



Axitinib

Beschluss vom: 21. September 2017
In Kraft getreten am: 21. September 2017
BAnz AT 19.10.2017 B2

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. September 2012):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nivolumab oder Everolimus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Nivolumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sorafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sorafenib:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

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

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

Studien AXIS und A4061051/L2: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)¹

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

¹ Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A17-12)

² Daten aus: Dossier Axitinib Modul 4A

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

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

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

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

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

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

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

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

ca. 480 – 2400 Patienten

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

ca. 3 – 6 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axitinib	46 867,43 € – 93 734,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Everolimus	53 738,75 €
Nivolumab	77 921,48 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt