissicherheit nicht gerechtfertigt erscheint.</p> <p>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 Metho-</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zintervalls arbiträr sehr streng gesetzt. Nach allgemeinen statistischen Standards, die lediglich fordern, dass die Obergrenze des Konfidenzintervalls $<1,0$ ist, können und sind in diesem Fall weitere UEs signifikant unterschiedlich und wurden nicht berücksichtigt. Da die AXIS-Studie nicht prospektiv auf eine definitive statistische Differentialanalyse von einzelnen bestimmten UEs innerhalb der Zytokin-Population hin geplant worden war, können etwaige formal statistisch signifikante Unterschiede allenfalls als explorative retrospektive Analysen zur Hypothesenbildung gelten. Des Weiteren ergab sich für Fatigue und Übelkeit ebenfalls jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sorafenib. Aufgrund der größeren Streuung (Subgruppenanalysen besitzen aufgrund der geringeren Fallzahl eine geringere Präzision bei der Schätzung des HR oder RR als die Primärstudie, d.h. ein breiteres Konfidenzintervall) wurden jedoch keine Belege für einen größeren Schaden von Axitinib festgestellt. Das IQWiG bezieht sich hierbei bzgl. der Herleitung auf die derzeit kontrovers diskutierte Klassifikationsmatrix zur quantitativen Operationalisierung des Zusatznutzens des Anhangs A aus der ersten Dossierbewertung zum Wirkstoff Ticagrelor, in der das IQWiG eine Methodik zur Herleitung des Ausmaßes eines Zusatznutzens entwickelt hat. Laut IQWiG darf in der Kategorie „nicht schwerwiegender Symptome und Nebenwirkungen“ die obere Grenze des Konfidenzintervalls 0,9 nicht überschritten werden, um einen Zusatznutzen belegen zu können. Die vom IQWiG dadurch festgelegten Schwellenwerte für UEs sind mit hoher Unsicherheit falsch negativer Ergebnisse behaftet und führen zu einer eventuell unrepräsentativen Selektion von sehr wenigen Nebenwirkungen, die zu einem Bias der Bewertung führen kann.</p>	<p>dik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Axitinib nicht abgestellt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 7, Zeile 4	Anmerkung: „...Belege für einen größeren Schaden von Sorafenib.“ Vorgeschlagene Änderung „...Belege für einen größeren Schaden von Axitinib.“	
Seite 28, Zeile 1	Anmerkung: „...Belege für einen größeren Schaden von Sorafenib...“ Vorgeschlagene Änderung: „...Belege für einen größeren Schaden von Axitinib...“	
Seite 31, Tabelle 14	Anmerkung: Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von Übelkeit“; Ableitung des Ausmaßes: „geringerer Schaden nicht belegt“. Vorgeschlagene Änderung „größerer Schaden nicht belegt“.	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 31, Tabelle 14	Anmerkung: Endpunkt „Zeit bis zum ersten Auftreten von Fatigue“; Ableitung des Ausmaßes: „geringerer Schaden nicht belegt“. Vorgeschlagene Änderung „größerer Schaden nicht belegt“.	
Seite 37, Tabelle 17	Anmerkung: „Übereinstimmung mit Zulassungsdossier“. Nach der Indikationsnennung von Sorafenib hier heißt es: „Sunitinib hingegen ist eine gegen VEGF gerichtete Therapie“. Auch Sorafenib ist eine u.a. gegen VEGF gerichtete Therapie, so dass das Wort „hingegen“ einen anderen Wirkmechanismus insinuiert.	

Literaturverzeichnis

1. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
2. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med*. 1992 Jan 1;116(1):78-84.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.0. Köln2011.
4. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet*. 2005 Jan 8-14;365(9454):176-86.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Cabazitaxel –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln2012.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Eribulin-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln2012.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vemurafenib-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln2012.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ipilimumab-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln2012.
9. European Commission. Notice to Applicants - A Guidelines on Summary of Product Characteristics (SmPC). 2009(Revision 2).
10. Rothenberg M. Inlyta (axitinib) Silver Springs, MD: FDA; 2011 [cited 2013 10.01.2013]; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM283657.pdf>.
11. Gore ME, Beck J, Knox JJ, Eisen T. Sorafenib safety profile in more than 4600 patients with renal cell carcinoma: Assessment at 3-month intervals using an integrated database of eight company-sponsored studies. *J Clin Oncol*. 2010;28(Suppl., abstr 4605).
12. Sanofi Aventis. Cabazitaxel (JEVTANA®) Modul 4 A. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2012.

5.3 Stellungnahme Das Lebenshaus



Organisation für Patienten mit
Seltene Soliden Tumoren

Das Lebenshaus

Gemeinsamer
Bundesausschuss (G-BA)
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Wölfersheim, den 18. Januar 2013

Betreff:
**Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiGs gemäß §35a SGB V
Axitinib – IQWiG Bericht Nr: 149**

Sehr geehrte Damen und Herren,

als Bereichsleiterin Nierenkrebs der Patientenorganisation Das Lebenshaus e.V. sende ich Ihnen unsere Stellungnahme aus Patientensicht zur Nutzenbewertung des oben angegebenen Medikamentes zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms.

Wir – die Patientenorganisation Das Lebenshaus e.V. – sind die einzige Organisation im deutschsprachigen Raum für Patienten mit Nierenzellkarzinom, sowie GIST und Sarkome.

Wir können ein genaues Bild der Patientenperspektive zur Nierenzellkarzinom-Behandlung und eines Lebens mit dieser Erkrankung einbringen.
Dazu einige Fakten zu unserer Arbeit im Bereich Nierenzellkarzinom:

- Der Bereich Nierenkrebs besteht seit Februar 2008 und unterstützt mittlerweile über 1.500 Nierenzellkarzinom-Patienten im deutschsprachigen Raum (Deutschland, Österreich, Schweiz).
- Anfang August 2012 wurde Das Lebenshaus e.V. von der DKG, DGHO und DGU in die „Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom“ (IAG-N) zur S3 Leitlinien-Entwicklung eingeladen, Das Lebenshaus e.V. ist aktiv in verschiedenen Arbeitsgruppen eingebunden.

Aus Patientensicht nimmt Das Lebenshaus e.V. zuerst Stellung zu folgendem Punkt, dass das IQWiG die Endpunkte PFS und ORR nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen hat (S. 66), da diese aus Sicht des IQWiG nicht patientenrelevant seien (S. 18).

Dieser Einschätzung des IQWiGs möchten wir aus Patientensicht widersprechen! Insbesondere hat ein langes progressionsfreies Überleben eine hohe Relevanz für die Patienten.

GIST
SARKOME
NIERENKREBS

info@lebenshauspost.org
www.daslebenshaus.org

Das Lebenshaus e.V.
Patientenorganisation
Bereich GIST/Sarkome
Untergasse 36
61200 Wölfersheim
Fon: 0700-4884-0700

Das Lebenshaus e.V.
Patientenorganisation
Bereich Nierenkrebs
Postfach 45 01 25
12171 Berlin
Fon: 0700-5885-0700
Fax: 030-77327823

Vorstand: K. Pilgermann * C. Jäger-Freysoldt * M. Zöphel * S. Seite * S. Gutermuth * G. Kollenbroich
Sitz des Vereins: Das Lebenshaus e.V. – Patientenorganisation – Untergasse 36 – 61200 Wölfersheim
Vereinsregister: Friedberg/Hessen – VR 1152 / Gemeinnütziger Verein
Spendenkonto: Postbank Frankfurt/Main – BLZ: 50010060 Konto: 989518609

Member of:
 



Denn ein progressionsfreies Intervall bedeutet für die Patienten konkret:

- Einen längeren Zeitraum ohne Fortschreiten der Erkrankung: das bedeutet ohne, dass Metastasen Beschwerden verursachen, denn je nach Lokalität der Metastasen können sich Beschwerden äußern:
 - Lungenmetastasen: Atemnot (Dyspnoe), Hustenanfälle, Aushusten von blutigem Sekret oder Fieber
 - Lebermetastasen: Frühsymptome wie Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß oder Übelkeit sind sehr unspezifisch. Später können Lebermetastasen Druckschmerzen im rechten oder mittleren Oberbauch verursachen, zu Gelbsucht oder auch Magen-Darm-Beschwerden führen.
 - Knochenmetastasen: Knochenmetastasen können zu erheblichen Beschwerden und Schmerzen führen. Durch die angegriffene Knochensubstanz kann es, auch bei geringer Krafteinwirkung, zu Brüchen kommen. Insbesondere bei Befall der Wirbelsäule besteht die Gefahr von Nervenquetschungen, die zu Empfindungsstörungen und im schlimmsten Fall zu Lähmungserscheinungen führen können.
 - Hirnmetastasen: ca. die Hälfte der Betroffenen klagt über Kopfschmerzen als Symptom. Weitere Anzeichen für Hirnmetastasen können so genannte Hirndruckzeichen sein, die sich in Form von Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen äußern. Darüber hinaus können neurologische Herdsymptome auftreten – sie äußern sich als Lähmungserscheinungen, Sprachverlust, Störungen des Gleichgewichts und der Bewegungskoordination oder Schädigungen des Hirnstamms, die mit Ausfällen von Motorik oder Sensorik einher gehen. Epileptische Anfälle und ein so genanntes Psychosyndrom (z.B. Orientierungslosigkeit, Verwirrung, Stimmungsänderungen, Unruhe, Herzrasen, Schwitzen, Demenz etc.).
 - Pankreasmetastasen: hier gibt es unspezifische Frühsymptome wie Gewichtsverlust, jedoch auch Schmerzen im Oberbauch, Gelbsucht oder auch Bauchspeicheldrüsenentzündungen (Pancreatitis)
- Lebensqualität:
 - Möglichkeit des Lebens eines "normalen" Alltags (Heim, Arbeit, soziales Umfeld),
 - Weniger „Alltagsunterbrechungen“ durch Klinikaufenthalte, vermehrte Arztbesuche, Umstellung auf eine neue Therapie / neue Nebenwirkungen,
 - Weniger psychische Belastung (Angst, Depressionen).

Ein kürzeres progressionsfreies Intervall bringt den Patienten gefühlt und tatsächlich mit seinem Ableben in Verbindung, da der Patient weiß, dass er nur eine begrenzte Anzahl an Therapieoptionen hat. Die Ängste diesbezüglich erleben wir in unserer täglichen Arbeit als eine der größten Belastungen für die betroffenen Patienten. Des Weiteren bedeutet eine Progression für den Patienten immer eine Umstellung auf eine neue medikamentöse Therapie.

Unsere Patienten möchten so lange wie möglich auf einer Therapie verbleiben, die wirkt und bei der sie wissen, welche Nebenwirkungen auftreten können und wie sie mit diesen Nebenwirkungen umgehen können.



Die Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom ist von vorneherein KEINE heilende (kurative) Therapie sondern eine palliative Therapie, die das Ziel hat dem Patienten seine verbleibende Lebenszeit so lebenswert (beschwerdefrei / symptomfrei) wie möglich zu gestalten.

Deshalb ist eine Therapie mit einem möglichst langem PFS für die Patienten von sehr hoher Relevanz und wünschenswert!

Insbesondere möchte ich diesbezüglich auf einen Punkt des IQWiG Berichtes auf der Seite 65 eingehen:

„Im Rahmen der Dossierbewertung wurde überprüft, ob für die Endpunkte PFS und ORR eine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde. Dies wäre der Fall, wenn die Endpunkte beispielsweise über die von Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst würden.“

Aus Patientensicht halten wir diese Forderung des IQWiG für INAKZEPTABEL und ETHISCH NICHT vertretbar.

Denn das würde bedeuten, dass ein Patient erst die Folgen eines Progresses spüren muss, damit der Progress – auch aus Sicht des IQWiGs – eine Relevanz für den Patienten hat. Ferner widerspricht dieses dem Grundgedanken einer palliativen Therapie. Aus diesem Grunde ist es beim metastasierten Nierenzellkarzinom wissenschaftlicher Standard, bildgebende Verfahren zur Beurteilung des Therapieverlaufes einzusetzen.

Vor diesem Hintergrund hält Das Lebenshaus das PFS für einen sehr wichtigen patientenrelevanten Endpunkt, der unbedingt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden muss.

Des Weiteren bittet Das Lebenshaus e.V. um Ergänzung der Seite 86 „Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen“.

In diesem Abschnitt sollte ergänzt werden, dass Das Lebenshaus e.V. ein Dokument beim IQWiG eingereicht hat, welches auf dem IQWiG Muster-Fragebogen für Patientinnen und Patienten nach §35a basiert, ausführlich die Erkrankung und deren Behandlung aus Sicht der Patienten beschreibt und auch die geforderte Offenlegung der Interessenskonflikte enthält. Dieses Dokument ist nachweislich am 11. Oktober 2012 beim IQWiG eingegangen.

Viele Grüße aus dem Lebenshaus

Berit Eberhardt
Bereichsleiterin Nierenkrebs

Kai Pilgermann
Vorsitzender des
Betroffenen-Vorstandes

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Siehe Ausführungen zum "Progressionsfreien Überleben (PFS)" unter 5.1, S. 51.

5.4 **Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie**

Datum	23. Januar 2013
Stellungnahme zu	Axitinib
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Der Bericht zu Axitinib als Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist die weitere Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA unterschiedliche Medikamente für mit Sunitinib und für mit Zytokinen vorbehandelte Patienten festgelegt. Der IQWiG Bericht kommt zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen für mit Sunitinib vorbehandelte Patienten mangels Daten nicht belegt ist. Für mit Zytokinen vorbehandelte Patienten wird der Zusatznutzen von Axitinib aufgrund eines günstigeren Nebenwirkungsprofils als ‚beträchtlich‘ eingestuft.</p> <p>Die Bewertung weist einige gravierende Fehler auf und ist unausgewogen. Wichtige Aspekte der Nutzenbewertung einer Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wurden nicht berücksichtigt. Unsere Kritikpunkte sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht nicht dem Stand des Wissens und der geübten Praxis. Sorafenib ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie für mit Zytokinen <u>und</u> für mit Sunitinib vorbehandelte Patienten.• Die Wirksamkeit von Axitinib wurde in der Nutzenbewertung nicht ausreichend berücksichtigt. Es wurde versäumt, das progressionsfreie Überleben als relevanten Endpunkt zu bewerten.• Die Bewertung der unerwünschten Ereignisse ist differenziert und sorgfältig. Sie untersucht aber auch sehr seltene und für die untersuchten Medikamente untypische Nebenwirkungen. Dafür fehlt die Rationale.	<p>Ausführungen zu diesen zusammenfassenden Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Ausführungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme (S. 142 ff.)</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> Die Analyse von kleinen Subgruppen ist nicht zielführend. 	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Nierenzellkarzinom (früher Hypernephrom) macht etwa 85% der malignen Nierentumore aus. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2012 auf 15.000 geschätzt [1]. Männer sind etwa 1,5 mal häufiger als Frauen betroffen. Die Inzidenz stieg bis Mitte der 90er Jahre an, war danach konstant. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen über 70 Jahren. Die altersstandardisierten Mortalitätsraten sinken in den letzten Jahren. Bis zu 50 % der Nierenzellkarzinome werden zufällig im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Diese asymptomatischen Tumore befinden sich tendenziell in einem früheren Stadium [2].</p> <p>Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist meistens palliativ. Konventionelle Zytostatika haben nur eine geringe Wirksamkeit. Standard bis 2006 war die Immuntherapie mit Interferon alpha oder Interleukin-2. Allerdings ist auch die Wirksamkeit der Immuntherapie nicht hoch, dazu mit erheblichen Nebenwirkungen belastet.</p> <p>Diese schwierige Behandlungssituation änderte sich grundlegend in den Jahren 2006 und 2007, als die Wirksamkeit der Kinase-Inhibitoren Sunitinib und Sorafenib, des mTOR-Inhibitors Temsirolimus und des selektiven Angiogenese-Inhibitors Bevacizumab in großen Phase III Studien gezeigt wurde.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Der Krankheitsverlauf von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom hat sich in den letzten Jahren dramatisch gewandelt. Nach den oben genannten neuen Substanzen wurden</p>	<p>Zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Versagen vorangegangener Therapie sind folgende Wirkstoffe zugelass-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
<p>inzwischen mit Everolimus, Pazopanib und Axitinib drei weitere Wirkstoffe für diese Indikation zugelassen.</p> <p>Bei einer Mehrzahl von Patienten kommen heute im Krankheitsverlauf mehrere Substanzen mit unterschiedlichen Wirkprofilen als Sequenztherapie zum Einsatz. Die optimale Sequenz ist nicht etabliert. Das liegt vor allem daran, dass die meisten Studien zum direkten Vergleich der neuen Substanzen und zu Therapiesequenzen noch nicht oder gerade erst abgeschlossen sind. Die Frühe Nutzenbewertung von Axitinib fällt in eine Zeit des raschen Wissenszuwachses über die optimale Erstlinien-, Zweitlinien- und konsekutive Therapie.</p> <p>Aktuelle Daten aus Standard-setzenden Studien zur Zweitlinientherapie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom</p> <table border="1" data-bbox="165 1002 1391 1394"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Escudier, 2007</td> <td>Zweitlinie,</td> <td>Placebo</td> <td>Sor</td> <td>903</td> <td>0 vs 2</td> <td>2,8 vs 5,5</td> <td>15,2 vs 17,8</td> </tr> <tr> <td>Escudier, 2009 [3]</td> <td>niedriges und intermediäres Risiko</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>n. s.</td> <td>p < 0,000001</td> <td>n. s.</td> </tr> <tr> <td>Motzer, 2010 [4]</td> <td>Zweit-, Dritt- und spätere Linie,</td> <td>Placebo</td> <td>Eve⁷</td> <td>416</td> <td>0 vs 1,8⁸</td> <td>1,9 vs 4,9</td> <td>14,4 vs 14,8</td> </tr> <tr> <td>Motzer, 2008</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>n. s.</td> <td>p < 0,001</td> <td>n. s.⁹</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)	Escudier, 2007	Zweitlinie,	Placebo	Sor	903	0 vs 2	2,8 vs 5,5	15,2 vs 17,8	Escudier, 2009 [3]	niedriges und intermediäres Risiko				n. s.	p < 0,000001	n. s.	Motzer, 2010 [4]	Zweit-, Dritt- und spätere Linie,	Placebo	Eve ⁷	416	0 vs 1,8 ⁸	1,9 vs 4,9	14,4 vs 14,8	Motzer, 2008					n. s.	p < 0,001	n. s. ⁹	<p>sen: 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.</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinien-recherche 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</p>
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)																																		
Escudier, 2007	Zweitlinie,	Placebo	Sor	903	0 vs 2	2,8 vs 5,5	15,2 vs 17,8																																		
Escudier, 2009 [3]	niedriges und intermediäres Risiko				n. s.	p < 0,000001	n. s.																																		
Motzer, 2010 [4]	Zweit-, Dritt- und spätere Linie,	Placebo	Eve ⁷	416	0 vs 1,8 ⁸	1,9 vs 4,9	14,4 vs 14,8																																		
Motzer, 2008					n. s.	p < 0,001	n. s. ⁹																																		

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	klarzellig nach Sun oder Bev/IFN oder Tem oder Zytokinen							
Sternberg, 2010 [5]	Erst- und Zweitlinie, klarzellig	Placebo	Paz ⁷	435	3 vs 30 ⁸ p < 0,001	4,2 vs 9,2 p < 0,0001		
Rini, 2011 [6]	Zweitlinie, klarzellig nach Sun oder Bev/IFN oder Tem oder Zytokinen	Sor	Ax ⁷	723	9 vs 19 ⁸ p = 0,0001	4,7 vs 6,7 p < 0,0001	19,2 vs 20,1 n. s.	
Hutson, 2012 [7]	Zweitlinie, nach Sunitinib	Sor	Tem	512		3,9 vs 4,3 n. s.	16,6 vs 12,3 1,31 ¹⁰ p = 0,0144	

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet, PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; ⁷ Therapie: Ax – Axitinib, Eve –Everolimus, Paz – Pazopanib, Sor – Sorafenib, Tem - Temozolomid; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; ⁹ n.s. – nicht signifikant; ¹⁰ Hazard Ratio für Kontrolle;

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 vor¹³. 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 gefordert¹⁴. Everolimus gilt als Therapiestandard nach Versagen von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, Sorafenib nach Zytokin-Versagen^{2,15,16}.

Der G-BA hat entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes von Axitinib eine Unter-

¹³ 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

¹⁴ European public assessment report –Votrient (Pazopanib), MA/445271/2012

¹⁵ Di Lorenzo et al, Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era. Eur Urol 2009; 56 (6): 959-71.

¹⁶ Ljungberg et al/ European Association of urology (EAU): Guidelines on renal cell carcinoma. 2010

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die aktuelle Leitlinie der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie trägt diesem Wissensstand Rechnung, indem sie für die Zweitlinientherapie mehrere, zum aktuellen Zeitpunkt als gleichwertig anzusehende Optionen empfiehlt, siehe Abbildung 1 [2].</p> <p>Abbildung 1: Algorithmus für die Zweitlinientherapie</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 100px; margin: 0 auto;">nach Zytoki-</div> <p>in alphabetischer Reihenfolge:</p> <div style="background-color: yellow; padding: 5px; width: 100px; margin: 5px auto;">Axitinib</div> <p>o-</p> <div style="background-color: yellow; padding: 5px; width: 100px; margin: 5px auto;">Pazopanib</div> <p>o-</p> <div style="background-color: yellow; padding: 5px; width: 100px; margin: 5px auto;">Sorafenib</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 100px; margin: 0 auto;">nach VEGFR</div> <p>in alphabetischer Reihenfolge:</p> <div style="background-color: yellow; padding: 5px; width: 100px; margin: 5px auto;">Axitinib</div> <p>o-</p> <div style="background-color: yellow; padding: 5px; width: 100px; margin: 5px auto;">Everolimus</div> <p>o-</p> <div style="background-color: yellow; padding: 5px; width: 100px; margin: 5px auto;">Sorafenib</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 100px; margin: 0 auto;">nach Temsir- rolimus</div> <div style="background-color: yellow; padding: 5px; width: 100px; margin: 5px auto;">TKI?</div> </div> </div>	<p>teilung 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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: 4. Dossier und Bewertung von Axitinib</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Axitinib beruht auf einer einzigen, randomisierten Studie (AXIS) [6].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Mindestens eine weitere, unabhängig durchgeführte Studie ist wünschenswert.</p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet.</p> <p>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 Er-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>eignissen¹⁷ (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 (Befristung des Beschlusses, s.S. 10 -11, Tragende Gründe – Abschnitt Befristung).</p> <p>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</p>

¹⁷ CHMP assessment report Inlyta – EMA/CHMP/453325/2012, Seite 70

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Darüber hinaus wurde Axitinib nur bei Patienten mit klarzelligem</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie untersucht. Gemäß Fachinformation von Inlyta[®] (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.</p> <p>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 Ereignissen¹⁸ (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</p>

¹⁸ CHMP assessment report Inlyta – EMA/CHMP/453325/2012, Seite 70

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 Gesamtpopulation¹⁹ scheint z.B. hinsichtlich venöser thrombotischer Ereignisse ein größerer Schaden von Axitinib (4,2% vs. < 0,6%) gegenüber Sorafenib vorzuliegen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

¹⁹ CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH - APPLICATION NUMBER: 202324Orig1s000 - MEDICAL VIEW(S), http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202324Orig1s000MedR.pdf

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, den Zusatznutzen von Axitinib für zwei getrennte Subgruppen zu bewerten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten nach Vorbehandlung mit Zytokinen: Vergleich mit Sorafenib 2. Patienten nach Vorbehandlung mit Sunitinib: Vergleich mit Everolimus <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Diese Festlegungen entsprechen nach unserer Einschätzung nicht dem Stand des Wissens und nicht der geübten Praxis. Für beide Subgruppen ist Sorafenib eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies gilt insbesondere, nachdem inzwischen in einer zweiten randomisierten Studie die Wirksamkeit von Sorafenib nach Sunitinib-</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p><u>Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:</u></p> <p>Everolimus</p> <p><u>Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:</u></p> <p>Sorafenib</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorthherapie nachgewiesen wurde [7], siehe auch Tabelle 1. In dieser Studie zeigte Sorafenib sogar einen Überlebensvorteil gegenüber der mit dem mTOR-Inhibitor Temsirolimus behandelten Vergleichsgruppe.</p> <p>Sorafenib ist zugelassen für Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung. Es wird aber auch nach Vorbehandlung mit VEGFR-Inhibitoren in Deutschland eingesetzt und erfüllt inhaltlich die Kriterien einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hinzu kommt, dass zum Zeitpunkt der Studieninitiierung der AXIS-Studie Everolimus noch nicht zur Verfügung stand. In der RECORD-1 Studie zum Vergleich von Everolimus vs Placebo waren nur 25% der Patienten in der Zweitlinie. Bei ca. 75% der Patienten wurde Everolimus in der 3.-5. Linie eingesetzt. Damit ist die Datenbasis für Everolimus als zweckmäßiger Vergleichstherapie schmal.</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p> <p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p> <p>Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Ver-</u></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>fO:</u></p> <p>Zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Versagen vorangegangener Therapie sind folgende Wirkstoffe zugelassen:</p> <p>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.</p> <p>Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt eine Nephrektomie in Betracht.</p> <p>Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse/Bewertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>durch eine Leitlinien-recherche 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 vor²⁰. 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 gefordert²¹. Everolimus</p>

²⁰, 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

²¹ European public assessment report –Votrient (Pazopanib), MA/445271/2012

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gilt als Therapiestandard nach Versagen von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, Sorafenib nach Zytokin-Versagen^{2,22,23}.</p> <p>Mehrere Alternativen bestehen nicht.</p> <p>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.</p> <p>Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

²² Di Lorenzo et al, Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era. Eur Urol 2009; 56 (6): 959-71.

²³ Ljungberg et al/ European Association of urology (EAU): Guidelines on renal cell carcinoma. 2010

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: 4. 2. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>Anmerkung: 4. 2. 1. Gesamt-Überlebenszeit</p> <p>Einen besonders hohen Wert für den Nutzen einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit. Das war das entscheidende Kriterium in fünf der bisherigen onkologischen Nutzenbewertungen (Abirateron, Cabazitaxel, Eribulin, Ipilimumab, Vemurafenib).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nicht oder nur sehr eingeschränkt beurteilbar ist die Überlebenszeit bei Patienten, für die nach Behandlung mit der neuen Substanz weitere, wirksame Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Deren Einsatz ist und muss der freien Entscheidung von Arzt und Patienten überlassen sein. Das trifft auf die AXIS-Studie zu. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten <u>nach</u> Krankheitsprogress unter der Zweitlinientherapie betrug 13,4 Monate im Axitinib- bzw. 14,5 Monate im Sorafenib-Arm. Die Wahrscheinlichkeit ist hoch, dass diese Patienten mit weiteren wirksamen Medikamenten in der Dritt- und weiteren Linie behandelt wurden und dass diese Therapie die Gesamt-Überlebenszeit beeinflusst hat.</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte sind insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (§ 35 SGB V).</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: 4. 2. 2. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Bei vielen Studien ist das progressionsfreie Überleben ein geeigneter, Patienten-relevanter Endpunkt. Das IQWiG hat diesen Endpunkt bereits anerkannt und positiv bewertet in der Frühen Nutzenbewertung von Vandetanib (Vorgangsnummer 2012-03-15-D-030, IQWiG Bericht Nr. 134, veröffentlicht am 15. Juni 2012). Auf Seite 18 des IQWiG Berichtes zu Axitinib wird ausgeführt: „Progressionsfreies Überleben (PFS) wird für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da weder die im Dossier postulierte Patientenrelevanz (der PFS wurde in dieser Studie ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben) noch die Validität einer Surrogateigenschaft dargelegt wurde.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Diese Argumentation ist nicht nachvollziehbar. Metastasen manifestieren sich beim Nierenzellkarzinom vor allem in Lunge, Lymphknoten und Leber. Diese Metastasen werden heute weltweit bildgebend nach den RECIST Kriterien erfasst. Das ist – erfreulicherweise - internationaler Standard geworden. Die bildgebende Dokumentation des Krankheitsverlaufs nach definierten Kriterien ist ein Argu-</p>	<p>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 Symptombesogen 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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ment <u>für</u> und nicht gegen die Berücksichtigung in der Nutzenbewertung.</p> <p>Axitinib führte bei in der AXIS Studie zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der progressionsfreier Überlebenszeit um 2,0 Monate (6,7 vs 4,7 Monate; HR 0,655; p<0,0001). Die höhere Wirksamkeit von Axitinib gegenüber Sorafenib zeigt sich auch in der Verdopplung der Remissionsrate (19 vs 9%, p<0,0001).</p> <p>Bei der Zulassung von Axitinib durch die EMA wurde die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als positiver Wirksamkeitsnachweis anerkannt.</p> <p>Dass die progressionsfreie Überlebenszeit ein Patienten-relevanter Endpunkt ist, hätte auch jeder Betroffene den Methodikern sagen können. Leider konstatiert der Bericht, dass das IQWiG auch bei dieser Nutzenbewertung zu den Patienten keinen Zugang für eine Mitwirkung gefunden hat.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: 4. 2. 3. Lebensqualität</p> <p>Wir bedauern, dass die AXIS Studie keine standardisierte Erhebung der Lebensqualität vorsah.</p>	<p>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.</p>
	<p>Anmerkung: 4. 3. Schwere unerwünschte Ereignisse</p> <p>Das IQWiG setzt sich intensiv und differenziert mit den Nebenwirkungen von Sorafenib und Axitinib auseinander. Der Bericht findet beträchtliche Unterschiede in Art und Schwere der unerwünschten Ereignisse zugunsten von Axitinib. Die Mehrzahl der Annahmen und der Schlussfolgerungen sind nachvollziehbar. Unverständlich ist die Selektion von einigen, besonders zu beachtenden, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Als solche wurden definiert (siehe Seite 18ff):</p>	<p>Ein größerer oder geringerer Schaden von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib ist hinsichtlich der Endpunkte Zeit bis zum Erstauftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Therapieabbruch wegen UE 2. Venöse Embolie- und Thromboseereignisse 3. Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse 4. Blutungen 5. Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) 6. Gastrointestinale Perforation <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Punkte 2- 4 und 6 entsprechen weder dem charakteristischen Profil schwerer unerwünschter Ereignisse der beim Nierenzellkarzinom eingesetzten VEGFR- noch dem der mTOR-Inhibitoren, sondern eher dem von Bevacizumab. Es bleibt unklar, ob hier ein Versehen, eine Wissenslücke oder eine nicht näher erläuterte Intention vorliegt.</p> <p>Wir stimmen der Einschätzung des IQWiG zu, dass das signifikant spätere Auftreten schwerer Nebenwirkungen bei Axitinib gegenüber Sorafenib keinen eigenen wesentlichen Zusatznutzen darstellt. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich eher auf die charakteristische Art</p>	<p>Schaden für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ist nicht möglich.</p> <p>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.</p> <p>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%).</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Nebenwirkungen von Sorafenib, z. B. das Hand-Fuß-Syndrom, zurückzuführen und damit beim detaillierten Vergleich der unerwünschten Ereignisse bereits ausreichend gewürdigt.</p> <p>Der IQWiG Bericht bemängelt, dass eine Betrachtung der häufigen schweren unerwünschten Ereignisse nach CTCAE-Graden ≥ 3 nicht möglich war, da eine entsprechende Auswertung für die Zytokin-Population im Dossier nicht enthalten war. In diesem Zusammenhang ist daraufhin zu weisen, dass eine derart undifferenzierte Bewertung auch nur sehr eingeschränkt sinnvoll ist. Entscheidend ist die Differenzierung von unerwünschten Ereignissen nach den Kategorien klinische Relevanz, Behandelbarkeit und Reversibilität.</p>	<p>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.</p> <p>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. S.8, Tragende Gründe - Abschnitt "gesundheitsbezogene Lebensqualität").</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: 4. 4. Nutzenbewertung in Subgruppen</p> <p>Der IQWiG Bericht beschäftigt sich ausführlich mit einem möglicherweise abweichenden Zusatznutzen von Axitinib in Subgruppen der Studienpopulation. Die Methodiker finden heraus, dass die getrennte Berechnung des Hazard Ratio der Gesamt-Überlebenszeit von mit Zytokinen vorbehandelten Patienten auf einen möglicherweise höheren Zusatznutzen bei Frauen als bei Männern hindeutet. Diese Analyse der Subgruppe einer Subgruppe taucht wiederholt im IQWiG Bericht auf, umfasst aber nur 69 Patientinnen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Derartige Subgruppen-Analysen tauchten im letzten Jahr u. a. in dem Berichten zu Cabazitaxel (</> 65 Jahre) auf, wurden u. a. von der DGHO kritisiert - und vom G-BA nicht in die endgültige Bewertung aufgenommen.</p> <p>Uns erscheinen diese Analysen kleiner Subgruppen weder wissenschaftlich fundiert noch sinnvoll.</p>	<p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Niere, 8. Ausgabe 2012; 88 - 91. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Kirchner H et al.: Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/nierenzellkarzinom%20%28hypernephrom%29>
3. Escudier B et al.: Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approached in renal cancer global evaluation trail. J Clin Oncol 27:3312-3318, 2009. PMID: 17215330 und DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5511
4. Motzer RJ et al.: Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. Cancer 116:4256-4265, 2010. DOI: DOI: 10.1002/cncr.25219 und DOI:10.1016/S0140-6736(08)61039-9
5. Sternberg CN et al.: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 28:1061-1068, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764
6. Rini BI et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. Lancet 387:1931-1939, 2011. DOI: DOI:10.1016/S0140-6736(11)61613-9
7. Hutson et al.: Temsirolimus vs sorafenib as second line therapy in metastatic renal cell carcinoma: results from the INTORSECT trial. ESMO LBA22, Ann Oncol 23 (Suppl 9): ix1-ixe30, 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds499

5.5 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	21. Januar 2013
Stellungnahme zu	Axitinib/Inlyta [®]
Stellungnahme von	<i>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG</i> Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zu Abschnitt 2.7.1 – Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Gemäß den Vorschriften des Gemeinsamen Bundesausschusses sind für die Wahl der Vergleichstherapie fünf Kriterien maßgeblich (5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO). Eines der Kriterien ist die Zulassung für das in Frage kommende Indikationsgebiet. Ein weiteres Kriterium ist die Einbeziehung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Bei der Bewertung von Axitinib wurde zur Begründung der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nur auf den Zulassungsstatus abgehoben. Dies greift aus Sicht von GlaxoSmithKline jedoch zu kurz, da laut den Leitlinien der (Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) auch andere Therapien für diese Patientenpopulation in Frage kommen, die zum Teil ebenfalls eine Zulassung für dieses Indikationsgebiet besitzen. Diese wären im Fall der Vorbehandlung mit Zytokinen entweder Pazopanib oder Sunitinib und im Fall der Vorbehandlung mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (was Sunitinib einschließt) entweder Everolimus oder ein anderer Tyrosinkinaseinhibitor.¹ Eine Begründung warum dieses Kriterium bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt wurde, wäre aus unserer Sicht noch nachzureichen.</p> <p>Zudem ist zu bemängeln, dass die Leitlinie der DGHO nicht in die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eingang fand. Falls Leitlinien über die AWMF nicht identifiziert werden können, sollten bei den im Indikationsgebiet maßgeblichen deutschen Fachgesellschaften recherchiert werden. Die Leitlinie der DGHO ist vom April 2012 und so-</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p><u>Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:</u></p> <p>Everolimus</p> <p><u>Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:</u></p> <p>Sorafenib</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit vor der Recherche des G-BA bekannt gewesen.	<p>für das Anwendungsgebiet haben.</p> <p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p> <p>Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>Zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Versagen vorangegangener Therapie sind folgende Wirkstoffe zugelassen:</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt eine Nephrektomie in Betracht.</p> <p>Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse/Bewertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinien-recherche 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 vor²⁴. 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</p>

²⁴, 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

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 gefordert²⁵. Everolimus gilt als Therapiestandard nach Versagen von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, Sorafenib nach Zytokin-Versagen^{2,26,27}.</p> <p>Mehrere Alternativen bestehen nicht.</p> <p>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.</p> <p>Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
<u>Zu Abschnitt 5.4 - Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenver-</u>	Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch

²⁵ European public assessment report –Votrient (Pazopanib), MA/445271/2012

²⁶ Di Lorenzo et al, Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era. Eur Urol 2009; 56 (6): 959-71.

²⁷ Ljungberg et al/ European Association of urology (EAU): Guidelines on renal cell carcinoma. 2010

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>sicherung:</u></p> <p>Das IQWiG berechnet die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung auf Basis medianer Behandlungsdauern. Aus Sicht von GlaxoSmithKline ist jedoch das arithmetische Mittel das korrekte Maß um die Gesamtkosten für die gesetzliche Krankenversicherung abzuschätzen.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Leitlinie für das Nierenzellkarzinom, Stand: April 2012; online abrufbar unter: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/nierenzellkarzinom%20%28hypernephrom%29#b-metastasiertes-nierenzellkarzinom-b> [Zugriff: 18.01.2013]

5.6 Stellungnahme der IAGN

Datum	10.1.2013
Stellungnahme zu	Axitinib
Stellungnahme von	Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinome (IAGN) der Deutschen Krebsgesellschaft (Gemeinsame Arbeitsgruppe der AUO und AIO)

Sprecher der IAGN

Prof. Dr. med. Thomas Steiner
Chefarzt Klinik für Urologie
HELIOS Klinikum Erfurt GmbH
Nordhäuserstr.74 , D-99089 Erfurt
☎ +49 361 781 2201
thomas.steiner@helios-kliniken.de

Prof. Dr. med. Lothar Bergmann
Medizinische Klinik II
Theodor-Stern-Kai 7, D-60590 Frankfurt
☎ +49 - 69-6301-5121
l.bergmann@em.uni-frankfurt.de

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V

Axitinib

IQWiG Bericht Nr. 149, veröffentlicht am 2. Januar 2013

Vorgangsnummer 2012-10-01-D-039

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit Interesse haben wir die Nutzenbewertung von Axitinib in der Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms durch das IQWiG verfolgt. Die Bewertung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen, dazu wurden das Gesamtüberleben, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Häufigkeit von Nebenwirkungen und die Zeit bis zum ersten Auftreten von Nebenwirkungen in die Beurteilung einbezogen. Erstaunlicherweise wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) als primärer Endpunkt der Studie nicht in die Analyse einbezogen.

Als Vertreter der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Nierenzellkarzinome“ (IAG-N) der Deutschen Krebsgesellschaft möchten wir insbesondere auf den Stellenwert des Zusatznutzens des PFS bei onkologischen Patienten hinweisen, was auch unmittelbar Auswirkungen auf die Planung zukünftiger Studien in unserem Bereich hat. Die Diskussion um patientenbezogene Endpunkte ist sicherlich notwendig, um eine einheitliche Bewertung der Studienergebnisse gewährleisten zu können.

Einen besonders hohen Wert für den Nutzen einer neuen medikamentösen Therapie hat insbesondere die Verlängerung der Überlebenszeit (OS). Das war das entscheidende Kriterium in fünf der bisherigen onkologischen Nutzenbewertungen. Allerdings ist der Überlebenszeitbenefit bei Patienten, für die nach Behandlung mit der neuen Substanz weitere, wirksame Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, schwer zu interpretieren. Das trifft auch auf die AXIS-Studie zu, da ein erheblicher Anteil der Patienten mindestens eine (oder weitere) Therapielinien erhalten haben.

Bei vielen Studien ist das PFS ein geeigneter, Patienten-relevanter Endpunkt. Das IQWiG hat diesen Endpunkt bereits anerkannt und positiv bewertet in der Frühen Nutzenbewertung von Vandetanib (Vorgangsnummer 2012-03-15-D-030, IQWiG Bericht Nr. 134, veröffentlicht am 15. Juni 2012). Auf Seite 18 des IQWiG Berichtes zu Axitinib wird ausgeführt: „Progressionsfreies Überleben (PFS) wird für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da weder die im Dossier postulierte Patientenrelevanz (der PFS wurde in dieser Studie ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben) noch die Validität einer Surrogateigenschaft dargelegt wurde.“ Diese Argumentation ist per se nicht nachvollziehbar. Die bildgebende Dokumentation des Krankheitsverlaufs nach definierten Kriterien ist ein Argument für und nicht gegen die Berücksichtigung in der Nutzenbewertung.

Bisher galt der Effektivitätsnachweis einer Substanz mittels eines klinisch relevanten Zugewinns für das PFS als gegeben, auch wenn nicht für alle Tumorentitäten eine Korrelation von PFS und Gesamtüberleben (OS) gezeigt werden konnte (Sargent & Hayes 2008). Große Metaanalysen stützen jedoch die Annahme, dass das PFS ein Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist (Louvret et al. 2001; Tang et al. 2007), und bieten damit ein effizienteres frühes Instrument zur Beurteilung von klinischer Effektivität als das Gesamtüberleben (OS) in

der Onkologie. Darüber hinaus werden häufig auch tumor-assoziierte Symptome mit Verlängerung des PFS verringert bzw. verzögert.

Dass das PFS gerade bei onkologischen Therapiestudien ein akzeptabler Endpunkt ist, geht auch aus der „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ der EMA einher. Zusätzlich sei auch auf das Positionspapier von Bergmann et al. (2007) verwiesen.

Mittlerweile liegen auch für die vergleichsweise jungen zielgerichteten Therapien des Nierenzellkarzinoms Daten an über 10.000 Patienten vor. Auch hier zeigt sich der Zusammenhang von PFS als Surrogatmarker für OS (Delea et al. 2012; Heng et al. 2011). Die Erfassung von PFS ist sicherlich mit einigen Limitationen assoziiert, die bei der Detektion von OS nicht zum Tragen kommen (Hotte et al. 2011). Auch ist nicht jeder PFS-Zugewinn klinisch relevant und bedarf deshalb der weiteren Nutzenbewertung.

Diese Diskussion haben wir in der Nutzenbewertung der AXIS Studie vermisst und bitten Sie dringlich, diese Aspekte zum Stellenwert des PFS in der Beurteilung von onkologischen Studien mit zu berücksichtigen.

Für die IAG-N als gemeinsame Studiengruppe der Arbeitsgemeinschaften Urologische Onkologie (AUO) und Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

i.A. 

Prof. Dr. L. Bergmann, Frankfurt
Prof. Dr. Th. Steiner, Erfurt
PD Dr. Grünwald, Hannover
Prof. Dr. J. Gschwend, München

Literaturverzeichnis

- Bergmann et al, 2007. Progression-free survival as an endpoint in clinical trials of biotherapeutic agents. *Eur J Cancer Suppl.* 5, pp 23-28
- Delea, T.E. et al., 2012. Association between treatment effects on disease progression end points and overall survival in clinical studies of patients with metastatic renal cell carcinoma. *Brit J Cancer*, 107(7), pp.1059–1068.
- Heng, D.Y.C. et al., 2011. Progression-free survival as a predictor of overall survival in metastatic renal cell carcinoma treated with contemporary targeted therapy. *Cancer*, 117(12), pp.2637–2642.
- Hotte, S.J. et al., 2011. Progression-free survival as a clinical trial endpoint in advanced renal cell carcinoma. *Current Oncol (Toronto, Ont)*, 18 Suppl 2, pp.S11–9.
- Louvet, C. et al., 2001. Correlation between progression free survival and response rate in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*, 91(11), pp.2033–2038.
- Sargent, D.J. & Hayes, D.F., 2008. Assessing the measure of a new drug: is survival the only thing that matters? *J Clin Oncol*, 26(12), pp.1922–1923.
- Tang, P.A. et al., 2007. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 25(29), pp.4562–4568.

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)
Siehe Ausführungen zum "Progressionsfreien Überleben (PFS)" unter 5.1, S. 51.

5.7 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 15.01.2013 >>
Stellungnahme zu	<< <i>Axitinib</i> >>
Stellungnahme von	<< <i>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann/ Dr. Gerd Reinecke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ist die Vergleichstherapie ohne Berücksichtigung von klassischer Chemotherapie angemessen gewählt.	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p><u>Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:</u></p> <p>Everolimus</p> <p><u>Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:</u></p> <p>Sorafenib</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann/ Dr. Gerd Reinecke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p> <p>Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>Zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Versagen vorangegangener Therapie sind folgende Wirkstoffe zugelassen:</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann/ Dr. Gerd Reinecke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt eine Nephrektomie in Betracht.</p> <p>Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse/Bewertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinien-recherche 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 vor²⁸. 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</p>

²⁸, 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

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann/ Dr. Gerd Reinecke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hinreichend. Auch die Zulassungsbehörde hat aus diesem Grund eine bedingte Zulassung für Pazopanib erteilt und die Vorlage weiterer Daten gefordert²⁹. Everolimus gilt als Therapiestandard nach Versagen von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, Sorafenib nach Zytokin-Versagen^{2,30,31}.</p> <p>Mehrere Alternativen bestehen nicht.</p> <p>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.</p> <p>Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
I	

²⁹ European public assessment report –Votrient (Pazopanib), MA/445271/2012

³⁰ Di Lorenzo et al, Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era. Eur Urol 2009; 56 (6): 959-71.

³¹ Ljungberg et al/ European Association of urology (EAU): Guidelines on renal cell carcinoma. 2010

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann/ Dr. Gerd Reinecke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme Nutzenbewertung Axitinib

Chemotherapie wird bisher nicht als die bevorzugte therapeutische Option in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mNZK) angesehen. Im Gegensatz dazu zeigt die sogenannte Targeted Therapy mit Thyrosinkinaseinhibitoren (TKI's) ein verlängertes Überleben in der Erstlinientherapie und ein verlängertes progressionsfreies Überleben in der Erstlinien und Zweitlinientherapie.

Van Veldhuizen [1] führte eine Phase II Studie mit der Kombination von Gemcitabin und Capecitabin durch. In dieser Studie wurden u. a. möglich Prädiktoren für das Ansprechen auf eine Chemotherapie untersucht. Diese molekulare Charakterisierung des mNZK repräsentiert einen möglichen zukünftigen attraktiven Weg von einer ‚zielgerichteten Tumorthherapie‘ hin zu einer ‚zielgerichteten Patiententherapie‘. Neuartige Modelle, neben den bekannten Kriterien: Histologie und der Motzer Risikofaktoren, könnten für die Patientenselektion und Vorhersage des Behandlungserfolgs eine beachtenswerte Option sein. Das Konzept der zirkulierenden Tumorzellen könnte eine neue und interessante Möglichkeit bieten, um prognostische und prädiktive biologische Parameter zu bestimmen.

Gazzaniga et al [2]. berichten über einen Zusammenhang zwischen der Expression von ‚ multi-drug‘ resistenten Proteinen bei zirkulierenden Tumorzellen verschiedener epithelialer Tumore und dem Ansprechen auf eine Therapie. Statisch signifikante negative wie positive prädiktive Biomarkern konnten identifiziert werden. Diese sind unabhängig von der Tumorart und dem Stadium der Erkrankung und eröffnen damit ein neues Werkzeug in der Selektion der passenden Therapie für Krebspatienten.

Wir glauben, dass durch die Bestimmung des individuellen molekularen Chemosensitivitätsprofils wichtige Zusatzinformationen für die therapeutische Behandlung des mRCC gewonnen werden könnten.

Unabhängig von dieser Hypothese ist das mNZK mit der Zulassung der Multikinase-inhibitoren durch die Hemmung der Angiogenese auf unterschiedlichen Ebenen des Regulationsmechanismus ein therapeutischer Fortschritt erzielt worden. Durch eine bessere Patientenselektion eröffnet sich größere Therapieoptionen in den Behandlungslinien des mNZK, in denen eine Chemotherapie eine neue ‚targeted therapie‘ massgeschneidert für den Patienten sein kann.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] van Veldhuizen, PJ, Hussey M, Lara PN, Mack PC, Gandour-Edwards R, Clark JI, Lange MK, Crawford DE : A phase ii study of gemcitabine and capecitabine in patients with advanced renal cell cancer: Southwest Oncology Group Study
Am J Clin Oncol, 2009, 453-9

[2] Gazzaniga P, Naso G, Gradilone A, Cortesi E, Gandini O, Gianni W, Fabbri MA, Vincenzi B, di Silverio F, Frati L, Aglianò AM, Cristofanilli M., : Chemosensitivity profile assay of circulating cancer cells: prognostic and predictive value in epithelial tumors
Int J Cancer. 2010 May 15; 126(10):2437-47.

5.8 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2013
Stellungnahme zu	Axitinib/Inlyta [®]
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einführung</p> <p>Am 2. Januar 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Axitinib (Inlyta®) von Pfizer GmbH bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom im Vergleich zu Sorafenib nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin sowie im Vergleich zu Everolimus nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib veröffentlicht. Hierbei kommt das IQWiG in seiner Gesamtschau zum Ergebnis, dass für Axitinib im Vergleich zu Sorafenib nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vorliegt. Für die Teilpopulation der mit Sunitinib vorbehandelten Patienten lagen keine bewertbaren Daten vor und somit gilt hier der Zusatznutzen nach Auffassung des IQWiG als nicht belegt.</p> <p>Es lag zum direkten Vergleich von Axitinib mit Sorafenib eine parallel durchgeführte randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie vor (AXIS-Studie), in welcher erwachsene Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie (u. a. Zytokin, Sunitinib) eingeschlossen wurden. Für die zweite Teilpopulation im Vergleich zu Everolimus lagen keine Daten vor, da der geplante indirekte Vergleich nicht durchgeführt werden konnte, weil für den Brückenkompator Sorafenib keine Studie vorlag, in der Patienten mit</p>	<p>Ausführungen zu diesen zusammenfassenden Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Ausführungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme (S. 191 ff.)</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sunitinib vorbehandelt waren.</p> <p>Für den Vergleich mit Sorafenib zeigten sich aus der AXIS-Studie keine signifikanten Unterschiede für die Endpunkte Mortalität, Morbidität (Symptomatik gemessen mit dem Instrument Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Scale; FKSI-DRS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit dem FKSI-15 und dem EQ-5D, wobei für letzteren keine gesonderten Zytokin-Populationsdaten geliefert wurden). Bei den Nebenwirkungen [gemessen als: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UEs), Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), eines schwerwiegenden UEs (SUE) oder eines Therapieabbruchs wegen eines UEs] zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bei einzelnen, mit einer über 20% auftretenden Häufigkeit, unerwünschten Ereignissen wie Alopezie, Ausschlag und Hand-Fuß-Syndrom zugunsten von Axitinib. Für Dysphonie, Fatigue und Übelkeit ergab sich hingegen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der ZVT Sorafenib. Da es sich um Ergebnisse handelt, die sich hinsichtlich ihrer Häufigkeit auf die gesamte Kontrollgruppe und nicht spezifisch auf die nur mit Zytokinen vorbehandelten Patienten bezogen, leitet das IQWiG unter Einbeziehung des aufgrund der unterschiedlichen Behandlungszeit zwischen den Gruppen endpunktbezogenen hohen Verzerrungspotenzials einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab, den es wegen der nach Auffassung des IQWiG verbleibenden Unsicherheit über den Schweregrad der beschriebenen Ereignisse sowie der unklaren Identifikation der häufigsten unerwünsch-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten Ereignisse in der bewertungsrelevanten Zytokin-Population zu einem Anhaltspunkt herabgestuft.</p> <p>Das IQWiG stuft in seiner Gesamtschau den Zusatznutzen von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib für die Zytokin-Teilpopulation von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen herab, indem es die Aussagekraft der Studienergebnisse (AXIS-Studie) hinsichtlich der betrachteten Teilpopulation relativiert. Dies geschieht, weil die häufigsten Nebenwirkungen bezogen auf die Gesamtstudienpopulation berichtet werden, ohne auf die entsprechenden Schätzer für die spezifische Teilpopulation einzugehen und ohne die Schwereausprägung wiederum für diese Teilpopulation anzugeben. Es zeigt sich hier, welche Auswirkungen die Betrachtung in Teilpopulationen hat, die zumindest zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit führen kann, weil Aspekte der Unsicherheit der Übertragbarkeit auf die jeweils relevanten Teilpopulationen dann auf Teilpopulationen herunter gebrochen werden.</p> <p>Im Weiteren wird auf einzelne Aspekte detailliert eingegangen</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Prof. Ingo Schmidt-Wolf, Centrum für integrierte Onkologie (CIO), Bonn) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieses externen Experten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) und andere Stellungnahmeberechtigte dazu Stellung nehmen können. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	
<p>2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Der pU weicht nach Auffassung des IQWiG von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, indem er über die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie hinausgehend Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib sowie von vorangegangener Therapie nach Sunitinib oder einem Zytokin festlegt. Diese Vorbehandlungen liegen aber nicht im zugelassenen Anwendungsgebiet von Sorafenib erklärt das IQWiG und folgt nach eigener Aussage für die Bewertung des Zusatznutzens der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Nach Auffassung des vfa stellt sich hier die Frage, ob auch aus nicht primär relevanten Fragestellungen weitere Evidenz hergeleitet werden kann und somit ob dem Prinzip der best available evidence folgend ob</p>	<p>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.</p> <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewer-</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht Daten zu den anderen Komparatoren zumindest kurz beschrieben oder kommentiert werden sollten, auch wenn sie nicht direkt in die Bewertung einfließen.</p>	<p>tung.</p>
<p>2.3.1 Eingeschlossene Studien in Kombination mit 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1) und 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und –analyse sowie 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen und 2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass ein indirekter Vergleich geplant war, aber nicht durchgeführt werden konnte, weil für den Brückenkomparator Sorafenib keine Studie vorlag, in der Patienten mit Sunitinib vorbehandelt waren. Nach Überprüfung der Methodik waren Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen des pU nicht heranziehbar. Daher beziehen sich die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse ausschließlich auf die Zytokin-Population.</p> <p>Der vfa ist der Auffassung, dass bei Nichtdurchführbarkeit von indirekten Vergleichen zu den vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) direkte Vergleiche zu den Zulassungskomparatoren aus den entsprechenden Studien ausreichen müssten bzw. nicht der pU dafür, dass keine Studien zu Brückenkomparatoren vorliegen, Teile der Zielpopulation aufgeben muss, weil dann kein Zusatznutzen attestiert wird. Auch hier gilt, dass</p>	<p>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 dar³². 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.</p> <p>Somit lagen für die mit Sunitinib-vorbehandelten Patienten keine bewertbaren Daten für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen</p>

³² Glenny et al., Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): iii-x,1-148

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das etablierte Prinzip der evidenzbasierten Medizin hinsichtlich der Verwertung der best available evidence nicht aufgegeben werden sollte. Adjustierte indirekte Vergleiche sollen genau in den Situationen eingesetzt werden, in welchen keine direkten Vergleiche zu einer ZVT vorliegen. Wenn aus gegebener Studienlage aber solche indirekten Vergleiche nicht durchführbar sind, macht der Verweis auf diese als ultima ratio Option keinen Sinn. Die Auswahl der ZVT darf also nach Auffassung des vfa nicht dazu führen, dass (frühe) Nutzenbewertungen nicht mehr implementierbar und damit zu Lasten des pU ad absurdum geführt werden. Eine alternative ZVT sollte in solchen Konstellationen in Erwägung gezogen werden, vornehmlich diejenige, die auch in der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels zur Anwendung kam.</p> <p>Das IQWiG merkt weiter an, dass den Angaben des pU gefolgt wird, dass kein valider adjustierter indirekter Vergleich von Axitinib mit Everolimus für die Sunitinib-Population möglich ist. Dieser Erkenntnis des IQWiG folgt auch der vfa. Aber das IQWiG fährt fort, dass gleichzeitig der vom pU in Abschnitt 4.3.2.3 in Modul 4 als weitere Untersuchungen durchgeführten Methodik zu einem simulierten Therapievergleich nicht gefolgt wird. Beides hat nach Auffassung des IQWiG zur Folge, dass Studien, die mit dem Ziel der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs bzw. für die Durchführung weiterer Untersuchungen identifiziert wurden ausgeschlossen wurden. Dies betraf die vom pU für den indirekten Vergleich und die weiteren Untersuchungen eingeschlossenen Studien TARGET und RECORD-1. Nach Auffassung des vfa</p>	Vergleichstherapie vor.

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist die Erwägung der Durchführung eines simulierten Therapievergleichs bei Nichtdurchführbarkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs methodisch zumindest eine zu diskutierende Ausweichalternative, die nicht ohne Weiteres abgelehnt werden sollte. Eine tiefergehende methodische Auseinandersetzung mit und die Bewertung von simulierten Therapievergleichen würde die Diskussion um die Entwicklung und Anwendung methodischer Alternativen vorantreiben. Die Auffassung des IQWiG, dass die Festlegung des G-BA im Gegensatz zur Festlegung des pU im Dossier in Übereinstimmung mit der deutschen Zulassung von Everolimus und Sorafenib ist und somit der Begründung des pU, weitere Patientenpopulationen und Vergleichstherapien auf Basis des Zulassungsverfahrens und der in der Zulassungsstudie gewählten Vergleiche zu definieren für die vorliegende Nutzenbewertung nicht gefolgt wird ist nach Auffassung des vfa nicht nachvollziehbar und für den weiter oben skizzierten Bedarf der Verfügbarkeit von methodischen Alternativen in exakt solchen Konstellationen, wo adjustierte indirekte Vergleiche aus der vorhandenen Studienlage nicht implementierbar werden, als eine mögliche Alternative in Erwägung zu ziehen. Der Grund hierfür ist laut IQWiG, dass die ZVT gemäß gesetzlich definierten Kriterien festgelegt wird. Sie ergibt sich daher nicht zwingend aus den in Studien verwendeten Komparatoren. Auch ist die Begründung für die Abweichung des pU nicht nachvollziehbar, dass keine geeigneten Studien für einen validen adjustierten indirekten Vergleich vorliegen, um eine nach gesetzlichen Kriterien festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie abzulehnen. Folgt man allerdings dieser Argumentation des IQWiG, läuft man Gefahr die Studienpraxis im</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rahmen der Zulassung von Arzneimittel vollends zu ignorieren und die dazugehörige Chronologie (erst Zulassung, dann frühe Nutzenbewertung) sowie den internationalen Kontext (europäische Zulassungen) nicht wahrnehmen zu wollen. Da im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in den meisten Fällen nur Zulassungsstudien vorliegen, ist ein Primat der deutschen Sozialgesetzgebung samt der in der VerfO des G-BA enthaltenen Kriterien zur ZVT zu diesem Zeitpunkt nicht zielführend. Die Zulassung kann sich aus rein pragmatischen Gründen nicht nationalen Erstattungsregularien beugen, da sie ein anders Ziel verfolgt und einen breiteren Kontext bedient (europäische Zulassung). Aus diesem Grunde ist der vfa der Auffassung, dass durchaus in diesen Fällen, eine Bezugnahme auf die Zulassungskomparatoren als ZVT einen gangbaren und pragmatischen Weg darstellt. Rein formale Gründe sollten nicht Aussagen zum Zusatznutzen im Vergleich zu alternativen, aus der Zulassung stammenden ZVT, die für die betroffenen Patientengruppen von höchster Relevanz sein können, verhindern und somit den vorhandenen Zusatznutzen neuer Arzneimittel wegen angeblich fehlender Evidenz relativieren bzw. marginalisieren.</p>	
<p>3 Kosten der Therapie</p> <p>Das IQWiG merkt an: „Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel, allerdings können in den ersten Jahren der Anwendung bereits prävalente Patienten die Schätzung der GKV-Zielpopulation deutlich vergrößern. Die Zuverlässigkeit der Abschätzung des Anteils der Patienten mit Sunitinib- bzw. Zytokin-Vorbehandlung kann aufgrund feh-</p>	<p>Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.</p> <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lender aktueller Vergleichsdaten nicht beurteilt werden“. Dieser Auffassung schließt sich der vfa an, kann aber daraus keine Konsequenz für das eingereichte Dossier erkennen, da nicht der pU für die entsprechend schlechte Datenlage zur Verantwortung zu ziehen ist und die Bringschuld eher bei potenziellen Datenhaltern, wie u. a. der GKV in diesen Zusammenhang zu sehen ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Axitinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Februar 2013
von 11.39 Uhr bis 12.41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Deutschland GmbH:**

Herr Leverkus
Herr Dr. Eichhorn
Herr Dr. Kalanovic
Frau Dr. Müller

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Strauss
Frau Rott

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Mair
Herr Westermayer

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Dabisch (nicht anwesend)
Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 11.39 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, darf ich Sie bitten, Platz zu nehmen? Zunächst einmal Entschuldigung für meine angegriffene Stimme. Es ist keine Nachwirkung vom Karneval, sondern die Folge eines grippalen Infektes, der mir voll auf die Stimme geschlagen ist. Ich werde deshalb versuchen, mich einigermaßen zurückzuhalten.

Ich begrüße Sie ganz herzlich zur mündlichen Anhörung im Rahmen eines Verfahrens der frühen Nutzenbewertung. Wir haben es mit dem Wirkstoff Axitinib zu tun. Zugrunde liegt eine Dossierbewertung des IQWiG vom 21. Dezember 2012, eine Dossierbewertung, die ein differenziertes Ergebnis in Vorschlag bringt. Zum einen sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Zytokin-Population versus die zweckmäßige Vergleichstherapie. Auf der anderen Seite sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an bei der Sunitinib-Population versus die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren sind acht Stellungnahmen abgegeben worden: von Pfizer Deutschland, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, von Das Lebenshaus e. V., einer Patientenorganisation im Bereich Nierenkrebs, von Bayer Vital, von medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, von GlaxoSmithKline, von der interdisziplinären Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir haben heute im Rahmen der Anhörung als Gäste Herrn Leverkus, Herrn Eichhorn, Herrn Kalanovic und Frau Müller von Pfizer, Herrn Strauss und Frau Rott von Bayer Vital, Herrn Mair und Herrn Westermayer von GlaxoSmithKline, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO und Herrn Dintsios vom vfa; Frau Dabisch vom vfa hat sich krankgemeldet.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir wollen nicht, dass in der heutigen mündlichen Erörterung die ganzen schriftlichen Stellungnahmen vorgelesen werden. Sie können voraussetzen, dass die Mitglieder des Unterausschusses diese Stellungnahmen einschließlich der zugrundeliegenden Dossierbewertung des IQWiG gelesen haben. Heute kommt es uns darauf an, wesentliche Punkte, die aus Ihrer Sicht streitig und problematisch sind, noch einmal zu erörtern und vielleicht auch den einen oder anderen Aspekt, der sich seit Abgabe der schriftlichen Stellungnahmen möglicherweise noch ergeben hat, noch in die Diskussion einzubringen.

Es wird ein Wortprotokoll über diese mündliche Anhörung geführt. Ich möchte Sie deshalb bitten, bevor Sie das Wort ergreifen, jeweils Ihren Namen zu nennen, damit die Stenografen das entsprechend fixieren können.

Ich frage jetzt in Richtung der pharmazeutischen Unternehmer und des vfa: Wer möchte mit einer kurzen Stellungnahme aus seiner Sicht beginnen? – Herr Eichhorn, bitte schön.

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland): Sehr geehrter Herr Hecken! Mein sehr geehrten Damen und Herren! Zu unserem Eingangsstatement: Das fortgeschrittene bzw. metastasierte Nierenzellkarzinom hat trotz des medizinischen Fortschritts der vergangenen Jahre leider immer noch eine sehr schlechte Prognose mit einer Überlebensrate, die immer noch meist unter 10 Prozent liegt.

Insbesondere seit Einführung zielgerichteter Therapien bei metastasierten Nierenzellkarzinomen – dies sind vor allem sogenannte VEGF-Inhibitoren bzw. mTOR-Inhibitoren – hat sich das Gesamtüberleben der Patienten mit dieser Erkrankung in den letzten Jahren deutlich verlängert. Die bisherigen Fortschritte konnten überwiegend durch Einsatz neuer Arzneimittel in der ersten Therapielinie erzielt werden. Durch die Entwicklung von neuen Arzneimitteln in der zweiten Therapielinie, zum Beispiel Axitinib, um das es in der heutigen Anhörung geht, eröffnen sich neue evidenzbasierte sequenzielle Therapieoptionen beim metastasierten Nierenzellkarzinom, um den Verlauf für betroffene Patienten weiter zu verbessern.

Wir sind der festen Überzeugung – dies wurde umfassend begründet –, dass Axitinib in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms gegenüber bisherigen Therapiestandards wie den zweckmäßigen Vergleichstherapien Sorafenib und Everolimus einen patientenrelevanten Zusatznutzen hat. Wir haben uns gefreut, dass das IQWiG unsere Einschätzung hinsichtlich der Subpopulation der mit einem Zytokin vortherapierten Patienten teilt und auf der Basis eines besseren Nebenwirkungsprofils von Axitinib vs. zweckmäßiger Vergleichstherapie Sorafenib in dieser Subpopulation einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert. Das IQWiG hat bei der Bewertung der Verträglichkeit unter anderem die von uns vorgeschlagenen Time-to-Event-Analysen akzeptiert, die den Vorteil der besseren Verträglichkeit von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib untermauern. In unserer Stellungnahme zur IQWiG-Nutzenbewertung haben wir die vom IQWiG geforderten Daten zu schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen vorgelegt, die den Zusatznutzen von Axitinib in der Bewertungskategorie „Verträglichkeit“ weiter stärken.

Wir sind darüber hinaus überzeugt, dass neben der besseren Verträglichkeit von Axitinib insbesondere ein Zusatznutzen hinsichtlich einer überlegenen Symptomkontrolle sowohl in der mit Zytokin als auch in der mit Sunitinib vortherapierten Patientengruppe besteht. In diesem Zusammenhang möchte Pfizer besonders hervorheben, dass wir das progressionsfreie Überleben, das heißt die Zeit, in der Tumor oder Metastasen nicht fortschreiten, im Gegensatz zum IQWiG als patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie „Morbidity“ ansehen. Es sei hier explizit noch einmal hervorgehoben, dass PFS der primäre Studienendpunkt der Zulassungsstudie Axitinib vs. Sorafenib war. PFS war im Übrigen auch der primäre Endpunkt für die Zulassungsstudien beider zweckmäßigen Vergleichstherapien, nämlich für Everolimus und auch für Sorafenib.

In unserer Stellungnahme haben wir erneut dargelegt, warum PFS bzw. eine PFS-Verlängerung bei Nierenzellkarzinom ein geeigneter Endpunkt für einen unmittelbaren Nachweis eines Patientennutzens ist. Zum einen ergibt sich dies aus der unmittelbaren Patientenrelevanz des Endpunktes, zum Beispiel hinsichtlich der Verzögerung einer Symptomatik oder der Vermeidung von Komplikationen. Ich möchte in diesem Zusammenhang die Wirbelkörpermetastase als Beispiel nennen. Es ist wichtig, dass röntgenologisch festgestellt wird, wann ein Progress besteht, und man kann dem Patienten schlichtweg nicht zumuten, zu warten, bis es zu Komplikationen, zum Beispiel Schmerzen oder schlimmstenfalls einer Wirbelkörperfraktur, kommt. Aus diesem Beispiel, aber auch aus unseren Erläuterungen lässt sich ableiten, dass PFS nicht nur eine unstrittige klinische Relevanz hat, sondern auch einen entsprechenden Patientennutzen abbildet.

Diesen unmittelbaren Patientennutzen einer Verlängerung des PFS per se erkennt die europäische Zulassungsbehörde EMA in ihrer am 13. Dezember 2012 veröffentlichten *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man* unmittelbar an. Dort heißt es: PFS or DFS

are in most cases as such considered relevant measures of patients benefit, but the magnitude of the treatment effect should be sufficiently large to outbalance toxicity and tolerability problems.

Genau das geschah für Axitinib im entsprechenden European Public Assessment Report. Wie eben dargelegt, halten wir PFS auch bei der mit Sunitinib vorththerapierten Subpopulation für den führenden patientenrelevanten Morbiditätsparameter. Bei der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus für die mit Sunitinib vorththerapierten Patienten hat Pfizer bei gegebener Datenlage bestmögliche verfügbare Evidenz zur Anwendung gebracht.

An diesem Punkt hake ich kurz ein, um noch einmal zu illustrieren: Es gibt bei gegebener zweckmäßiger Vergleichstherapie keine unmittelbar randomisierten Studien. Über einen Brückenkompator war auch kein indirekter adjustierter Vergleich möglich, sodass in dieser Situation das statistische Verfahren Simulated Treatment Comparison, abgekürzt STC, angezeigt war und deshalb auch zur Anwendung gebracht wurde. STC ist ein wissenschaftlich akzeptiertes und Peer-reviewed publiziertes Verfahren. Bei gegebener Datenlage lieferte die STC für die Sunitinib-vorththerapierte Population einen signifikanten Vorteil von Axitinib gegenüber Everolimus bezüglich progressionsfreiem Überleben PFS und sogar hinsichtlich Gesamtüberleben. Das Verfahren STC stellt somit die bestmöglich verfügbare Evidenz, vergleichbar mit Evidenzstufe IIb, für klinische Studien dar, weshalb wir den G-BA bitten, die Ergebnisse gemäß Verfahrensordnung bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Wir sind überzeugt, dass Sunitinib-vorththerapierte Patienten ebenso von Axitinib versus die Vergleichstherapie hinsichtlich eines nachgewiesenen Zusatznutzens profitieren.

Wir hoffen, dass wir die offenen Fragen des IQWiG durch die Stellungnahme klären konnten, freuen uns auf alle offen Fragen hier im Rahmen der Anhörung und hoffen, dass wir sie zu Ihrer Zufriedenheit beantworten können. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Eichhorn. – Gibt es Fragen von den Bänken? – Bitte schön, Herr LangHeinrich.

Herr Dr. LangHeinrich: Ich habe eine Frage, die zunächst mit dem ganzen Punkt nur indirekt etwas zu tun hat. Das Präparat war ja ursprünglich ein Orphan Drug. Warum ist die Orphan-Drug-Zulassung zurückgegeben worden?

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland): Die Orphan-Drug-Designation ist zurückgezogen worden, weil das Unternehmen festgestellt hat – eigentlich etwas sehr Positives –, dass sich bei zwar gleichbleibender Inzidenz, aber gleichzeitiger Verlängerung des Gesamtüberlebens die Prävalenz in dieser Patientenpopulation so verändert hat, dass das Kriterium für eine seltene Erkrankung nicht mehr gegeben war. Das ist also insgesamt positiv für Patienten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Also, Sie sind konkret über die 5 von 10.000 gekommen.

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland): Genau.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: PFS treibt uns ja in jeder onkologischen Bewertung um. Sie hatten nun aus den neuen EMA-Guidelines zitiert. Aber im Appendix 1 der EMA wird ja doch noch einmal sehr skeptisch auf PFS eingegangen, und es wird dargestellt, dass man immer entweder

PFS oder OS alternativ als primären Endpunkt nehmen sollte, weil es ja doch so einfach nicht ist. Dann hatte Ihnen die FDA ja den Advice gegeben, Overall Survival als primären Endpunkt zu nehmen, was Sie ja leider nicht genommen haben. Und einen dritten Punkt hat ja gerade Ihre Studie – das hat mich eigentlich gerade sehr verwirrt – deutlich gemacht: Wir alle hoffen ja immer, dass PFS so objektiv ist; aber wenn ich im FDA-Review lese, dass zu 50 Prozent keine Übereinstimmung war zwischen dem Reading Center und dem behandelnden Arzt, dann erschrickt mich das doch zutiefst. Insofern frage ich mich, ob wir damit dann wirklich einen so guten Surrogat haben.

Herr Dr. Kalanovic (Pfizer Deutschland): Mein Name ist Kalanovic, ich bin Medical Direktor bei Pfizer Oncology. – Sie sprechen ein wichtiges Thema an. Wir beziehen unsere Aussage ganz konkret auf das Nierenzellkarzinom. Beim Nierenzellkarzinom ist PFS ein etabliertes Effektivitätsmaß. Das hat gute Gründe. Wie Herr Eichhorn eingangs gesagt hat, wurden auch alle Substanzen bisher auf Basis von PFS zugelassen. In dem konkreten Fall haben wir drei Argumente angeführt:

Das eine ist, dass wir beim Nierenzellkarzinom und in der Studie ganz konkrete Hinweise darauf haben, dass die Patienten von der Progressionsfreiheit profitieren.

Das zweite ist: Während das IQWiG in seiner Begründung sagt, dass es sich nur um ein bildgebendes Verfahren handelt bzw. dass wir hier hätten operationalisieren müssen, sind wir der Meinung, dass man beim Nierenzellkarzinom die klinische Relevanz der Bildgebung von der Patientenrelevanz nicht trennen kann. Wir haben ein Progress – den sehen wir in der Bildgebung –, und es ist nicht die Frage, ob das dem Patienten schadet, sondern die Frage ist nur, ob es ihm früher oder später schadet. Ein Tumorwachstum beim Nierenzellkarzinom ist etwas Schlechtes für den Patienten.

Und schließlich das Beispiel Wirbelsäulenmetastasen, das Herr Eichhorn schon angedeutet hat: Eine Metastase im Wirbelkörper verursacht zunächst keine Symptome, sondern ist einfach da. Wenn sie dann Symptome verursacht, ist es zu spät; dann hat der Patient einen Querschnitt. Das heißt also, diese Forderung, dass man die Bildgebung mit Symptomen des Patienten korrelieren soll, ist in vielen Fällen schwierig.

Und jetzt zu Ihrer Frage: PFS ist ein etabliertes Effektmaß für die Tumorprogression. Sie haben völlig recht, dass eine standardisierte, anonyme Bewertung – eine unabhängige Bewertung bedeutet ja, der Bewerter kennt den Patienten nicht, und das ist ja Absicht – abweichen kann von dem, was der Arzt, der den Patienten kennt, in der Klinik macht, indem er die gleichen Röntgenbilder anders interpretiert. Das Wichtige in unserer Studie ist aber: Erstens. Das, was gemacht wurde, entspricht höchstem internationalen Standard; das heißt, es wurde verblindet gemacht und nach RECIST. Zweitens. Die Bewertungen, die sich zwar in absoluten Zahlen leicht unterscheiden, gehen alle in die gleiche Richtung. Das hat auch die EMA sehr genau analysiert. Sie sind für alle Analysen robust und gehen in die gleiche Richtung. Von der Effektstärke ist das ja das Entscheidende.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte kurz zu zwei Punkten etwas sagen. Sie haben zunächst den simulierten Vergleich angesprochen, die STC-Analyse. Dazu haben Sie dankenswerterweise in Ihrer Stellungnahme noch einmal weitere Informationen geliefert. Das ist ja ein ausgesprochen neues Verfahren. Wir haben uns diese weiteren Informationen auch angeschaut, kom-

men aber nach wie vor zu dem Schluss, dass dieses Verfahren ein nicht adjustierter indirekter Vergleich ist, und sehen deshalb nach wie vor die Aussagekraft dieses Verfahrens als sehr beschränkt an.

Sie beschreiben, dass Sie innerhalb dieser Analyse für gewisse Prädiktoren, die Sie aus den Daten ableiten, adjustieren. Aus unserer Sicht heilt das das Problem aber nicht, weil es eben nur eine Auswahl bestimmter Prädiktoren ist und Sie nicht sicherstellen können, dass Sie da tatsächlich alle relevanten Faktoren erfassen.

Sie haben ja in Ihrer Stellungnahme in Ergänzung zum Dossier ein Konfidenzintervall für den Effekt nachgeliefert, den Sie aus diesem Verfahren ableiten, schreiben da aber selbst, dass nur ein Teil der Unsicherheit in dieses Konfidenzintervall eingeht, sodass das Konfidenzintervall insgesamt wahrscheinlich zu liberal ist. Auch das halten wir nach wie vor für eine Einschränkung dieses Verfahrens.

Sie haben gesagt, dass Sie diesen Vergleich auf der Stufe IIb in der Evidenzhierarchie sehen. Das wäre eine prospektiv vergleichende Kohortenstudie. Dort würden wir das nicht einschätzen. Also zum einen ist es nicht prospektiv geplant, und zum anderen sind es keine zeitlich parallelen Gruppen. Wir würden also dieses Verfahren nach wie vor für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich halten.

Progression-free Survival stellt in der Tat ein großes Problem dar. Wir haben, wie Frau Grell schon ganz richtig gesagt hat, dieses Problem ja in jeder einzelnen Bewertung von Onkologika hier und diskutieren immer wieder, wie wir tatsächlich den Nutzen dieser Präparate beschreiben können. Sie haben eben ausgeführt, dass Sie PFS stellvertretend für Symptome und Lebensqualität einsetzen möchten – Sie schütteln mit dem Kopf – oder dass Sie es für ein Maß für Symptome und Lebensqualität halten – Sie nicken.

Herr Hecken (Vorsitzender): Einer nickt, einer schüttelt mit dem Kopf.

Frau Dr. Wieseler: Okay, einer nickt, einer schüttelt mit dem Kopf. Dann müssen Sie das vielleicht gleich selbst noch einmal ausführen. – Nun haben Sie ja Symptome und Lebensqualität direkt in der Studie gemessen. Ich halte es eigentlich für den besseren Weg, dass Sie das, was Sie abbilden möchten, auch direkt messen. Sicherlich ist ein Vorteil Ihrer Studie, dass Sie eben nicht nur das progressionsfreie Überleben messen, sondern auch Symptome und Lebensqualität. In diesen Aspekten sehen wir keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das ist sicherlich teilweise auch mit der ganzen Problematik der Auswertung und dem Cross-over verbunden. Vielleicht sollte man sich dem eher so nähern, dass man über geeignete Auswertungsstrategien nachdenkt, anstatt auf einen Parameter zurückzugreifen, der gegebenenfalls nicht unmittelbar geeignet ist.

Vielleicht noch einmal zur Klarstellung: Wir stellen den Sinn, einen Progress auch mit bildgebendem Verfahren zu messen, für die Therapiesteuerung nicht infrage. Wir stellen nur infrage, ob dieses Verfahren geeignet ist, einen patientenrelevanten Effekt der Behandlung zu zeigen. Und da gibt es, wie gesagt, ja die Möglichkeit, Symptome und Lebensqualität direkt zu messen.

Die weitere Frage ist natürlich nach wie vor: Wäre das ein Surrogat für Overall Survival? Sie haben ja selbst ausgeführt, dass es sich hier um eine Erkrankung handelt, die immer noch sehr schnell zum Tod führt, das heißt, Overall Survival ist nach wie vor ein ganz relevanter Parameter. Sie sehen in Ihrem Overall Survival keinen Effekt, gegebenenfalls auch beein-

flusst durch das Cross-over und die entsprechenden Auswertestrategien, sodass es aus meiner Sicht nach wie vor wünschenswert wäre, eine formal geeignete Validierung des PFS als Surrogat für Overall Survival durchzuführen.

Wir sehen immer wieder in den Dossiers zu Onkologika, dass ein wahnsinnig hoher Aufwand betrieben wird, zu argumentieren, warum PFS an sich geeignet ist. Ich würde es nach wie vor für ausgesprochen relevant insbesondere auch für die Patienten halten, wenn Sie versuchen, dies formal zu validieren. Die Verfahren dazu sind ja beschrieben. Sie haben die Daten dazu. Wir haben jetzt beim Nierenzellkarzinom – das haben Sie ja bereits beschrieben – eine ganze Reihe von Therapien, die auch in der Zweitlinie zur Verfügung stehen. Wenn die Hersteller sich zusammentun und mit den Daten, die nur sie haben – niemand anderes kann das machen –, tatsächlich eine formale Validierung durchführen würden, dann hätten wir eine sehr wichtige Information für die Interpretation dieser Daten. Ich würde Sie einfach auffordern, das im Interesse der Patienten tatsächlich einmal anzugehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Herr Leverkus hatte sich gemeldet. Danach haben wir Frau Müller und Frau Teupen. – Herr Leverkus, bitte.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Ich möchte gerne zu den Aussagen von Frau Wieseler Stellung nehmen, einmal zu STC, dann zur Validierung und zu PFS aus methodischer Sicht.

Punkt eins. Frau Wieseler, Sie haben völlig recht: STC ist ein nicht adjustierter indirekter Vergleich; er ist in diese Klasse einzustufen. Von daher hat sicherlich ein adjustierter indirekter Vergleich einen höheren Stellenwert. Aber nichtsdestotrotz unterscheidet sich STC von dem klassischen nicht adjustierten indirekten Vergleich, indem nämlich prognostische Faktoren, die bei einem klassischen oder einem „naiven“ nicht adjustierten indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden, hier, sofern bekannt, berücksichtigt werden, sodass wir eine ähnliche Situation wie bei Kohortenstudien haben. Man geht halt so vor, dass man bei einer Studie, wo Patientendaten vorliegen, versucht, prognostische Faktoren zu identifizieren. Das haben wir gemacht. Dabei kam heraus, dass MSKCC und Alter eine Rolle spielen. Dann versucht man diese Informationen in einer zweiten Studie, wo leider keine individuellen Patientendaten vorliegen, in die Gleichung einzusetzen, sodass diese Faktoren adjustiert sind. Das ist nichts anderes als Koanalyse auf Kovarianz, was ein legitimes bzw. altbekanntes statistisches Verfahren ist, wie es in den Standardlehrbüchern zu finden ist. Das Verfahren selbst wurde ja von jemandem entwickelt, der ja bei Ihnen im Hause gut bekannt ist, dem Herrn Caro. Er war bei Ihnen Projektleiter für die Kosten-Nutzen-Bewertung. Von daher kann man die wissenschaftliche Bedeutung des Verfahrens sicherlich auch nicht absprechen.

Punkt zwei. Es ist sicher so, die Konfidenzintervalle sind liberal. Das haben wir auch gesagt. Aber die Effekte sind so deutlich, dass wir denken, dass sie auch dann, wenn die Konfidenzintervalle ein bisschen konservativer wären, gegeben wären.

Wir sind uns darin einig, dass wir keine Head-to-Head-Studien haben. Wir waren uns auch darin einig, dass der adjustierte indirekte Vergleich, den wir mit viel Aufwand versucht haben vorzulegen, in der Situation nicht valide ist, weil die Studienlage so unterschiedlich ist. Von daher haben wir keine andere Möglichkeit gesehen, eine Aussage zu dieser Subpopulation mit diesem Komparator, der uns vorgegeben worden ist, vorzunehmen. Wir haben die bestverfügbare Evidenz generiert und sind im Prinzip mit dem Verfahren noch über die klassischen Verfahren hinausgegangen.

Nach Fertigstellung unserer Stellungnahme ist uns noch eine Studie aus unserem Haus zur Kenntnis gelangt, die im Prinzip auch die gleiche Klasse von Medikamenten vergleicht. Sie kommt eigentlich zu dem gleichen Schluss, den wir in der STC sehen. Vielleicht kann Herr Kalanovic dazu noch etwas sagen.

Herr Dr. Kalanovic (Pfizer Deutschland): Ich möchte kurz auf den anderen Punkt von Frau Wieseler eingehen, weil ich gerade etwas sehr Positives gehört habe, nämlich dass das IQWiG anerkennt, dass der Progress mittels Bildgebung beurteilt werden sollte

(Frau Dr. Wieseler schüttelt den Kopf)

– Sie schütteln den Kopf; okay, ich versuche es anders –, dass die Bildgebung bei Tumorpatienten, bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen ein sinnvolles Verfahren ist. – Ja?

Frau Dr. Wieseler: In der Therapiesteuerung.

Herr Dr. Kalanovic (Pfizer Deutschland): Gut, in der Therapiesteuerung. – Wenn wir uns dann noch einig sind, dass Tumorprogress an sich schlecht für den Patienten ist, haben wir schon einmal die Patientenrelevanz; ich würde sonst die Ärzte in der Runde bitten, dazu Stellung zu nehmen. Wenn ein Tumor wächst, zumindest ist es beim Nierenzellkarzinom so – nur 10 Prozent überleben, wie Herr Eichhorn sagte, die fünf Jahre; und da ist man froh – – In der Therapie, von der wir gerade reden, sprechen wir von Patienten, die nur noch ein Jahr zu leben haben. Da schaut man, dass man macht, was man kann. Und die Therapiesteuerung erfolgt mittels Bildgebung.

Jetzt ist die gute Nachricht, dass in dieser Studie die etablierte und beststandardisierte Methode verwendet wurde, um Tumorprogress zu messen. Sie bekommen international nichts Besseres. Darauf hat man sich mühsam geeinigt, dass das die beste Methode ist. Natürlich kann jeder sagen: „Ich messe auch einmal etwas anderes“, und es gibt wie immer in der Wissenschaft verschiedene Strömungen. Aber das ist die standardisierte, verblindet, robust gemessen in allen Subgruppen, die bestverwendbare Methode.

Deswegen wundert mich das zu den Symptomen und der Quality of Life Gesagte. Dabei hat meine Kollegin vorhin den Kopf geschüttelt. Das haben wir nämlich auch in der Studie nachgewiesen. Die Lebensqualität fällt in dieser Studie am Ende im Progress ab; das haben wir gemessen. Das ist auch ein Hinweis darauf, dass PFS kein virtueller Wert ist.

Sie haben dann gesagt, wir verwendeten viel Mühe, zu beschreiben, warum PFS per se patientenrelevant ist. Das stimmt. Wir haben sehr viel Mühe darauf verwendet. Wir haben mit vielen Patienten gesprochen. Im Gegensatz dazu fand ich, was die Mühe, die ich jetzt in dem Report gesehen habe, unsere Argumente zu widerlegen, recht gering. Sie haben da auf den Surrogatpunkt hingewiesen. Das ist aber etwas anderes. Surrogat ist Surrogat, ein direkter patientenrelevanter Endpunkt ist das andere. Und PFS ist beides. Bloß die Hinweise, insbesondere nach den Kriterien des IQWiG, dass PFS als ein Surrogat für OS ausreichend validiert ist, gibt es nur indirekt.

In Ländern wie Schweden wird jeder Krebspatient sehr genau erfasst. Ich weiß nicht genau, wie das abläuft, aber die Daten gibt es für verschiedene Tumorerkrankungen. Für das Nierenzellkarzinom gibt es eine sehr schöne Publikation. Dort können Sie alle Patienten, die nach 2006 behandelt wurden, sehen; 2006 war das Jahr, in dem Sutent[®] in Schweden eingeführt wurde. Es geht um 3.800 Patienten. Das Überleben ist gemäß einer Analyse, die diese

Therapieära ab 2006 mit der Therapieära davor vergleicht, um 80 Prozent gestiegen. Das heißt – die meisten RCC-Experten stimmen da zu –: Das Leben verlängert sich mit diesen neuen Therapien. In der Studie selber, in der standardisierten Erfassung, müssen wir auf PFS zurückgreifen, und wir sehen PFS aus den geschilderten Gründen als direkten patientenrelevanten Endpunkt an.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank.– Frau Müller, dann Frau Teupen.

Frau Dr. Müller: Ein paar Dinge, die ich eben fragen wollte, wurden schon adressiert, nämlich warum Sie keinen adjustierten Vergleich vorgelegt haben und wie Sie auf diese Parameter gekommen sind, die Sie dann entsprechend berücksichtigt haben. Ich denke, das habe ich jetzt richtig verstanden. Ich bin keine Methodikerin, insofern sage ich es mit einfacheren Worten: Sie hatten einfach nicht die Daten, um einen adjustierten Vergleich aus beiden Studien zu machen, und haben sozusagen in einer Studie die entsprechenden Prädiktoren identifiziert und haben die dann auch in der zweiten Studie. Der Grund ist einfach, dass die Daten nicht da waren. Das ist Ihre Begründung. Ist das so richtig zusammengefasst?

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Ja, exakt. So ist es. Wir haben alles versucht, aber es gab diese – –

Frau Dr. Müller: Das war die erste Frage, ob ich das richtig verstanden habe. – Die zweite Frage zielt auf das Thema Gesamtüberleben; über PFS wurde ja nun schon ausführlich diskutiert. Ich wollte einfach noch kurz einwerfen, dass es sich hier, wie Sie ja auch schon mehrfach gesagt haben, um eine Erkrankung mit zwar inzwischen etwas verbesserter Überlebenszeit, aber doch einer sehr kurzen Lebenserwartung handelt. Wir haben ja bei onkologischen Erkrankungen, die erfreulicherweise eine längere Lebenserwartung haben, oft ein Problem, wenn wir neue Wirkstoffe ansehen und wirklich nur auf Overall Survival gucken, zum Beispiel beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom. Dann müssen wir eigentlich 20 Jahre warten, bis wir seriös etwas dazu sagen können. Das ist sehr lange. Hier haben wir leider für die Patienten den Fall, dass wir beim Gesamtüberleben eigentlich relativ schnell etwas sehen sollten, einfach weil die Lebenserwartung nicht so hoch ist. Die EMA sieht – dies hat sie angemerkt – bezüglich des Gesamtüberlebens einen positiven Trend, aber nur in der Subgruppe, die mit Zytokin vorbehandelt wurde, nicht in der Sunitinib-Vortherapiegruppe. Das sind ja die beiden, für die Sie die Zulassung bekommen haben. Wie gesagt, ein Trend ist ja relativ wenig.

Nun komme ich zur Frage. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ja ausgeführt, warum Sie denken, dass man bei den Ergebnissen zum Gesamtüberleben – die Studien sind ja noch nicht abgeschlossen – bisher keinen signifikanten Vorteil sieht. Das wurde auf die Behandlungsstrategien nach Progress, wenn ich das richtig verstanden habe, zurückgeführt, dass sozusagen wegen der variablen Behandlungsstrategien nach Tumorprogress das Ergebnis nicht so deutlich sei. Uns interessiert ja, welchen Vorteil die Patienten eigentlich in der konkreten Situation, in der klinischen Behandlungsrealität haben. Dazu gehört auch, dass man bei Progress variable Therapiestrategien verfolgt. Meine Frage ist: Können Sie dazu noch ein bisschen ausführen? Würden Sie sozusagen eine künstliche Situation vorziehen, oder wie sehen Sie das? Eigentlich wollen wir wissen: Hat es in der konkreten Therapiesituation, so wie sie bei dem Tumor üblich ist, für den Patienten einen Vorteil? Das konnte ja bisher so nicht gezeigt werden, jedenfalls nicht bezüglich des Gesamtüberlebens.

Herr Dr. Kalanovic (Pfizer Deutschland): Zunächst einmal: Die EMA vergleicht Axitinib mit Sorafenib. Wir haben in dieser Studie erstmals in der Zweitlinie einen aktiven Komparator genommen, also eine moderne Therapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie war die Basis dafür. In der RECORD-1-Studie wurde gegenüber Placebo getestet. Das heißt, was das Gesamtüberleben angeht, reden wir nicht über keine Verlängerung gegenüber nichts, sondern gegenüber der damals bestmöglichen und in den Leitlinien empfohlenen Therapie. Wenn Sie die absoluten Zahlen anschauen, sehen sie, dass da absolut ein Gewinn für die Patienten besteht. Sie sind in der Erstlinie mit der sehr wirksamen Substanz austerapiert. Das ist ihre Situation. Die AXIS-Studie war die erste, in der gegen den aktiven Komparator in Zweitlinie verglichen wurde, wo es keine weiteren Optionen gibt. Diese Patienten leben über ein Jahr, sind über fünf Monate progressionsfrei. Sie haben erwähnt, dass man es immer pro Tumorerkrankung betrachten muss. Es gibt Tumorerkrankungen, da freuen wir uns über drei Wochen, es gibt Tumorerkrankungen, da wollen wir mehrere Jahre sehen. Für das Nierenzellkarzinom ist dies also ein absoluter Fortschritt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Teupen, Herr Leverkus, Herr Professor Wörmann.

Frau Teupen: Ich bin nicht sicher, ob ich das ganz verstanden habe: Sie haben in der Studie die Lebensqualität als Konstruktion mit dem EQ-5D erhoben, haben dazu noch diese neun Fragen zum Symptom-Score hinzugefügt und setzen das quasi gleich mit der Lebensqualität. Sie haben dann in dem Modul auch gar nicht die Daten des EQ-5D dargestellt. Ich lese jetzt auch im Modul noch einmal, dass auch die Symptomdaten nicht verblindet erhoben wurden. Ist das richtig? Können Sie das kurz ausführen?

Frau Dr. Müller (Pfizer Deutschland): In der AXIS-Studie wurde – das stimmt natürlich – auf den EQ-5D und EQ-VAS zurückgegriffen, aber wir haben uns natürlich auch noch die nierenzellkarzinomspezifische Lebensqualität angesehen, das heißt speziell den FKSI-15. Dieser wurde vom IQWiG als Lebensqualitätsparameter operationalisiert. Ein Teilbereich vom FKSI-15 mit neun Items ist der FKSI-DRS, also mit den Disease Related Symptoms. Auch dieser wurde vom IQWiG als patientenrelevanter Morbiditätsparameter operationalisiert.

Wir haben uns natürlich angesehen, ob es zwischen den beiden Behandlungsgruppen einen Unterschied bei diesen Lebensqualitätsparametern gibt. Wir konnten einmal zeigen – das sagte Herr Dr. Kalanovic bereits –, dass im Prinzip die Lebensqualität gemessen mit FKSI-15 und FKSI-DRS bis zum Progress gleich war und es dann einen Abfall im Progress gab. Des Weiteren wurde von uns die Zeit bis zur Verschlechterung, Time-to-Deterioration, dargestellt. Wenn wir uns jetzt die Subgruppen ansehen, die auch vom IQWiG betrachtet wurden, sehen wir: Nach Zytokin gibt es einen Vorteil für Axitinib, auch wenn er statistisch nicht signifikant war. Der EQ-5D ist ein allgemeiner Lebensqualitätsfragebogen, also nicht spezifisch für das Nierenzellkarzinom, und im Prinzip gehen die Ergebnisse hier in die gleiche Richtung. Aber, wie gesagt, speziell für das Nierenzellkarzinom muss man noch einmal sagen: FKSI-15 bzw. FKSI-DRS zeigt einen Vorteil für Axitinib.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Müller. – Frau Teupen, reicht das als Antwort? – Dann haben wir Herrn Leverkus und Herrn Wörmann. Bitte.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Ich möchte noch einmal kurz auf die methodischen Aspekte zu PFS und zur Validierung eingehen. Ich gebe Frau Grell und Frau Wieseler vollkommen recht, dass die Auswahl der Endpunkte in onkologischen Studien nicht einfach ist. Zu entscheiden, ob man PFS nimmt oder nicht, ist wirklich nicht einfach. Aber wir hatten ja auch einen Artikel von zwei FDA-Statistikern beigelegt, die auf die ganzen Probleme der Endpunktwahl eingehen. Sie nennen die Probleme, die es dabei gibt, aber kommen letztendlich zu dem Schluss, dass PFS bei RCC ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Das ist auch, denke ich, unser Appell. Auch die Zulassungsbehörden sehen die Frage des Endpunkts durchaus kritisch, aber dort findet schon eine Abwägung statt, was wirklich der patientenrelevante Endpunkt ist und ob man etwas vorhersehen kann. Dort kommt man nach dieser Abwägung zu dem Schluss, dass PFS ein patientenrelevanter Endpunkt ist, der auch eine gewisse Vorhersagequalität hat.

Zur Validierung möchte ich noch etwas zum IQWiG-Report *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie* sagen. Der IQWiG-Rapid-Report fasst sicherlich den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Forschung auf dem Gebiet zusammen. Ein Autor, auf den sich das IQWiG beruft, ist Marc Buyse. Das ist ein Biostatistiker, der auch viele Verfahren entwickelt hat. Wir haben der Stellungnahme auch einen entsprechenden Aufsatz beigelegt. Er kommt zu dem Schluss, dass man zur Beurteilung der Validität von Surrogatendpunkten nicht nur statistische Verfahren anwenden sollte, sondern im Prinzip auch die biologische Plausibilität und die klinische Erfahrung mit hinzuziehen sollte. Auch in den ICH-Guidelines spielen diese Aspekte eine Rolle. Die Anwendung des strikten Validierungsverfahrens ist also in vielen Indikationen schwierig. Auch bei der Onkologie ist es sehr schwer möglich, das wirklich so zu validieren, wie es dort vorgeschlagen ist; und selbst die Autoren, die dieses Verfahren entwickelt haben, gehen diesen strikten Weg nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Leverkus. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich muss, glaube ich, am Anfang ganz kurz der Firma widersprechen. Sie haben das Krankheitsbild schon korrekt dargestellt, aber nicht ganz so, wie wir es heute sehen. Insgesamt haben wir beim Nierenzellkarzinom eine Erfolgsgeschichte, zumindest verglichen mit der Situation vor sechs, sieben Jahren. Wir haben die Statistiken, die Daten aus fünf neueren Studien aufgeführt. Das progressionsfreie Überleben beträgt heute nach einer Zweitlinientherapie im Durchschnitt 5 bis 6 Monate, aber die Gesamtüberlebenszeit zu Beginn der Zweitlinientherapie beträgt bis zu 20 Monate. Das heißt, die Patienten leben nach dem zweiten Progress im Durchschnitt noch 12 bis 14 Monate, und wir haben heute neun zugelassene Medikamente bei dieser Entität. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit ist ganz hoch – das sehen wir auch überall –, dass die Patienten nicht mit der Zweitlinientherapie fertig sind, sondern alles, was danach kommt, das Overall Survival beeinflussen kann. Ich glaube, dass das Nierenzellkarzinom inzwischen ein Beispiel ist – das Mammakarzinom wurde vorhin schon erwähnt –, wo das Betrachten von Overall Survival nicht mehr funktioniert, weil es in diesen 12 bis 14 Monaten, wo die Patienten in relativ gutem Zustand nach der jetzt in diesem Fall erprobten Axitinib-Therapie sind, extrem viele Variablen gibt.

Ich finde Folgendes etwas schräg – deswegen hatten wir uns hier ein bisschen vehement eingebracht –: Wenn man nur die Zusammenfassung zum Zusatznutzen liest, dann kommt „Beträchtlich“ als Votum dabei heraus. Das ist ja vielleicht schön für die Firma, aber im Prin-

zip ist es egal, ob es besser gewirkt hätte als die Vergleichsbehandlung oder nicht, weil progressionsfreies Überleben, die Progressionsrate, nicht einbezogen ist. Da besteht eine völlige Diskrepanz. Im Grunde machen Sie eine zweite Welt auf gegenüber dem, wie wir mit Patienten umgehen. Wir würden natürlich ein Präparat empfehlen, das weniger Nebenwirkungen hat. Aber wenn es obendrein noch doppelte Remissionsraten bewirkt und das progressionsfreie Überleben verlängert, dann ist das zumindest ein Argument, warum wir den Patienten dieses Präparat nahebringen würden. Das spricht eher für dieses Präparat als ein anderes Präparat. Ich könnte jetzt ganz böse sagen: Wenn Sie nur die Bewertung lesen würden, dann müssten Sie zu dem Schluss kommen, dass es ja egal ist, ob es schlechter gewesen ist als der Vergleichsarm. Es geht mir hier um diesen Dogmatismus, zu sagen, Overall Survival gehe nicht. Ich finde es gut, dass wir hier kritisch darüber diskutieren. Ich glaube, dass es einen Weg geben muss, auch solche Parameter einzubeziehen, damit auf die Dauer auch die Wirkung einer Substanz beurteilt wird und nicht nur die Nebenwirkungen beurteilt werden.

Das Zweite ist: Ich glaube, dass der Komparator, den Sie festgelegt haben, falsch ist. Ich denke, dass Everolimus der richtige Komparator ist, aber ich glaube inzwischen, dass Sorafenib absolut gleichwertig ist. Wir haben eine Umfrage bei uns gemacht. Das Ergebnis ist ein Patt. Die Hälfte der Kollegen meinte, dass Everolimus richtig gewesen wäre, und die andere Hälfte meinte, dass Sorafenib richtig gewesen wäre. Deswegen glaube ich, dass die Exklusion von Sorafenib, wie sie in der Studie mit dem Komparator erfolgte, falsch ist. Es gibt inzwischen eine zweite Studie vom letzten Herbst; sie wurde zumindest schon vorgestellt. Sie zeigt, dass die Leute sogar länger leben, wenn sie Sorafenib nach Sunitinib bekommen haben und nicht Everolimus, wie Sie es vorschlagen. Der Grund, warum Everolimus nicht perfekt ist, ist: Es ist für die Zweitlinie zugelassen worden, deswegen haben Sie es genommen, aber die Studie, in der es in der Zweitlinie getestet wurde, hat weniger als 100 Patienten in dieser Indikation getestet. Inzwischen gibt es auch Sorafenib-Daten aus Studien mit über 500 eingeschlossenen Patienten, die zeigen, dass es vernünftig ist. Deswegen glaube ich, dass man Sorafenib als Komparator hätte nehmen müssen, zumindest als zweiten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Zunächst habe ich eine Frage an Frau Müller. Sie haben eben gesagt, dass Sie in Ihrer Studie einen Vorteil bezüglich der Lebensqualität nachgewiesen haben. Das sehe ich in den Daten nicht. Vielleicht könnten Sie noch einmal ausführen, worauf sich diese Aussage bezieht.

Frau Dr. Müller (Pfizer Deutschland): Meine Aussage bezieht sich darauf, dass wir laut FSKI-DRS und FSKI-15 einen Erhalt der Lebensqualität bis zum Progress haben. Im Progress, also End-of-Therapy, sehen wir einen Abfall der Lebensqualität. Da nun einmal das PFS unter Axitinib im Vergleich zu Sorafenib länger ist, gibt es hier einen längeren Erhalt der Lebensqualität. Sie spielen sicherlich auf die Time-to-Deterioration an, und zwar im FSKI-DRS und FSKI-15. Dazu habe ich gesagt, dass sich beim Hazard Ratio ein leichter Vorteil für Axitinib zeigt, ich hatte aber ergänzt, dass es nicht statistisch signifikant ist.

Frau Dr. Wieseler: Okay, danke. – Herr Leverkus hat auf die Arbeiten von Herrn Buyse Bezug genommen. Das Papier, das Sie vorgelegt haben, interpretieren wir ein bisschen anders. Ich denke, Herr Buyse beschreibt ganz richtig die Schwierigkeiten, die diese Verfahren ha-

ben und die auch wir alle hier sehen. Er fordert aber trotzdem im Endeffekt dazu auf, formal zu validieren und dann einfach mit dieser Information zu arbeiten. Und das ist unser Problem: Wir haben diese Information nicht. Wir könnten die Daten ganz anders interpretieren, wenn wir wüssten, in welchem Ausmaß die Dinge korreliert sind; dazu bräuchten wir einfach Daten. Dann kann man andere Faktoren zusätzlich mit in die Gesamtinterpretation einbeziehen. Sich allein auf eine biologische Plausibilität zurückzuziehen, ist, glaube ich, nicht ausreichend.

Es gibt ja sogar eine Arbeit, die genau diesen Ansatz fährt; es hat mich ein bisschen gewundert, dass Sie diese nicht vorgelegt haben. Sie ist von der Deutschen Krebsgesellschaft. Delea versucht genau mit diesen Verfahren beim Nierenzellkarzinom das PFS zu validieren. Die Arbeit hat methodische Probleme, weil auch diese Autoren nicht die individuellen Patientendaten zur Verfügung haben; wie gesagt, die haben nur Sie. Die Arbeit wirft auch Fragen auf, weil zum Beispiel die Korrelation insbesondere bei VEGF-Inhibitoren im Vergleich zu anderen Therapieprinzipien abfällt. Die Arbeit zeigt aber: Das Ganze ist eine relevante Fragestellung, ist grundsätzlich machbar, und wir sollten, um unsere Schwierigkeiten mit dieser Dateninterpretation ein bisschen zu beheben, diese Informationen auch zur Verfügung haben.

Vielleicht noch zu Herrn Wörmann: Es ist vollkommen richtig, wir haben diese Nutzensaussage ausschließlich auf die Nebenwirkungen bezogen, haben dann aber natürlich auch geschaut, ob es irgendeinen Hinweis darauf gibt, dass die Nutzenseite schlechter aussieht als bei Sorafenib; und das haben wir so nicht gesehen. Das wäre natürlich eine Voraussetzung, um aus Nebenwirkungen einen Zusatznutzen ableiten zu können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich würde vorschlagen, bevor Frau Grell und Frau Müller das Wort bekommen, jetzt Herrn Leverkus und Herrn Wörmann auf die Ausführungen von Frau Wieseler antworten zu lassen; denn ich habe erregte Zuckungen wahrgenommen, und die Möglichkeit zur Replik muss man ja geben.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Danke schön. – Generell ist natürlich wünschenswert, dass mehr Validierungsstudien durchgeführt werden, aber, wie gesagt, wir diskutieren hier ja nicht über wissenschaftlichen Fortschritt – Herr Buyse zeigt im Prinzip anhand schöner wissenschaftlicher Entwicklungen auf, wohin es in den nächsten zehn Jahren geht –, sondern es geht hier ganz konkret um eine Entscheidung im Gesundheitssystem. Ich denke, dass es da schwierig ist, solche strikten Vorgaben zu machen. Das war Punkt eins.

Punkt zwei. Es ist so, dass diese Abwägungen – darüber denken Sie jetzt sicherlich auch nach –, ob PFS patientenrelevant ist, ob es im Prinzip ein Surrogat ist, schon bei den Zulassungsbehörden stattgefunden haben. Die setzen sich ja nicht hin und sagen: „Wir gucken jetzt nur nach der biologischen Plausibilität“, sondern die gehen im Prinzip auch davon aus, welche Daten vorhanden sind und wie das insgesamt zu werten ist. Ich würde im Prinzip einfach bitten, dass Sie nicht neu von vorne anfangen, sondern an die Diskussionen und Überlegungen, Prüfungen und Abwägungen, die schon bei den Zulassungsbehörden stattgefunden haben, anknüpfen.

Insbesondere hoffe ich, dass der Artikel von den zwei amerikanischen FDA-Kollegen, den Biostatistikern, Ihnen hilft, eine Entscheidung zu treffen. Sie sagen ja gerade, auch für mRCC, dass das ein patientenrelevanter Endpunkt ist und der halt auch in den Studien eingesetzt werden kann. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich sehe mein Argument nicht komplett dadurch entwertet, dass Sie sagen, Sie haben geguckt, dass es nicht schadet, dass es keinen Nachteil hat. Es macht ja schon, wenn wir drei Kategorien haben – nachher ist es schlechter, ist es gleichwertig oder ist es besser – einen Unterschied, wie ich Patienten aufkläre. Dazu sind ja die Aufklärungsbögen angelegt. Und nur auszuschließen, dass es nicht schlechter ist als Sorafenib, ist ja schon einmal schön. Aber es ist ja nicht nur gleichwertig, sondern die Werte für das neue Präparat sind deutlich besser. Insofern ist das schon etwas, was wir in der praktischen Medizin auch gegenüber den Patienten so propagieren müssen. Sie müssen also trotzdem irgendwie einen Weg finden, aus dieser Overall-Survival-Falle herauszukommen und solche Kriterien einzubauen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Grell bitte und dann Frau Müller.

Frau Dr. Grell: Ich möchte von PFS weggehen; ich habe noch zwei andere Punkte.

Erstens. Wenn ich mir die Histologien angucke – es ist ja bis auf ganz wenige Ausnahmen in allen Studien immer das Klarzellkarzinom –: Inwieweit ist es eigentlich gerechtfertigt und berechtigt, dass wir eine Zulassung über alle Histologien vom Nierenzellkarzinom hinweg haben? Das wundert mich nicht nur bei diesem Präparat, sondern angesichts der Vielfalt auch bei den anderen. Vielleicht können Sie mir das noch näher erläutern.

Ich habe noch ein zweites Problem. Die Ableitung des IQWiGs, was die geringeren Nebenwirkungen angeht, kann man sehr gut nachvollziehen. Aber wenn ich mir die Todesraten ansehe, dann stelle ich fest, dass sie unter Axitinib deutlich erhöht sind, und zwar auch die innerhalb der Behandlungszeit. Wir schauen natürlich immer als Erstes darauf, wer an der Therapie stirbt, wobei die Zuordnung ja oft nicht ganz leicht ist. Vielleicht können Sie mir da noch einmal helfen.

Frau Dr. Müller (Pfizer Deutschland): Es ist richtig, in der AXIS-Studie wurden Patienten mit klarzelliger Komponente eingeschlossen. Natürlich gibt es noch weitere Histologien bei Patienten mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Nierenzellkarzinom. Aber diese sind doch recht selten. In den Leitlinien wird dazu ausgeführt, dass die Behandlung beim klarzelligem Nierenzellkarzinom genauso zu erfolgen hat wie beim nichtklarzelligem Nierenzellkarzinom. Das hat unter anderem den Grund, dass es zum nichtklarzelligem Nierenzellkarzinom keine größeren klinischen Studien gibt, die die konkrete Fragestellung untersucht haben.

Zu Ihrer zweiten Frage, den Todesraten. Wenn man sich den EPAR ansieht, kann man einfach das Fazit ziehen. Das Ziel ist ja das Gesamtüberleben. Ich glaube, Sie sprechen da bestimmte Tabellen im EPAR an, aber die Zahl behandlungsbedingter Todesfälle war ja gleich. Wenn wir uns das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation noch einmal ansehen, gab es sicherlich keinen Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib, auch nicht in der Hazard Ratio; mit 0,97 war sie sogar geringgradig zugunsten von Axitinib.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann zur Ergänzung und dann Frau Müller von der KBV.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht gerade die Frage von Frau Grell beantworten, wie man das Nichtklarzellkarzinom definieren kann. Großes Problem: Die Leute

leben fast ein Jahr kürzer im Durchschnitt, dazu ist es deutlich aggressiver, ganz buntes Krankheitsbild. Aber das Problem ist: Es sind drei Histologien dahinter, chromophobe, papilläre und Ductus-Bellini-Karzinome. Wir diskutieren, ob wir inzwischen genug Daten haben für die papillären; dann würde der Algorithmus anders aussehen. Aber wir haben noch nicht genug Daten zusammen, um eine eigene Empfehlung zu machen. Ich glaube, in Zukunft dürfen wir das nicht mehr in ein und denselben Topf tun.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe nur noch eine Frage an Sie, Herr Professor Wörmann, weil Sie – darauf wurde, glaube ich, jetzt noch nicht eingegangen – thematisiert hatten, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie überhaupt richtig gewählt worden wäre, Everolimus nach Sunitinib. Habe ich das richtig verstanden, dass Sie gesagt haben, es gibt Daten aus Studien, die einen Switch zwischen den TKIs machen, die zeigen, dass durchaus Sorafenib nach Sunitinib aus Ihrer Sicht geeigneter wäre?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist eine philosophische Frage. Ursprünglich – wer auch immer das gesagt hat – galt: Nach einem bestimmten Präparat aus der Chemotherapie darf man aus derselben Substanzklasse dasselbe nicht wieder nehmen, weil es nicht mehr wirkt. Das scheint nicht zu stimmen. Man kann nach Sunitinib Sorafenib einsetzen; dazu gibt es gute Daten. Man muss kritisch sagen: Die erste Studie, in der Everolimus zugelassen wurde, hat eben relativ wenige Patienten in dem, was Sie als Komparator festgelegt haben. Das heißt, wir haben inzwischen – ich sagte es schon – Hunderte von Patienten in Studien, wo Sorafenib nach Sunitinib eingesetzt wurde. Deswegen glaube ich, dass es ein angemessener Komparator gewesen wäre; und wir wissen, dass die Kollegen das machen. Wir haben abgestimmt zwischen Experten; es ist genau halbe-halbe. Die einen sagen, ich will lieber Everolimus, die anderen empfehlen lieber Sorafenib. Deswegen glaube ich, dass man sich nicht auf einen, nur auf Everolimus hätte festlegen dürfen, gerade auch, weil da die Datenlage dünn ist.

Frau Dr. Müller: Also, Sie hätten für die mit Sunitinib vorbehandelten Patienten beide vorgeschlagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eindeutig ja. Ich glaube, das geht sonst halt an der Realität vorbei, die wir zurzeit haben.

Frau Dr. Müller: Wie ist es mit der Zulassung von Sorafenib?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die gibt es dafür nicht, aber die Kassen übernehmen die Kosten – sagen die Kollegen vor Ort.

Frau Dr. Müller: Also, es wäre demnach klar zu sagen, dass Sorafenib sozusagen nach Zytokin-Vortherapie oder – –

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben extra zurückgefragt. Die Kollegen sagen, es funktioniert. Es gibt keine Rückfragen. Die Kollegen akzeptieren das.

Frau Dr. Müller: Ich möchte es nur festhalten, weil wir da natürlich auch gebunden sind.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß, es ist ein Problem für Sie. Deshalb wurde ja auch Everolimus genommen. Aber die Realität ist anders.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen zu diesem Komplex? – Keine. Gibt es aus Ihrer Sicht noch einen Gesichtspunkt, der jetzt hier noch einmal magisch und mit aller Kraft ins Gedächtnis der Beteiligten gerufen werden muss? – Ja, bitte schön, Herr Eichhorn.

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland): Ich möchte einfach noch einmal aus den Diskussionen zusammenfassen, dass es uns besonders wichtig ist, gerade angesichts der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus für die Sunitinib-vortherapierten Patienten, dass wir hier bei gegebener Datenlage die bestmögliche Evidenz gemäß Verfahrensordnung zur Anwendung gebracht haben und mit diesem Verfahren plausibel einen Zusatznutzen versus der Vergleichstherapie Everolimus für Axitinib/Inlyta[®] nachweisen konnten. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Eichhorn, für diesen Hinweis, der ja auch schon am Anfang Ihrer Ausführungen stand, indem Sie eben gesagt haben – um das jetzt einmal verkürzt darzustellen –: Was nützt es, wenn das Generieren von Daten nicht möglich ist, daneben eine bessere Evidenz zu fordern? Sie hatten alles zugrunde gelegt, was zugrundelegbar ist. Herr Professor Wörmann hat ausgeführt, es wären, wenn man noch eine zweite zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt hätte, bessere Daten verfügbar gewesen, wenn ich das eben so richtig verstanden habe. – Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Was ich im Grunde gesagt habe, ist: Sie haben durch den Komparator die Hälfte der Patienten ausgeschlossen und haben nur die Zytokin-Vorbehandelten. Ich glaube, dass man die Sunitinib-Vorbehandelten auch hätte mit hineinnehmen müssen und dass man nicht zwei Subgruppen hätte machen dürfen, was es sehr kompliziert macht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist doch klar. – Ausgehend von diesem Hinweis, den Herr Eichhorn jetzt noch gegeben hat, frage ich: Gibt es weitere Fragen, Anregungen? – Sonst würde ich an der Stelle sagen: Wir haben jetzt eine gute Stunde noch einmal die offenen Fragestellungen diskutiert. Wir haben die schriftlichen Stellungnahmen. Wir haben das, was Sie dankenswerterweise noch nachgereicht haben. Auf dieser Basis werden wir eine Entscheidung vorbereiten und das selbstverständlich noch einmal sehr intensiv auch im Lichte der heutigen Anhörung im Unterausschuss Arzneimittel und dann noch anschließend im Plenum diskutieren.

Ich bedanke mich ganz herzlich für den aus meiner Sicht sehr konstruktiven Dialog, den wir hier geführt haben, und bitte noch einmal um Verständnis für meine lädierte Stimme; aber Sie sollten daraus nicht auf intellektuelle Trägheit schließen. Der Kopf ist vernünftig, nur die Stimme spielt halt nicht mit. Umgekehrt wäre es dramatischer; das hat man ja dann gelegentlich auch schon einmal. Herzlichen Dank dafür, dass Sie da waren. Wir werden dann dementsprechend im Lichte der heutigen Anhörung unsere Entscheidung zu treffen haben. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12.41 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie
und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

Vorgang: 2012-10-01-D-039 Axitinib

Stand: August 2012

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Axitinib

[fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Everolimus
Pazopanib
Sorafenib
Sunitinib
Interferon-alfa
Interleukin-2

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nephrektomie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

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

Siehe systematische Literaturrecherche

Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

nicht angezeigt

[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axitinib L01XE17 (Inlyta®)	Inlyta (Axitinib) ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (<i>renal cell cancer</i> , RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.
Everolimus L01XE10 (Afinitor®)	Afinitor (Everolimus) ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.
Pazopanib L01XE11 (Votrient®)	Votrient (Pazopanib) ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten.
Sorafenib L01XE05 (Nexavar®)	Nexavar (Sorafenib) ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind.
Sunitinib L01XE04 (Sutent®)	Sutent (Sunitinib) wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.
Interferon alfa L03AB04	Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axitinib L01XE17 (Inlyta®)	Inlyta (Axitinib) ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (<i>renal cell cancer</i> , RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.
Roferon®-A	
Interleukin-2 (Al- desleukin) L03AC01 Proleukin® S	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen, sind: <ul style="list-style-type: none"> – Ein reduzierter Allgemeinzustand von ECOG 1 oder mehr – Metastatischer Befall in mehr als einem Organ – Ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Ansetzen der Proleukin-S-Therapie.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Indikation für die Recherche:

fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Sorafenib, Pazopanib, Sunitinib, Everolimus

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Nierenzellkarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 6 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.02.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 121 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 14 Quellen eingeschlossen. Die Evidenzsynopse enthält ergänzend eine Darstellung pivotaler Studien von besonderer Bedeutung. Insgesamt ergab dies 3 RCTs, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Ergänzend wurde am 06.08.2012 eine systematische Update-Recherche durchgeführt. Die Update-Recherche ergab 22 Quellen. Davon wurde 1 Quelle eingeschlossen.

Durch eine Handrecherche wurde ein zusätzliches Dokument mit Hinweisen zur möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien von Axitinib anderer Organisationen identifiziert und eingeschlossen (NICE: Single Technology Appraisal. Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment Final scope. 2012).

Cochrane Reviews	
<p>Coppin Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006017. assessed as up-to-date 2010</p>	<ul style="list-style-type: none">• Sorafenib ist eine geprüfte Wahl zur Second-line Therapie nach Versagen einer Zytokin-Vorbehandlung im fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit Verbesserung bei PFS und QoL vs. Placebo. Gesamtüberleben war nicht statistisch signifikant verbessert in der ITT-Analyse und ist zudem problematisch aufgrund des Crossover von Placebo zur aktiven Behandlung. Zytokin-Monotherapy wird aktuell selten als First-line Therapie eingesetzt, so dass diese Situation (Sorafenib als Second-line Therapie) seltener wird.• Die Wirksamkeit von Sunitinib nach einer Zytokin-Vorbehandlung basiert auf nicht randomisierten Phase II Daten, die nicht in die Analyse eingeschlossen wurden.• Eine große Studie untersucht Everolimus vs. Placebo bei Patienten mit Progression nach VEGF-Inhibitoren Sunitinib und Sorafenib (ohne Zytokin-Vorbehandlung). Medianes PFS lag bei 4 vs. 1,9 Monaten (HR 0,30) ohne Verschlechterung in der QoL. Die Mehrheit der Placebo-Patienten wechselte zu Everolimus bei Progression. Keine statistisch signifikanten Vorteile beim Gesamtüberleben.• In der Second-line Behandlung ist Everolimus eine untersuchte Option nach Sunitinib, jedoch mit unsicherer Wirksamkeit nach Bevacizum-

<p>siehe auch</p> <p>Coppin et al.</p> <p>Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. <i>BJU Int</i> 2011; 108 (10): 1556-63.</p>	<p>ab/Interferon. Eine initiale Zytokin-basierte Therapie kann bei asymptomatischen Patienten mit einem langsamen Wachstum der Lungenmetastasen erwogen werden, mit anschließender Behandlung mit VEGFR-Inhibitoren, gefolgt von Everolimus wenn angebracht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach einer Zytokin-Therapie verbessern Sorafenib (eine Studie) und Pazopanib (eine Studie) das PFS vs. Placebo. Die vorläufige Auswertung zu Axitinib zeigt Überlegenheit in PFS vs. Sorafenib nach Zytokin oder Sunitinib Vorbehandlung. • Die Datenlage zum nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom ist limitiert.
<p>Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte</p>	
<p>Comite d'Avaluacio de Medicaments d'Utilitzacio Hospitalaria (CAMUH).</p> <p><u>Pazopanib</u> (Votrient) for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ) - formerly CAHTA 2011;</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Phase III Studie vs. Placebo liegt vor. • Die Zwischenauswertung zum OS zeigt keine sign. Unterschiede. Ebenso wurden keine Unterschiede in der finalen Auswertung (präsentiert im Oktober beim 35th Congress of the European Society of Medical Oncology) festgestellt. Keine Verbesserung in der QoL in beiden verwendeten Fragebögen festgestellt. • Die Ergebnisse zeigen, dass Pazopanib im Vergleich zum Placebo PFS verlängert bei Therapie-naiven Patienten und solchen mit Zytokin-Vorbehandlung. • Pazopanib wird gut vertragen. Es werden keine Unterschiede in der QoL festgestellt.
<p>Comite d'Avaluacio de Medicaments d'Utilitzacio Hospitalaria (CAMUH). <u>Everolimus</u> (Afinitor) for the treatment of renal cell carcinoma. Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ) - formerly CAHTA 2011;</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Phase III Studie vs. Placebo liegt vor. • PFS war 2,2 Monate länger im Vergleich zum Placebo ($p < 0.001$). Everolimus war nicht überlegen bei allen anderen Variablen. • Everolimus wird grundsätzlich gut vertragen und reduziert das Progressionsrisiko nach Versagen eines Tyrosinkinase-Inhibitors.
<p>Di Lorenzo et al.</p> <p>Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era.</p> <p><i>Eur Urol</i> 2009; 56 (6): 959-71.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Der Einsatz von Sorafenib hat sich zur Second-line Therapie oder einer späteren Therapie verlagert. • Everolimus ist der erste Wirkstoff mit einem klinischen Vorteil nach Versagen von Tyrosinkinase-Inhibitoren im Rahmen einer Phase III Studie und gilt als Therapiestandard in diesem Setting. • Die vorläufigen Ergebnisse zeigen eine vorteilhafte Risiko-Nutzen Relation für Pazopanib und Axitinib in der First- und Second-line Therapie. • Solange die Kombinationstherapie der Monotherapie nicht klar überlegen ist, sollte diese nur in klinischen Studien eingesetzt werden. • Die Entscheidung bzgl. der besten Therapiesequenz obliegt der besten Einschätzung des behandelnden Arztes.

	<p>Anmerkung FBMed: Die Methodik des Review ist unvollständig beschrieben. Die systematische Vorgehensweise ist nur limitiert nachvollziehbar.</p>
<p>NICE</p> <p><u>Everolimus</u> for the <u>second-line</u> treatment of advanced renal cell carcinoma. NICE technology appraisal guidance 219.</p> <p>2011</p> <p>siehe auch:</p> <p>Pitt et al.</p> <p>Everolimus for the second-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Das Komitee schlussfolgert, dass eine zureichende Evidenz für die Verbesserung des PFS und OS im Vergleich zu BSC vorliegt. Das genaue Ausmaß des zusätzlichen Gesamtüberlebens war jedoch unsicher, da es im Gegensatz zu Studiendaten auf modellierten Daten basiert. Es wird jedoch angenommen, dass dieses mind. 3 Monate beträgt. • Everolimus ist nicht zur Behandlung in der Second-line Therapie empfohlen (siehe Details zur unsicheren Wirtschaftlichkeit in NICE 2011).
<p>NICE</p> <p>Bevacizumab (first-line), <u>sorafenib</u> (first- and <u>second-line</u>), <u>sunitinib</u> (<u>second-line</u>) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. NICE technology appraisal guidance 178.</p> <p>2009</p> <p>siehe auch:</p> <p>Thompson Coon et al.</p> <p>Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation.</p> <p>Health Technol Assess 2010; 14 (2): 1-iv.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Second-line Therapie nach Versagen der Immuntherapie:</i> Das Komitee merkt an, dass Sorafenib einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil bei PFS und Tumorresponse im Vergleich zu BSC zeigte. Das Komitee war überzeugt, dass Sorafenib eine klinisch effektive Therapie in der Second-line Behandlung nach Versagen der Immuntherapie darstellt. Es ist wahrscheinlich, dass Sorafenib das Gesamtüberleben um mehr als 3 Monate verlängern würde im Vergleich zu BSC. • <i>Second-line Therapie bei Menschen nach Versagen einer First-line Nicht-Immuntherapie und die ungeeignet sind für eine Immuntherapie:</i> Das Komitee schlussfolgert dass, auch wenn die Daten limitiert sind, Sorafenib als eine klinische effektive Second-line Behandlung für Menschen mit Ungeeignetheit für eine Immuntherapie sein könnte. • <i>Second-line Therapie für Menschen nach Versagen von Sunitinib:</i> Aufgrund fehlender Erkenntnisse kann das Komitee keine Schlussfolgerungen ziehen, ob Sorafenib klinisch effektiv in der Second-line Behandlung ist. • <i>Sorafenib und Sunitinib sind nicht empfohlen zur als Second-line Behandlungsoptionen (siehe Details zur unsicheren Wirtschaftlichkeit in NICE 2009).</i>
<p>Sivendran et al. Treatment-related mortality with vascular endothelial growth factor recep-</p>	<p>Systematischer Review mit einer Meta-Analyse zu Behandlungsbezogenen Mortalität bei Behandlung mit VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren. 13 RCTs eingeschlossen, davon 4 zum Nierenzellkarzinom.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Subgruppen-Meta-Analyse der Studien zum Nierenzellkarzinom

<p>tor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced solid tumors: A meta-analysis.</p> <p>Cancer Treat Rev 2012</p>	<p>zeigt ein stat. sign. höheres Risiko letaler unerwünschter Ereignisse RR 1,62 (95%KI: 1,04 bis 2,51, p=0,03)</p>
---	---

RCTs	
<p><u>Everolimus</u></p> <p>Zusammenfassung der EPAR</p> <p>Siehe auch:</p> <p>Motzer et al.</p> <p>Efficacy of <u>everolimus</u> in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial.</p> <p>Lancet. 2008; 372(9637):449-56.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RECORD-1 (Studie CRAD001C2240): In dieser internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach Behandlung mit einem VEGFR-TKI (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor-Tyrosinkinaseinhibitor) (Sunitinib, Sorafenib oder beide, Sunitinib und Sorafenib) mit Everolimus 10 mg/Tag oder Placebo behandelt, beides in Verbindung mit bester supportiver Therapie. Als Vorbehandlung waren auch Bevacizumab und Interferon-α erlaubt. • Insgesamt wurden 416 Patienten im Verhältnis 2:1 in den Afinitor- (n=277) bzw. den Placebo-Arm (n=139) randomisiert. • Afinitor war Placebo hinsichtlich des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben überlegen HR 0,33 (0,25-0,43) p-Wert <0,0001 • Es wurden keine statistisch signifikanten behandlungsabhängigen Unterschiede im Gesamtüberleben beobachtet (HR 0,87; Konfidenzintervall 0,65–1,17; p=0,177).
<p><u>Sorafenib</u></p> <p>Zusammenfassung der EPAR</p> <p>Siehe auch:</p> <p>Escudier et al.</p> <p><u>Sorafenib</u> in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma.</p> <p>N Engl J Med 2007; 356:125-134</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Studie 1 (Studie 11213) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie bei 903 Patienten. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem Klarzell-Nierenkarzinom und niedrigem bzw. mittlerem Risiko nach MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Die primären Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). • Das mediane PFS war 167 Tage für Patienten, die randomisiert Sorafenib erhielten, verglichen mit 84 Tagen für Placebo-Patienten (HR = 0,44; 95 % Konfidenzintervall: 0,35 - 0,55; p < 0,000001). • Eine Interimsanalyse (zweite Interimsanalyse) zum Gesamtüberleben wurde bei Vorliegen von 367 Todesfällen bei 903 Patienten durchgeführt. Das mediane Überleben war 19,3 Monate für Patienten, die randomisiert Nexavar erhielten, verglichen mit 15,9 Monaten für Placebo-Patienten (HR = 0,77; 95 % Konfidenzintervall: 0,63 - 0,95; p = 0,015). Zum Zeitpunkt dieser Analyse waren etwa 200 Patienten aus der Placebo-Gruppe zu Sorafenib übergewechselt.
<p><u>Pazopanib</u></p> <p>Zusammenfassung der EPAR</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte multicentrische Studie. Patienten (N= 435) mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem RCC erhielten randomisiert entweder

<p>Siehe auch:</p> <p>Sternberg et al.</p> <p><u>Pazopanib</u> in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial J Clin Oncol 2010; 28(6):1061-8.</p>	<p>800 mg Pazopanib einmal täglich oder Plazebo. Von allen 435 Patienten in dieser Studie waren 233 Patienten nicht vorbehandelt und 202 Patienten mit einer Behandlungslinie, die aus einer vorhergehenden IL-2- oder Interferon-α-basierten Therapie bestand, vorbehandelt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS HR 0,46 (0,34; 0,62), p-Wert (einseitig) <0,0000001. • Das mediane Gesamt-Überleben (OS) zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse, wie im Prüfplan spezifiziert, betrug 22,9 Monate bzw. 20,5 Monate [Hazard-Ratio = 0,91 (95 % KI: 0,71-1,16; p = 0,224)] für in den Pazopanib- bzw. Plazebo-Arm randomisierte Patienten. • Es wurden keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtlebensqualität nach EORTC QLQ-C30 und EuroQoL EQ-5D beobachtet.
<p>Sunitinib</p>	<p>Es liegen keine kontrollierten Studien vor.</p>

Leitlinien	
<p>Ljunberg et al. / European Association of Urology (EAU)</p> <p>Guidelines on renal cell carcinoma.</p> <p>Stand: April 2010</p>	<p>Schlussfolgerungen zur Evidenz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tyrosinkinase-Inhibitoren verbessern PFS und/oder OS in der First- und Second-line Behandlung (LoE: 1b) • Sorafenib ist wirksam in der Second-line Therapie nach Versagen der Zytokin-Therapie oder bei Patienten, die ungeeignet sind für Zytokine (LoE: 1b) • Pazopanib ist überlegen zu Placebo bei Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung (LoE: 1b) • Everolimus verlängert PFS bei Patienten nach Versagen von Tyrosinkinase-Inhibitoren. (LoE: keine Angabe) <p>Empfehlungen zur systemischen Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib ist empfohlen als Second-line Therapie nach Zytokin-Versagen (GoR A) • Pazopanib ist empfohlen als First-line und nach Zytokin-Versagen (GoR A) • Everolimus kann empfohlen werden als Second-line Behandlung nach Versagen von Tyrosinkinase-Inhibitoren (GoR A)
<p>Escudier et al. / European Society for Medical Oncology (ESMO)</p> <p>Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5 v137-v139</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Second-line Therapien nach Versagen von Zytokinen sind: Sorafenib (LoE I, GoR A) oder Pazopanib (wenn zugelassen). Sunitinib bleibt eine Option auf Basis von Phase II Daten. • Second-line Therapie nach Versagen von Tyrosinkinase-Inhibitoren: Everolimus ist Therapiestandard nach Zulassung in 2009 (LoE I, GoR A). • Beim nicht-klarzelligen Karzinom liegen nur wenige Daten vor. Sunitinib und Sorafenib werden als mögliche Optionen trotz limitierter Wirksamkeit erachtet. Temsirolimus könnte eine Alternative nach Subgruppenanalysen aus neueren pivotalen Studien der Phase III darstellen ((LoE III, GoR B).
<p>Hotte et al. / Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p>The Use of Inhibitors of Angiogenesis in Patients</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus ist empfohlen als Second-line oder Third-line Therapie nach Vorbehandlung mit Sunitinib, Sorafenib oder beiden Wirkstoffen, basierend auf der 70% Risikoreduktion der Krankheitsprogression.

<p>with Inoperable Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer: Guideline Recommendations: April 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib sollte erwogen werden als Behandlungsoption bei Patienten mit einer Progression nach initialer Immuntherapie, basierend auf der 56% Risikoreduktion in der Krankheitsprogression oder Mortalität in der Second-line Behandlung bei Patienten mit einem guten bis mittleren Risiko.
<p>Motzer et al./ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Kidney Cancer. Version 2.2012 2012</p> <p>Siehe auch: Motzer et al./ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Kidney Cancer. Version 2:2011 J Natl Compr Canc Netw 2011;9:960-977</p>	<p>Therapieoptionen nach der First-line Therapie* beim vorwiegend <u>klarzelligen</u> Nierenzellkarzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Studie ODER • Everolimus (Evidenz und Konsens Kategorie 1 nach Tyrosinkinse-Inhibitoren) ODER • Axitinib (Evidenz und Konsens Kategorie 1) ODER • Sorafenib (Evidenz und Konsens Kategorie 1 nach Zytokinen und 2A nach anderen Tyrosinkinse-Inhibitoren) ODER • Sunitinib (Evidenz und Konsens Kategorie 1 nach Zytokinen und 2A nach anderen Tyrosinkinse-Inhibitoren) ODER • Pazopanib (Evidenz und Konsens Kategorie 1 nach Zytokinen und 3 nach anderen Tyrosinkinse-Inhibitoren) ODER • Temsirolimus (Evidenz und Konsens Kategorie 2A nach Zytokinen und 2B nach Tyrosinkinse-Inhibitoren) ODER • Bevacizumab (Evidenz und Konsens Kategorie 2A nach Zytokinen und 2B nach Tyrosinkinse-Inhibitoren) ODER • IFN oder IL-2 (Evidenz und Konsens Kategorie 2B) <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Best supportive care** (nach NCCN Guidelines for Palliative Care) <p>* Tyrosinkinse-Inhibitoren mit Kategorie 1 in der Reihenfolge der FDA-Zulassung aufgeführt. ** BSC kann enthalten: palliative Radiotherapie, Metastasektomie, Bisphosphonate oder RANK-Liganden Inhibition für Knochenmetastasen.</p> <p>Anmerkung FBMed: Die Version 2.2012 ist ergänzt um Axitinib.</p>

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	
<p>NICE Single Technology Appraisal. Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment Final scope 2012</p>	<p>Best supportive care</p>

Details zur Recherchestrategie

Cochrane Library am 22.02.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
-------------	-----------	---------

#1	MeSH descriptor Carcinoma, Renal Cell explode all trees	389
#2	(carcinoma*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (cancer*):ti,ab,kw	60671
#3	(renal cell):ti,ab,kw	1679
#4	(adenocarcioma*):ti,ab,kw	1
#5	(Hypernephroma*):ti,ab,kw or (Grawitz Tumor*):ti,ab,kw	5
#6	(#2 OR #4)	60671
#7	(#3 AND #6)	867
#8	(#1 OR #5 OR #7)	871
#9	(#8), from 2006 to 2012	280

Cochrane Reviews [8] | Other Reviews [15] | Trials [211] | Methods Studies [1] | Technology Assessments [32] | Economic Evaluations [13] | Cochrane Groups [0]

Importiert: 2 Cochrane Reviews, 15 Other Reviews, 32 Technology Assessments

MEDLINE (PubMed) am 22.02.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	18987
#2	Search renal cell[Title/Abstract]	22500
#3	Search (((carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]	1670564
#4	Search adenocarcinoma*[Title/Abstract]	85381
#5	Search (#3) OR #4	1688202
#6	Search (#2) AND #5	21361
#7	Search Hypernephroma*[Title/Abstract]	1323
#8	Search Grawitz Tumor*[Title/Abstract]	84
#9	Search (((#1) OR #6) OR #7) OR #8	26474
#10	Search (((#1) OR #6) OR #7) OR #8 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2006 to 2012	43
#11	Search systematic review*[Title/Abstract]	33941
#12	Search meta-analysis[Title/Abstract]	34162
#13	Search metaanalysis[Title/Abstract]	885
#14	Search meta analysis[Title/Abstract]	34162
#15	Search meta analyses[Title/Abstract]	9327
#16	Search metaanalyses[Title/Abstract]	249
#17	Search meta-analyses[Title/Abstract]	9327
#18	Search meta analytic[Title/Abstract]	2294

#19	Search meta-analytic[Title/Abstract]	2294
#20	Search (((((((#11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19	66369
#21	Search (#9) AND #20	97
#22	Search (#9) AND #20 Limits: Publication Date from 2006 to 2012	73
#23	Search (#10) OR #22	84
#24	Search (((#1) OR #6) OR #7) OR #8 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2006 to 2012	291
#25	Search (#24) NOT #23	212
#26	Select 54 document(s)	54
#27	Select 15 document(s)	15

#26 und #27 importiert (chirurgische Eingriffe/ unsystematische Reviews ausgeschlossen): 56 Treffer importiert nach Dublettenkontrolle

MEDLINE (PubMed) Leitlinien Recherche am 21.02.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#10	Search "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	18975
#11	Search renal cell[Title/Abstract]	22474
#12	Search (((carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]	1669076
#14	Search adenocarcinoma*[Title/Abstract]	85316
#15	Search Hypernephroma*[Title/Abstract]	1323
#16	Search Grawitz Tumor*[Title/Abstract]	84
#17	Search (#12) OR #14	1686701
#18	Search (#17) AND #11	21335
#19	Search ((#18) OR #16) OR #15	22615
#20	Search (#19) OR #10	26447
#21	Search (#19) OR #10 Limits: Practice Guideline, Guideline, Publication Date from 2006 to 2012	15

6 Dokumente importiert

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Nierenzellkarzinom, Nierenkarzinom, Hypernephrom, Grawitztumor, renal cancer, kidney cancer in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 121 Quellen.

Literaturverzeichnis

Comite d'Avaluacio de Medicaments d'Utilitzacio Hospitalaria (CAMUH). Pazopanib (Votrient) for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ) - formerly CAHTA 2011.

Comite d'Avaluacio de Medicaments d'Utilitzacio Hospitalaria (CAMUH). Everolimus (Afinitor) for the treatment of renal cell carcinoma. Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ) - formerly CAHTA 2011.

Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* 2011; 108 (10): 1556-63.

Coppin C, Le L, Wilt TJ, Kollmannsberger C. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Stand: 30.06.2010. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (2): CD006017.

Di Lorenzo G., Autorino R, Sternberg CN. Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era. *Eur Urol* 2009; 56 (6): 959-71.

Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356 (2): 125-34.

Escudier B, Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5 v137-v139.

Hotte S, Waldron T, Bjarnason G, Jewett M, MacKenzie M, Segal R, Winquist E. The Use of Inhibitors of Angiogenesis in Patients with Inoperable Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer: Guideline Recommendations : April 2009. <https://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/diseasesite/genito-eps/>, Zugriff am 20.02.2012 .

Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Patard JJ, Mulders PF, Sinescu IC. EAU guidelines on renal cell carcinoma. Stand: April 2010. http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Renal_Cell_Carcinoma%202010.pdf, Zugriff am 20.02.2012 .

Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bolger GB, Boston B, Carducci MA, Choueiri TK, Figlin RA, Fishman M, Hancock SL, Hudes GR, Jonasch E, Kessinger A, Kuzel TM, Lange PH, Levine EG, Margolin KA, Michaelson MD, Olencki T, Pili R, Redman BG, Robertson CN, Schwartz LH, Sheinfeld J, Wang J. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. Version 2:2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf, Zugriff am 20.02.2012 .

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grunwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372 (9637): 449-56.

Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, Carducci MA, Chang SS, Choueiri TK, Hancock SL, Hudes GR, Jonasch E, Josephson D, Kuzel TM, Levine EG, Lin DW, Margolin KA, Michaelson MD, Olencki T, Pili R, Ratliff TW, Redman BG, Robertson CN, Ryan CJ, Sheinfeld J, Spiess PE, Wang J, Wilder RB . NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. Version 2:2011. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9 (9): 960-77.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced

and/or metastatic renal cell carcinoma. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2011.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment (Final scope). Stand: Juni 2012. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012.

Pitt M, Crathorne L, Moxham T, Bond M, Hyde C. Everolimus for the second-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell cancer: a critique of the submission from Novartis. *Health Technol Assess* 2010; 14 (Suppl. 2): 41-6.

Sivendran S, Liu Z, Portas LJ, Jr., Yu M, Hahn N, Sonpavde G, Oh WK, Galsky MD. Treatment-related mortality with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced solid tumors: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012. 2012 May 29. [Epub ahead of print]

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28 (6): 1061-8.

Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14 (2).