

IQWiG-Berichte – Nr. 519

Axitinib
(Nierenzellkarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)

Dossierbewertung

Auftrag: A17-12
Version: 1.0
Stand: 29.06.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Axitinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.03.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-12

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Mikulić
- Getrud Egger
- Ulrich Grouven
- Simone Johner
- Ulrike Lampert
- Miriam Luhn
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Axitinib, Karzinom – Nierenzell, Nutzenbewertung, NCT00678392, NCT00920816

Keywords: Axitinib, Carcinoma – Renal Cell, Benefit Assessment, NCT00678392, NCT00920816

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	11
2.3 Fragestellung 1: Sunitinib-vorbehandelte Patienten	12
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)	12
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	12
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	13
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	13
2.4 Fragestellung 2: Zytokin-vorbehandelte Patienten	14
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)	14
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	14
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	14
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	24
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	24
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial.....	25
2.4.2.3 Ergebnisse.....	27
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	35
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	37
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	37
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	40
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	42
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	44
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	46
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1).....	46
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)	46

2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	46
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	47
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	50
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	50
2.6.2.3.2	Studienpool	53
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	53
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial	55
2.6.2.4.3	Ergebnisse	57
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	62
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	63
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	63
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	63
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	63
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	64
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	65
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	65
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	65
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	66
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	66
3	Kosten der Therapie	67
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2).....	67
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	67
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	67
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	67
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	71
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3).....	71

3.2.1	Behandlungsdauer	71
3.2.2	Verbrauch	71
3.2.3	Kosten.....	72
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	72
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	72
3.2.6	Versorgungsanteile	72
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	72
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	74
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	74
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	74
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	75
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	76
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
5	Literatur	79
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu den Ergebnissen der Studien AXIS und A4061051/2L, sofern verfügbar (Fragestellung 1: Zytokin-Population).....	82
	Anhang B – Forest Plots (Fragestellung 1: Zytokin-Population)	94
	Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1: Zytokin-Population).....	96
	Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Axitinib	4
Tabelle 3: Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Axitinib	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib.....	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib	20
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	21
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	23
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	24
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	25
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	26
Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	28
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität – Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	31
Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen, Ereigniszeitanalyse) – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	36
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	38
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib (Zytokin-Population).....	40
Tabelle 19: Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	44
Tabelle 20: Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	74
Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	75
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	76
Tabelle 23: Häufige UE-Auswahl des pU (Studie AXIS) – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	96

Tabelle 24: Häufige UE – Auswahl des pU (Studie A4061051/2L) – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)..... 97

Tabelle 25: Häufige UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Auswahl des pU (Studie AXIS) – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population) 98

Tabelle 26: Häufige UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Auswahl des pU (Studie A4061051/2L) – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population) 99

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	82
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	82
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FKSI-DRS (Responder) aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	83
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FKSI-DRS (Responder) aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	83
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	84
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	84
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	85
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Alopezie aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	85
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Alopezie aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	86
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ausschlag aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	86
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ausschlag aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	87
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dysphonie aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	87
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dysphonie aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	88
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Übelkeit aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	88
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Übelkeit aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population).....	89
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	89
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	90
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ausschlag aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib – Subgruppenmerkmal Region: Asien (Zytokin-Population)	90
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ausschlag aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib – Subgruppenmerkmal Region: Europa (Zytokin-Population)	91

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ausschlag aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib – Subgruppenmerkmal Region: Nordamerika (Zytokin-Population)	91
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ausschlag aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib – Subgruppenmerkmal Region: andere (Zytokin-Population)	92
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ausschlag aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib – Subgruppenmerkmal Region: Asien (Zytokin-Population)	92
Abbildung 23: Metaanalyse der Studien AXIS und A4061051/2L für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	94
Abbildung 24: Metaanalyse der Studien AXIS und A4061051/2L für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE Grad ≥ 3) aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)	94
Abbildung 25: Subgruppenergebnisse der Metaanalyse der Studien AXIS und A4061051/2L für den Endpunkt Ausschlag aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib: Subgruppenmerkmal Region (Zytokin-Population).....	95

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common-Technology-Criteria-for-Adverse-Events
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions Fragebogen
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre
OS	Overall survival
PFS	Progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Axitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.03.2017 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 01.10.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 21.03.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 21.03.2017 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Axitinib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU 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).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Axitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.03.2017 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 01.10.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 21.03.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 21.03.2017 aus. Gründe für die Befristung waren zum einen das Fehlen von Daten für Sunitinib-vorbehandelte Patienten ebenso wie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung oder Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom. Zum anderen bestand eine Unsicherheit bei der Interpretation der Studienergebnisse zu Nebenwirkungen, da diese nicht vollständig und differenziert nach Schweregrad vorgelegt wurden.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Axitinib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib	Nivolumab oder Everolimus
2	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin	Sorafenib

a: Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und / oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für die Fragestellung 1 wählt der pU aus den dargestellten Optionen Nivolumab.

Die vorliegende Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Sunitinib-vorbehandelte Patienten

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung 2: Zytokin-vorbehandelte Patienten

Studiencharakteristika

Für die vorliegende Fragestellung werden die Studie AXIS, die auch schon in der Erstbewertung eingeschlossen wurde (Auftrag A12-14), und die Studie A4061051/2L in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studien zum Vergleich von Axitinib und Sorafenib. Die Studie A4061051/2L wurde fast ausschließlich in Asien durchgeführt.

In die Studien AXIS und A4061051/2L wurden erwachsene Patienten mit klarzelligem metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 eingeschlossen. Für die vorliegende Fragestellung ist jeweils nur die Teilpopulation Zytokin-vorbehandelter Patienten relevant. In die Studien AXIS und A4061051/2L wurden keine Patienten mit ECOG-PS > 1 , nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder ohne Metastasen eingeschlossen.

In der Studie AXIS wurden 723 Patienten im Verhältnis 1:1 und in der Studie A4061051/2L 204 Patienten im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die relevante Teilpopulation der Studie AXIS umfasste 126 Patienten im Axitinib-Arm und 125 Patienten im Sorafenib-Arm, die relevante Teilpopulation der Studie A4061051/2L umfasste 68 und 35 Patienten.

Die Vorgaben zur Behandlung der Patienten einschließlich möglicher Dosisanpassungen entsprachen in beiden Studien den Fachinformationen von Axitinib und Sorafenib.

Primärer Endpunkt der Studien war das progressionsfreie Überleben (PFS), relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien AXIS und A4061051/2L als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben in beiden Studien als niedrig eingestuft, während die Endpunkte zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen in beiden Studien ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen.

Ergebnisse

Auf Basis der vorliegenden Daten aus den Studien AXIS und A4061051/2L kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Beleg, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für die übrigen Endpunkte können aufgrund des erhöhten Verzerrungspotenzials maximal Hinweise abgeleitet werden, wenn Daten aus beiden Studien in die Bewertung eingehen.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Symptomatik (FKSI-DRS)
- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien AXIS und A4061051/2L wurden keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben, die in geeigneter Weise die gesundheitsbezogene Lebensqualität abbilden. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUE
- Schwere UE (UE mit CTCAE Grad 3 oder 4)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Therapieabbrüche wegen UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE liegen in keiner der beiden Studien interpretierbare Daten vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Spezifische UE

- Alopezie
- Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Alopezie und Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axitinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib.

- Ausschlag

Für den Endpunkt Ausschlag zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axitinib. Bei diesem Endpunkt liegt darüber hinaus ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Region (Asien, Europa, Nordamerika, andere) vor, der jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenzen bleibt.

Für den Endpunkt Ausschlag ergibt sich somit ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib.

- Dysphonie

Für den Endpunkt Dysphonie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib.

- Fatigue (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Fatigue (CTCAE Grad ≥ 3) ist nur für die Studie AXIS ein Effektschätzer berechenbar. In der Studie AXIS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib.

- Übelkeit

Für den Endpunkt Übelkeit liegt ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Axitinib vor. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

▫ Schilddrüsenunterfunktion

Für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion zeigt sich zwischen den Studien bedeutsame Heterogenität. Eine Zusammenfassung beider Studien für diesen Endpunkt ist entsprechend nicht sinnvoll. Es werden nur die Ergebnisse der Studie AXIS für die Bewertung herangezogen, da diese größer war und auch Patienten aus Europa einschloss. In dieser Studie zeigt sich für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet.

Fragestellung 1: Sunitinib-vorbehandelte Patienten

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib (Fragestellung 1) keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt.

Fragestellung 2: Zytokin-vorbehandelte Patienten

In der Fragestellung 2 (Zytokin-vorbehandelte Patienten) liegen 2 relevante Studien (AXIS und A4061051/2L) vor. In der Gesamtschau der Ergebnisse ergeben sich auf der Seite der positiven Effekte 3 Hinweise auf einen geringeren Schaden von Axitinib: in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE Grad ≥ 3) mit dem Ausmaß erheblich und in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für die Endpunkte Alopezie und Ausschlag jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird keine getrennte Abwägung für Patienten aus Asien und Europa gegenüber Patienten aus Nordamerika vorgenommen.

Auf der Seite der negativen Effekte liegen ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Axitinib in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Dysphonie mit dem Ausmaß beträchtlich, sowie 2 Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Axitinib, einer in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Fatigue (CTCAE Grad ≥ 3) mit dem Ausmaß gering und einer in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Insgesamt werden die positiven Effekte durch die negativen Effekte nicht gänzlich infrage gestellt, der geringere Schaden erheblichen Ausmaßes wird jedoch auf einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes herabgestuft.

Der pU legt für die relevante Teilpopulation keine vollständige Übersicht aller UE vor, sondern präsentiert nur Ergebnisse zu ausgewählten Ereignissen und dies auch nur für UE mit CTCAE Grad ≥ 3 und UE jeglichen Schweregrads. Angaben zu Häufigkeiten von SUE und Abbrüchen wegen UE fehlen ganz. Aufgrund dieser Unsicherheiten wird die Ergebnissicherheit insgesamt auf einen Anhaltspunkt abgesenkt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib.

Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Axitinib.

Tabelle 3: Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib	Nivolumab oder Everolimus	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin ^c	Sorafenib	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

a: Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und / oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt.
 b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 c: In die beiden relevanten Studien waren nur Patienten mit klarzelligem metastasierten Nierenzellkarzinom mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 , nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder ohne Metastasen übertragen werden können.
 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzende Informationen zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Der Umsetzung der vom G-BA im ersten Beschluss zu Axitinib formulierten Befristungsaufgaben ist der pU im vorliegenden Dossier nur teilweise nachgekommen. Er legt weiterhin weder Studien zu Sunitinib-vorbehandelten Patienten noch zu Patienten mit lokal

fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung oder nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom vor. Zu den Nebenwirkungen der Studien AXIS und A4061051/2L stellt der pU für die Neubewertung zwar Daten zu den vom G-BA beispielhaft genannten UE zur Verfügung und liefert auch Auswertungen für die spezifischen UE differenziert nach Schweregrad (CTCAE Grad ≥ 3). Da jedoch im vorliegenden Dossier wiederum keine Daten zu allen in der relevanten Teilpopulation aufgetretenen UE, differenziert nach Schweregrad, vorliegen, lässt sich die Auswahl der spezifischen UE weiterhin nicht vollständig nachvollziehen.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Axitinib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib	Nivolumab oder Everolimus
2	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin	Sorafenib

a: Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und / oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für die Fragestellung 1 wählt der pU aus den dargestellten Optionen Nivolumab.

Die vorliegende Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: Sunitinib-vorbehandelte Patienten

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Axitinib (Stand zum 01.02.2017)
- bibliografische Recherchen zu Axitinib (letzte Suche am 11.01.2017)
- Suchen in Studienregistern zu Axitinib (letzte Suche am 12.01.2017)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 11.01.2017)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 11.01.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Axitinib (letzte Suche am 05.04.2017)

Der pU identifiziert für diese Fragestellung keine Studie für einen direkten Vergleich von Axitinib und Sorafenib. Auch durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine direkt vergleichenden Studien von Axitinib für Sunitinib-vorbehandelte Patienten identifiziert.

Für einen möglichen indirekten Vergleich identifiziert der pU auf Seite des zu bewertenden Arzneimittels 2 Studien, in denen Axitinib mit Sorafenib verglichen wird (AXIS und A4061051/2L, siehe Abschnitt 2.4). Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU eine Studie, die Nivolumab und Everolimus vergleicht (CheckMate 025 [3]).

Da in der Nivolumab-Studie die Ergebnisse für Sunitinib-vorbehandelte Patienten nicht separat berichtet seien und die vorhandenen Daten auch nicht genügen würden, um eine ausreichende Ähnlichkeit der Studienpopulationen der 3 identifizierten Studien zu gewährleisten, nimmt der pU von der Durchführung eines indirekten Vergleichs Abstand (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2).

Damit liegen für die vorliegende Fragestellung, wie auch in der Erstbewertung zu Axitinib [4], keine relevanten Studien vor.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib liegen keine

Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.4 Fragestellung 2: Zytokin-vorbehandelte Patienten

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Axitinib (Stand zum 01.02.2017)
- bibliografische Recherchen zu Axitinib (letzte Suche am 11.01.2017)
- Suchen in Studienregistern zu Axitinib (letzte Suche am 12.01.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Axitinib (letzte Suche am 05.04.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
A4061032 (AXIS ^b)	ja	ja	nein
A4061051/2L	nein	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Für die vorliegende Fragestellung werden die Studie AXIS, die auch schon in der Erstbewertung eingeschlossen wurde (Auftrag A12-14 [4]), und die Studie A4061051/2L in die Nutzenbewertung eingeschlossen. In den beiden eingeschlossenen Studien AXIS und A4061051/2L wird Axitinib mit Sorafenib verglichen.

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AXIS	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit klarzelligem metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie mit Sunitinib, Bevacizumab + IFN-alpha, Temozolomid oder Zytokinen und ECOG-PS \leq 1	Axitinib (N = 361) Sorafenib (N = 362) Davon relevante Teilpopulation ^b Axitinib (n = 126) Sorafenib (n = 125)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zum Tod, Progression, inakzeptablen Nebenwirkungen, Abbruch auf Wunsch des Patienten, Rückzug der Einverständniserklärung Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einverständniserklärung, oder Studienende (mindestens 3 Jahre nach Randomisierung der letzten Patienten)	175 Zentren in 22 Ländern (Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Indien, Irland, Italien, Japan, Kanada, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Singapur, Slowakei, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich) 09/2008–02/2016 Datenschnitte: 31.08.2010 (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE) 01.11.2011 (Gesamtüberleben, UE) bis zur letzten Patientensuche (25.02.2016): Nachbeobachtung von Patienten, die noch unter Behandlung waren (UE)	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
A4061051/2L ^c	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit klarzelligem metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie mit Sunitinib, Zytokinen oder beidem und ECOG-PS \leq 1	Axitinib (N = 135) Sorafenib (N = 69) Davon relevante Teilpopulation ^b Axitinib (n = 68) Sorafenib (n = 35)	Screening: 28Tage Behandlung: bis zum Tod, Progression, inakzeptablen Nebenwirkungen, Abbruch auf Wunsch des Patienten, Rückzug der Einverständniserklärung Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einverständniserklärung, oder Studienende (mindestens 3 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten)	30 Zentren in 7 Ländern ^d (China, Indien, Malaysia, Philippinen, Taiwan, Ukraine, USA) 08/2009–laufend Datenschnitt: 31.10.2011	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Morbidität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Zytokin-vorbehandelte Patienten. Die Angaben in den folgenden Tabellen beziehen sich ausschließlich auf diese Teilpopulation.</p> <p>c: Die Studie A4061051 besteht aus einem Studienteil, der Axitinib in der Erstlinienanwendung betrachtet, und einem Zweitlinienteil (2L). Da für die vorliegende Bewertung ausschließlich der Zweitlinienteil relevant ist, wird nur dieser betrachtet, daher die Bezeichnung der Studie mit A4061051/2L.</p> <p>d: 99 % der Patienten stammten aus Asien.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; INF: Interferon; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Studie	Intervention	Vergleich
AXIS	Axitinib oral Startdosis: 2 x 5 mg/Tag Dosiserhöhung bei guter Verträglichkeit: bis zu 2 x 10 mg/Tag Dosisreduktion bei Unverträglichkeit auf bis zu 2 x 2 mg/Tag Therapieunterbrechung möglich	Sorafenib oral Startdosis: 2 x 400 mg/Tag Dosiserhöhung nicht erlaubt Dosisreduktion bei Unverträglichkeit auf 400 mg/Tag oder alle 2 Tage Therapieunterbrechung möglich
<p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zytokin als Erstlinientherapie ▪ Nicht mehr als eine systemische Vortherapie ▪ Keine adjuvanten oder neoadjuvanten systemischen Therapien <p>Erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Palliative Radiotherapie zur Schmerzkontrolle bei Knochenmetastasen, die bereits zu Studienbeginn bestanden ▪ Palliative und unterstützende Behandlung krankheitsbedingter Symptome, einschließlich Schmerzmedikation <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Starke CYP3A4 oder CYP1A2 Induktoren ▪ Starke CYP3A4 Hemmer ▪ Chemotherapie oder andere experimentelle Tumorthérapien 		
A4061051/ 2L	Axitinib oral Startdosis: 2 x 5 mg/Tag Dosiserhöhung bei guter Verträglichkeit: bis zu 2 x 10 mg/Tag Dosisreduktion bei Unverträglichkeit auf bis zu 2 x 2 mg/Tag Therapieunterbrechung möglich	Sorafenib oral Startdosis: 2 x 400 mg/Tag Dosiserhöhung nicht erlaubt Dosisreduktion bei Unverträglichkeit auf 400 mg/Tag oder alle 2 Tage Therapieunterbrechung möglich
<p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zytokin als Erstlinientherapie ▪ Nicht mehr als eine systemische Vortherapie ▪ Keine adjuvanten oder neoadjuvanten Therapien < 6 Monate vor Studieneinschluss <p>Erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Palliative Radiotherapie zur Schmerzkontrolle bei Knochenmetastasen, die bereits zu Studienbeginn bestanden ▪ Palliative und unterstützende Behandlung krankheitsbedingter Symptome, einschließlich Schmerzmedikation <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Starke CYP3A4 oder CYP1A2 Induktoren ▪ Starke CYP3A4 Hemmer ▪ Chemotherapie oder andere experimentelle Tumorthérapien 		
<p>CYP: Cytochrom P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Studiendesign

Bei den Studien AXIS und A4061051/2L handelt es sich um randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studien zum Vergleich von Axitinib und Sorafenib. Beide Studien waren multizentrisch angelegt.

In die Studien AXIS und A4061051/2L wurden erwachsene Patienten mit klarzelligem metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 eingeschlossen. Die vorangegangene systemische Therapie konnte in der Studie AXIS aus Sunitinib, Bevacizumab + IFN-alpha, Temozolomid oder Zytokinen und in der Studie A4061051/2L aus Sunitinib, Zytokinen oder beidem bestehen. Für die vorliegende Fragestellung ist jeweils nur die Teilpopulation Zytokin-vorbehandelter Patienten relevant.

Die in den Studien untersuchte Population mit Zytokin-Vorbehandlung entspricht dem Anwendungsgebiet von Axitinib in der vorliegenden Fragestellung. In die Studien wurden jedoch keine Patienten mit ECOG-PS > 1 , nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder ohne Metastasen eingeschlossen.

Die Randomisierung erfolgte in beiden Studien stratifiziert nach ECOG-PS und vorangegangener Therapie. In der Studie AXIS wurden die 723 Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Axitinib (N = 361) oder Sorafenib (N = 362) zugeteilt. In der Studie A4061051/2L erfolgte die Zuteilung der 204 Patienten im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme (Axitinib: N = 135, Sorafenib: N = 69). Die relevante Teilpopulation der Studie AXIS umfasste 126 Patienten im Axitinib-Arm und 125 im Sorafenib-Arm, die relevante Teilpopulation der Studie A4061051/2L umfasste 68 Patienten und 35 Patienten.

Die Studie AXIS wurde in 22 Ländern in Australien, Nord- und Südamerika, Asien und Europa durchgeführt. Bei der Studie A4061051/2L handelt es sich um den Zweitlinienteil einer Studie, in der Axitinib sowohl in der Erstlinientherapie als auch in der Zweitlinientherapie untersucht wurde. Diese Studie wurde in 7 Ländern, fast ausschließlich in Asien, durchgeführt.

Die Vorgaben zur Behandlung der Patienten einschließlich möglicher Dosisanpassungen entsprachen in beiden Studien den Fachinformationen von Axitinib und Sorafenib [5,6], mit Ausnahme der Möglichkeit bei Unverträglichkeit die Sorafenib-Dosis auf 400 mg alle 2 Tage zu reduzieren. Die entsprechende Fachinformation sieht nur eine Reduktion auf 400 mg/Tag vor. Es geht jedoch aus den Studienunterlagen für beide Studien hervor, dass für alle Patienten die durchschnittliche Tagesdosis bei mindestens 400 mg lag.

Die Behandlung mit Axitinib oder Sorafenib sollte in beiden Studien bis zu einem Progress der Erkrankung (gemessen über die Kriterien Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] Version 1.0), zum Tod, inakzeptablen Nebenwirkungen, Abbruch auf Wunsch des Patienten oder Rückzug der Einverständniserklärung erfolgen. Für anschließende

Folgetherapien gab es keine Einschränkungen. Die Gabe von Axitinib oder Sorafenib war laut Studienprotokoll nach Abschluss der Studientherapie nicht vorgesehen.

In der Studie AXIS erhielten zum 2. Datenschnitt (01.11.2011) in beiden Armen rund 46 % der Patienten der relevanten Teilpopulation eine Folgetherapie. Die häufigsten Folgetherapien waren Everolimus und Sunitinib (ca. 16 % bis 23 % der Patienten). Abweichend vom Studienprotokoll erhielten in der Studie AXIS ca. 10 % der Patienten im Axitinib- und ca. 9 % der Patienten im Sorafenib-Arm Sorafenib als Folgetherapie. Für die Studie A4061051/2L liegen keine Angaben zu Folgetherapien in der relevanten Teilpopulation vor. Von der Gesamtpopulation erhielten zum Zeitpunkt des Datenschnitts rund 6 % der Patienten im Axitinib- und 13 % der Patienten im Sorafenib-Arm eine Folgetherapie, bei 2 Patienten im Axitinib-Arm bestand diese aus Sorafenib.

Primärer Endpunkt der Studien war das progressionsfreie Überleben (PFS), relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen.

Auswertung und Datenschnitte

Für die Studie AXIS wurden zu 3 Zeitpunkten Auswertungen durchgeführt:

- 1. Datenschnitt (31.08.2010): finale Analyse des primären Endpunkts PFS (geplant nach 409 Ereignissen)
- 2. Datenschnitt (01.11.2011): finale Analyse des Endpunkts OS (geplant nach 417 Ereignissen)
- Auswertung zu Studienende (25.02.2016)

Der 1. Datenschnitt bildete die primäre Grundlage für die Erstbewertung von Axitinib (Auftrag A12-14 [4]). Nur für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen bereits Auswertungen zum 2. Datenschnitt vor, die in die Erstbewertung eingeschlossen wurden. In der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzt der pU die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt der Studie AXIS um Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen. In Modul 5 ist weiterhin eine Auswertung der Nebenwirkungen bei Patienten enthalten, die nach dem 2. Datenschnitt noch unter Behandlung standen. Diese Auswertung erfolgte zum Studienende am 25.02.2016 und wurde nur für die Gesamtpopulation durchgeführt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben analog zur Erstbewertung die Analysen zum 2. Datenschnitt herangezogen. Für unerwünschte Ereignisse hat der pU im Modul 4A Auswertungen für die relevante Teilpopulation zum 1. und 2. Datenschnitt vorgelegt. Für die Nutzenbewertung wird für diesen Endpunkt aufgrund der längeren Beobachtungszeit und um eine Vergleichbarkeit zu den Gesamtmortalitätsdaten herzustellen, ebenfalls der 2. Datenschnitt herangezogen. Der überwiegende Teil der Patienten der relevanten Teilpopulation (> 75 %) hatte zu diesem Zeitpunkt die Studienbehandlung schon beendet. Für die Fragebögen zur Morbidität liegen nur Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vom 31.08.2010 vor. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass die Fragebögen nach dem 1. Datenschnitt nicht mehr ausgefüllt werden sollten.

In der Studie A4061051/2L basieren alle Auswertungen auf einem Datenschnitt vom 31.10.2011. Dieser Datenschnitt war nicht über eine Fallzahlplanung präspezifiziert. Es geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, wie das Datum dieses Datenschnitts bestimmt wurde.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
AXIS	
Mortalität Gesamtüberleben	bis Tod, Rückzug der Einverständniserklärung oder Studienende (mindestens 3 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten)
Morbidität Symptomatik (FKSI-DRS) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 28 Tage nach Behandlungsende bis 28 Tage nach Behandlungsende
Nebenwirkungen	bis 28 Tage nach Behandlungsende
A4061051/2L	
Mortalität Gesamtüberleben	bis Tod, Rückzug der Einverständniserklärung oder Studienende (mindestens 3 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten)
Morbidität Symptomatik (FKSI-DRS) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 28 Tage nach Behandlungsende bis 28 Tage nach Behandlungsende
Nebenwirkungen	bis 28 Tage nach Behandlungsende
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Morbidität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung (zuzüglich 28 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. der Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Zytokin-vorbehandelten Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Studie	Axitinib	Sorafenib
Charakteristika		
Kategorie		
AXIS	N ^a = 126	N ^a = 125
Alter [Jahre], MW (SD)	59 (11)	60 (10)
Geschlecht [w / m], %	25 / 75	30 / 70
Ethnie, n (%)		
weiß	82 (65,1)	81 (64,8)
asiatisch	43 (34,1)	42 (33,6)
andere	1 (0,8)	2 (1,6)
geografische Region, n (%)		
Europa	62 (49,2)	60 (48,0)
Asien	42 (33,3)	41 (32,8)
Nordamerika	19 (15,1)	19 (15,2)
andere	3 (2,4)	5 (4,0)
ECOG-PS, n (%)		
0	76 (60,3)	76 (60,8)
1	50 (39,7)	49 (39,2)
Krankheitsstadium, n (%)		
III	8 (6,3)	10 (8,0)
IV	118 (93,7)	115 (92,0)
Krankheitsdauer: Zeit seit histopathologischer Diagnose [Wochen], MW (SD)	207,9 (254,5)	191,9 (195,7)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
A4061051/2L	N ^a = 68	N ^a = 35
Alter [Jahre], MW (SD)	55 (14)	59 (11)
Geschlecht [w / m], %	41 / 59	29 / 71
Ethnie, n (%)		
weiß	1 (1,5)	0 (0)
asiatisch	67 (98,5)	35 (100)
ECOG-PS, n (%)		
0	39 (57,4)	20 (57,1)
1	29 (42,6)	15 (42,9)
Krankheitsstadium, n (%)		
IV	68 (100)	35 (100)
Krankheitsdauer: Zeit seit histopathologischer Diagnose [Wochen], MW (SD)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population) (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patienten der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus

Die Studien AXIS und A4061051/2L sind in der Zusammensetzung der Patientenpopulationen weitestgehend vergleichbar. In beiden Studien waren die Patienten im Mittel 56 beziehungsweise 59 Jahre alt, die Mehrzahl der Patienten war männlich (63 beziehungsweise 73 %) und fast alle Patienten befanden sich im Krankheitsstadium IV. Ein deutlicher Unterschied zwischen den Studien zeigt sich bei der ethnischen Zugehörigkeit der Patienten. In der Studie AXIS waren etwa 2 Drittel der Patienten weiß und 1 Drittel asiatisch, während in der Studie A4061051/2L fast alle Patienten asiatischer Abstammung waren.

Zu Therapie- und Studienabbruch liegen für keine der beiden Studien Daten für die relevante Teilpopulation vor.

Studienverlauf

Für keine der beiden Studien standen im aktuellen Dossier für die relevante Teilpopulation Informationen zur Behandlungsdauer der Patienten und zu Beobachtungszeiten für einzelne Endpunkte zur Verfügung (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Studie	Axitinib	Sorafenib
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
AXIS	N = 126	N = 125
1. Datenschnitt 31.08.2010		
Behandlungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
2. Datenschnitt 01.11.2011		
Behandlungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
A4061051/2L	N = 68	N = 35
Behandlungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

In den Gesamtpopulationen war jeweils die Krankheitsprogression Hauptabbruchgrund für die Studienmedikation. Es werden daher als Annäherung an die Behandlungsdauer (in Ermangelung der entsprechenden Angaben) die Daten zum PFS herangezogen. In beiden Studien zeigt sich in den relevanten Teilpopulationen beim medianen PFS ein Unterschied zwischen dem Axitinib- und dem Sorafenib-Arm (AXIS: 12,1 vs. 6,5 Monate [1. Datenschnitt, Angaben zum 2. Datenschnitt lagen nicht vor]; A4061051/2L: 10,1 vs. 6,5 Monate). Da alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben bis 28 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet werden sollten, ist von einem relevanten Unterschied zwischen den Beobachtungsdauern auszugehen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AXIS	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
A4061051_2L	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand gemäß visueller Analogskala des European Quality of Life-5 Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS)
 - Symptomatik gemäß Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Common-Technology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE] Grad 3 oder 4)
 - Therapieabbrüche wegen UE
 - Gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)	Spezifische UE ^a
AXIS	ja	ja	ja	nein ^b	ja	nein ^c	ja	ja
A4061051/2L	ja	ja	ja	nein ^b	nein ^c	nein ^c	ja	ja

a: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA, jeweils PT): „Alopezie“, „Ausschlag“, „Dysphonie“, „Fatigue (schwere UE CTCAE Grad ≥ 3)“, „Hand-Fuß-Syndrom (schwere UE CTCAE Grad ≥ 3)“, „Übelkeit“ und „Schilddrüsenunterfunktion“.

b: keine patientenrelevanten Endpunkte in dieser Kategorie erhoben (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3)

c: keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Studie	Studien-ebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)	spezifische UE ^a
AXIS	N	N	H ^{b, c}	H ^{b, c}	- ^d	H ^b	- ^e	H ^b	H ^{b, f}
A4061051/2L	N	N	H ^{b, c}	H ^{b, c}	- ^d	- ^e	- ^e	H ^b	H ^{b, f}

a: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Alopezie“, „Ausschlag“, „Dysphonie“, „Fatigue (schwere UE CTCAE Grad ≥ 3)“, „Hand-Fuß-Syndrom (schwere UE CTCAE Grad ≥ 3)“, „Übelkeit“ und „Schilddrüsenunterfunktion“.

b: unterschiedlich lange Beobachtungsdauern bei potenziell informativer Zensierung

c: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

d: keine patientenrelevanten Endpunkte in dieser Kategorie erhoben (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3)

e: keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3)

f: bei nicht schwerwiegenden / schweren UE-Endpunkten: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (siehe 2.6.2.4.2).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird in beiden Studien als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Die Endpunkte zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen weisen in beiden Studien ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dies ist zum einen in unterschiedlich langen Beobachtungsdauern bei potenziell informativer Zensierung und zum anderen (bei den Morbiditätsendpunkten und nicht schweren/ nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen) im offenen Studiendesign begründet. Diese Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene stimmt mit der des pU überein, der zur Begründung aber für alle Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial nur das offene Studiendesign, nicht jedoch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern heranzieht.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Der Fragebogen FKSI-15 wird nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, da er zu

einem großen Teil bereits durch den Einschluss der Subskala FKSI-DRS (Kategorie Morbidität) in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurde und weder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität noch der Symptomatik zugeordnet werden kann (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Für die Endpunkte SUE (in der Studie A4061051/2L) und die Abbrüche wegen UE (in beiden Studien) liegen ebenfalls keine verwertbaren Daten vor, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein relevanter Teil der Ereignisse auf einer Progression der Grunderkrankung beruht (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diese Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib herangezogen hat.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Axitinib mit Sorafenib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den Überlebenszeitanalysen der eingeschlossenen Endpunkte sind in Anhang A dargestellt. Die Forest Plots aller selbst gerechneten Metaanalysen finden sich in Anhang B. In Anhang C sind die vom pU in Modul 4A präsentierten häufigen UE dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Axitinib		Sorafenib		Axitinib vs. Sorafenib HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
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 ^a
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 ^a
Gesamt					0,87 [0,62; 1,22]; 0,420 ^b
Morbidität					
FKSI-DRS ^c					
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 ^a
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 ^a
Gesamt					0,98 [0,71; 1,35]; 0,904 ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine patientenrelevanten Endpunkte in dieser Kategorie erhoben					
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
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)	–
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 ^a
A4061051/2L (DS 31.10.2011)			keine verwertbaren Daten ^d		
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 ^a
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 ^a
Gesamt					0,85 [0,65; 1,10]; 0,207 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Axitinib		Sorafenib		Axitinib vs. Sorafenib HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UE					
AXIS (2. DS 01.11.2011)					keine verwertbaren Daten ^d
A4061051/2L (DS 31.10.2011)					keine verwertbaren Daten ^d
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 ^a
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 ^a
Gesamt					0,14 [0,08; 0,27]; < 0,001 ^b
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 ^a
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 ^a
Gesamt					0,48 [0,30; 0,76]; 0,002 ^b
Dysphonie					
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 ^a
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 ^a
Gesamt					2,61 [1,52; 4,48]; < 0,001 ^b
Fatigue (CTCAE Grad ≥ 3) ^e					
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 ^a
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.

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Axitinib		Sorafenib		Axitinib vs. Sorafenib HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE Grad ≥ 3) ^f					
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 ^a
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 ^a
Gesamt					0,30 [0,15; 0,62]; 0,001 ^g
Übelkeit					
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 ^a
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 ^a
Gesamt					1,85 [1,07; 3,22]; 0,029 ^b
Schilddrüsenunterfunktion					
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 ^a
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 ^a
Gesamt					Heterogenität: $I^2 = 47,7 \%$; $p = 0,167^h$
<p>a: Effekt und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: zweiseitiger Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-PS 0 oder 1</p> <p>b: Metaanalyse mit festem Effekt (homogene Datenlage, $I^2 = 0$)</p> <p>c: Verschlechterung um ≥ 3 Punkte während der Studie</p> <p>d: Die vorgelegte Auswertung beinhaltet sehr viele Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).</p> <p>e: 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>f: 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>g: eigene Berechnung: Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird</p> <p>h: Aufgrund der Heterogenität ist eine Zusammenfassung beider Studien nicht sinnvoll.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS: Datenschnitt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity – Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich:
Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Axitinib		Sorafenib		Axitinib vs. Sorafenib MD [95 %-KI]; p-Wert ^b		
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Studien- ende MW (SD)	N ^a		Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Studien- ende MW (SD)
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^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 ^d
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Effekt, 95 %-KI und p-Wert: MMRM mit einem Intercept Term, Behandlung, Zeit, einem Interaktionsterm Behandlung*Zeit und Baseline als Kovariaten</p> <p>c: eine positive Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung</p> <p>d: eigene Berechnung: Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Auf Basis der vorliegenden Daten aus den Studien AXIS und A4061051/2L kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Beleg, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für die übrigen Endpunkte können aufgrund des erhöhten Verzerrungspotenzials maximal Hinweise abgeleitet werden, wenn Daten aus beiden Studien in die Bewertung eingehen. Andernfalls ergeben sich lediglich Anhaltspunkte. Dies ist der Fall für die Endpunkte SUE, Fatigue und Schilddrüsenunterfunktion.

Mortality

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Morbidität

Symptomatik (FKSI-DRS)

Für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien AXIS und A4061051/2L wurden keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität in geeigneter Weise abbilden.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Fragebogen FKSI-15 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet und für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE liegen nur aus der Studie AXIS interpretierbare Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Es zeigt sich in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der jedoch die Ergebnisse beider Studien für die Bewertung heranzieht.

Schwere UE (UE mit CTCAE Grad 3 oder 4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Therapieabbrüche wegen UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE liegen in keiner der beiden Studien interpretierbare Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der jedoch die Ergebnisse beider Studien für die Bewertung heranzieht.

Spezifische UE

Alopezie

Für den Endpunkt Alopezie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Ausschlag

Für den Endpunkt Ausschlag zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axitinib.

Bei diesem Endpunkt liegt darüber hinaus ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Region (Asien, Europa, Nordamerika, andere) vor, der jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenzen bleibt (siehe Abschnitt 2.4.2.4).

Für den Endpunkt Ausschlag ergibt sich somit ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib.

Dies stimmt grundsätzlich mit der Einschätzung des pU überein, der auf Basis der Gesamtpopulation ebenfalls einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Dysphonie

Für den Endpunkt Dysphonie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Fatigue (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Fatigue (CTCAE Grad ≥ 3) ist nur für die Studie AXIS ein Effektschätzer berechenbar. In der Studie AXIS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt Fatigue auf Basis aller Ereignisse unabhängig vom Schweregrad betrachtet und keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib ableitet.

Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axitinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib.

Der pU beschreibt für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom auf Basis aller Ereignisse unabhängig vom Schweregrad ebenfalls einen Vorteil von Axitinib und leitet einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

Übelkeit

Für den Endpunkt Übelkeit liegt ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Axitinib vor. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jedoch nicht mehr als geringfügig.

Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Schilddrüsenunterfunktion

Für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion zeigt sich zwischen den Studien bedeutsame Heterogenität. Eine Zusammenfassung beider Studien für diesen Endpunkt ist entsprechend nicht sinnvoll. Die Studie AXIS (251 Patienten) ist deutlich größer als die Studie A4061051/2L (103 Patienten). Überdies wurden in die Studie AXIS auch Patienten aus Europa eingeschlossen, während in die Studie A4061051/2L fast ausschließlich Patienten aus

Asien eingeschlossen waren. Daher werden bei Heterogenität die Ergebnisse der Studie AXIS für die Bewertung herangezogen. Es zeigt sich in dieser Studie für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Axitinib.

Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Bewertung die Metaanalyse der beiden Studien heranzieht und einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Axitinib ableitet.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Asien, Europa, Nordamerika, andere)

Alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren prädefiniert. Nachfolgend werden für alle Endpunkte, bei denen aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern und potenziell informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag, nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen es einen Beleg für eine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal gibt (siehe Abschnitt 2.6.2.2). Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert < 0,05. Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden aufgrund der hohen Aussagesicherheit auch bei Hinweisen auf eine Effektmodifikation (p-Wert < 0,2) Subgruppen betrachtet. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Axitinib mit Sorafenib zusammen.

Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen, Ereigniszeitanalyse) – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Axitinib		Sorafenib		Axitinib vs. Sorafenib	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
Ausschlag						
Region						
AXIS						
Asien	42	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (19,0)	40	n. e. [0,6; n. b.] 16 (40,0)	0,38 [0,16; 0,90]	0,023
Europa	62	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (4,8)	59	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (23,7)	0,17 [0,05; 0,60]	0,002
Nordamerika	19	11,7 [1,4; 28,3] 10 (52,6)	19	n. e. [4,5; n. b.] 6 (31,6)	1,56 [0,55; 4,44]	0,402
Andere	3	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	5	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	n. b.	n. b.
A4061051/2L						
Asien	67	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (17,9)	35	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (28,6)	0,52 [0,22; 1,20]	0,116
Nordamerika	1	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	0	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	n. b.	n. b.
Gesamt					Interaktion:	0,022 ^c
Asien + Europa ^d					0,37 [0,21; 0,65] ^e	< 0,001 ^e
Nordamerika					1,56 [0,55; 4,43] ^e	0,404 ^e
<p>a: Falls nicht anders bezeichnet: Effekt und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell b: Falls nicht anders bezeichnet: p-Wert: zweiseitiger Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-PS 0 oder 1 c: eigene Berechnung, Q-Test auf Heterogenität, Subgruppen Asien + Europa / Nordamerika d: Zusammenfassung der Subgruppen Asien und Europa aufgrund homogener Effekte (Q-Test auf Heterogenität, eigene Berechnung: p = 0,345). Die Subgruppe „Andere“ wird aufgrund fehlender Ereignisse nicht berücksichtigt. e: eigene Berechnung: Metaanalyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>						

Nebenwirkungen

Ausschlag

Für den Endpunkt Ausschlag ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region (Asien, Europa, Nordamerika, andere). Aufgrund homogener Effekte (Q-Test auf Heterogenität, eigene Berechnung: p = 0,345) können die Subgruppen asiatischer und europäischer Patienten zusammengefasst werden (siehe Tabelle 16).

Für Patienten aus Asien und Europa zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Axitinib. Daraus ergibt sich für diese Subgruppe für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib. Für Patienten aus Nordamerika zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Mit Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext wird eine getrennte Abwägung für Patienten aus Asien und Europa gegenüber Patienten aus Nordamerika jedoch nicht als sinnvoll erachtet. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die Ergebnisse für Patienten aus Asien und Europa herangezogen.

Dies stimmt grundsätzlich mit der Einschätzung des pU überein, der auf Basis der Gesamtpopulation ebenfalls einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergibt Hinweise und Anhaltspunkte sowohl für einen geringeren als auch einen höheren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Axitinib vs. Sorafenib Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 29,4 vs. 27,8 Monate ^c HR: 0,87 [0,62; 1,22] p = 0,420	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
FKSI-DRS	Median (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 3 Punkte): 10,2–12,9 ^d vs. 7,6 ^c Monate HR: 0,98 [0,71; 1,35] p = 0,904	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D	Mittlere Änderungen zu Studienbeginn: -4,50 – -5,41 vs. -8,05 – -14,77 ^d MD: -1,08 [-3,98; 1,82]; p = 0,466	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben		
Nebenwirkungen		
SUE ^c	Median: 27,0 Monate vs. n. e. HR: 1,01 [0,64; 1,59] p = 0,977	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)	Median: 4,6–6,5 vs. 2,8–6,5 Monate ^d HR: 0,85 [0,65; 1,10] p = 0,207	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Fatigue (UE CTCAE Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,75 [1,09; 6,97] ^f HR: 0,36 [0,14; 0,92] ^g p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Hand-Fuß-Syndrom (UE CTCAE Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,30 [0,15; 0,62] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_0 < 0,75$ geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Axitinib vs. Sorafenib Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Alopezie	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,14 [0,08; 0,27] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Ausschlag Region ^h Asien + Europa	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,37 [0,21; 0,65] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Nordamerika	Median: 11,7 Monate ^c vs. n. e. HR: 1,56 [0,55; 4,43] p = 0,404	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Dysphonie	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,61 [1,52; 4,48] HR: 0,38 [0,22; 0,66] ^g p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,85 [1,07; 3,22] HR: 0,54 [0,31; 0,93] ^g p = 0,029	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ⁱ
Schilddrüsenunterfunktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 3,28 [1,55; 6,96] ^j HR: 0,30 [0,14; 0,65] ^g p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population) (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀) c: Daten aus Studie AXIS; in der Studie A4061051/2L wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht d: minimale und maximale Mediane der Zeit bis zum Ereignis bzw. mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien e: Es liegen ausschließlich verwertbare Daten aus der Studie AXIS vor. f: Daten aus Studie AXIS; Studie A4061051/2L: nicht berechenbar g: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens h: Für die vorliegende Nutzenbewertung wird keine getrennte Abwägung für Patienten aus Asien und Europa gegenüber Patienten aus Nordamerika vorgenommen. Im Folgenden werden daher nur die Ergebnisse für Patienten aus Asien und Europa zugrunde gelegt. i: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig j: Daten aus Studie AXIS; aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers möglich</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib (Zytokin-Population)

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Hand-Fuß-Syndrom [CTCAE Grad ≥ 3])	Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering (Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Fatigue [CTCAE Grad ≥ 3])
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Alopezie)	Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Dysphonie)
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Ausschlag)	Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Schilddrüsenunterfunktion)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events	

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus den beiden relevanten Studien ergeben sich positive und negative Effekte unterschiedlicher Ergebnissicherheit.

Auf der Seite der positiven Effekte liegen 3 Hinweise auf einen geringeren Schaden von Axitinib vor: in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE Grad ≥ 3) mit dem Ausmaß erheblich und in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für die Endpunkte Alopezie und Ausschlag jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich.

Auf der Seite der negativen Effekte liegen ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Axitinib in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Dysphonie mit dem Ausmaß beträchtlich, sowie 2 Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Axitinib, einer in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Fatigue (CTCAE Grad ≥ 3) mit dem Ausmaß gering und einer in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Insgesamt werden die positiven Effekte durch die negativen Effekte nicht gänzlich infrage gestellt, der geringere Schaden erheblichen Ausmaßes wird jedoch auf einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes herabgestuft.

In der vorliegenden Bewertung beruht die Ableitung des Zusatznutzens allein auf einer Verringerung von Nebenwirkungen. In dieser Situation ist zu prüfen, ob die Ergebnisse zu Nutzenendpunkten einen Nachteil auf der Seite des Nutzens hinreichend sicher ausschließen. Die vorliegenden Daten geben keinen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib.

Der pU legt für die relevante Teilpopulation keine vollständige Übersicht aller UE auf Preferred Term (PT)- und SOC-Ebene vor, sondern präsentiert nur Ergebnisse zu ausgewählten Ereignissen und dies auch nur für UE mit CTCAE Grad ≥ 3 und UE jeglichen Schweregrads. Angaben zu Häufigkeiten von spezifischen Ereignissen bei SUE und Abbrüchen wegen UE fehlen ganz. Aufgrund dieser Unsicherheiten wird die Ergebnissicherheit insgesamt auf einen Anhaltspunkt abgesenkt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

A4061051/2L

Pfizer. Axitinib (AG-013736) for the treatment of metastatic renal cell cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.01.2017 [Zugriff: 12.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920816>.

Pfizer. Axitinib (AG-013736) for the treatment of metastatic renal cell cancer: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.01.2017 [Zugriff: 12.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00920816>.

Pfizer. AG-013736 (axitinib) for the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 12.01.2017]. URL: http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018585-23.

Pfizer. Clinical study report for previously treated Asian patients on protocol A4061051: AG-013736 (axitinib) for the treatment of metastatic renal cell cancer; study A4061051; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

Pfizer. Clinical study report for previously treated Asian patients on protocol A4061051: AG-013736 (axitinib) for the treatment of metastatic renal cell cancer; study A4061051; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Qin S, Bi F, Jin J, Cheng Y, Guo J, Ren X et al. Axitinib versus sorafenib as a second-line therapy in Asian patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a randomized registrational study. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 1363-1373.

AXIS

Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer* 2013; 108(8): 1571-1578.

Chen Y, Rini BI, Motzer RJ, Dutcher JP, Rixe O, Wilding G et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and safety of axitinib. *Target Oncol* 2016; 11(2): 229-234.

Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ, Hutson TE, Clark JI, Lim HY et al. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *Br J Cancer* 2014; 110(12): 2821-2828.

Escudier B, Rini BI, Motzer RJ, Tarazi J, Kim S, Huang X et al. Genotype correlations with blood pressure and efficacy from a randomized phase III trial of second-line axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13(4): 328-337.e3.

Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 552-562.

Pfizer. Axitinib (AG 013736) as second line therapy for metastatic renal cell cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.02.2017 [Zugriff: 12.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00678392>.

Pfizer. Axitinib (AG 013736) as second line therapy for metastatic renal cell cancer: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.02.2017 [Zugriff: 12.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00678392>.

Pfizer. Axitinib (AG-013736) as second line therapy for metastatic renal cell cancer: AXIS trial [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 12.01.2017]. URL: http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001451-21.

Pfizer. Axitinib (AG-013736) as second line therapy for metastatic renal cell cancer: AXIS trial; study A4061032; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Pfizer. Axitinib (AG-013736) as second line therapy for metastatic renal cell cancer: AXIS trial; study A4061032; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378(9807): 1931-1939.

Rini BI, Quinn DI, Baum M, Wood LS, Tarazi J, Rosbrook B et al. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. *Target Oncol* 2015; 10(1): 45-53.

Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized phase 3 AXIS trial. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43(6): 616-628.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib	Nivolumab oder Everolimus	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin ^c	Sorafenib	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

a: Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und / oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt.
 b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 c: In die beiden relevanten Studien waren nur Patienten mit klarzelligem metastasierten Nierenzellkarzinom mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 , nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder ohne Metastasen übertragen werden können.
 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Dies weicht für Zytokin-vorbehandelte Patienten vom Vorgehen des pU ab, der für diese Patienten einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzende Informationen zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Der G-BA hat in den tragenden Gründen zum ersten Beschluss zu Axitinib unter anderem Folgendes ausgeführt [8]:

„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. [...]

Darüber hinaus wurde Axitinib nur bei Patienten mit klarzelligem metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie untersucht. [...] 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.“

Der Umsetzung dieser Befristungsaufgaben ist der pU im vorliegenden Dossier nur teilweise nachgekommen. Er legt weiterhin weder Studien zu Sunitinib-vorbehandelten Patienten noch zu Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung oder nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom vor. Zu den Nebenwirkungen der Studien AXIS und A4061051/2L stellt der pU für die Neubewertung zwar Daten zu den vom G-BA beispielhaft genannten UE zur Verfügung und liefert auch Auswertungen für die spezifischen UE differenziert nach Schweregrad (CTCAE Grad ≥ 3). Da jedoch im vorliegenden Dossier wiederum keine Daten zu allen in der relevanten Teilpopulation aufgetretenen UE, differenziert nach Schweregrad, vorliegen, lässt sich die Auswahl der spezifischen UE weiterhin nicht vollständig nachvollziehen (siehe auch Abschnitt 2.4.3.2).

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin folgende zweckmäßige Vergleichstherapien:

- für Patienten nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib: Nivolumab
- für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin: Sorafenib

Er schließt sich damit der Festlegung des G-BA an, welcher als zweckmäßige Vergleichstherapie für Zytokin-vorbehandelte Patienten Sorafenib festgelegt und für Sunitinib-vorbehandelte Patienten Nivolumab und Everolimus als Therapieoptionen benannt hat. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den medizinischen Nutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von Axitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib (Sunitinib-Population) oder einem Zytokin (Zytokin-Population) gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

Die Bewertung soll hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien erfolgen.

Für die Sunitinib-Population definiert der pU Ein- und Ausschlusskriterien sowohl für direkte als auch für indirekte Vergleiche. Da für die Zytokin-vorbehandelten Patienten bereits in der Erstbewertung eine Studie eingeschlossen worden war (Studie AXIS), beschränkt sich der pU bei dieser Population auf die Suche nach weiteren direkt vergleichenden Studien.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird weitgehend gefolgt. Einschränkungen und Ergänzungen werden nachfolgend beschrieben.

Population

Bei den Einschlusskriterien zur Patientenpopulation erweitert der pU die Formulierung der Zulassung von „Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom“ auf „Patienten mit

fortgeschrittenem / metastasiertem Nierenzellkarzinom“. Aus klinischer Sicht können auch Nierenzellkarzinome, die nicht metastasiert sind, aber dennoch zum Beispiel nicht resezierbar sind, als fortgeschritten eingestuft werden. Wie bereits in der Erstbewertung beschrieben, sind beide Gruppen durch die Zulassung von Axitinib [6] abgedeckt und Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Endpunkte

Die Bewertung des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erfolgen.

Der pU nennt aus den angeführten Endpunktkategorien eine Reihe von Endpunkten, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige der genannten Endpunkte ergab sich die Patientenrelevanz allerdings nicht unmittelbar. Die in den Einschlusskriterien genannten Endpunkte wurden daher auf Patientenrelevanz geprüft. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss patientenrelevanter Endpunkte ist Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Publikationstyp

Bei den Ausschlusskriterien zum Publikationstyp nennt der pU auch Metaanalysen und systematische Reviews. Die genannten Publikationstypen könnten jedoch gegebenenfalls für die Bewertung relevante Daten enthalten. Das Vorgehen des pU hat jedoch nicht zum Ausschluss relevanter Studien geführt.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, eingeschlossene Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements, einschließlich Patientenflussdiagramm, darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU charakterisiert die Patienten in den eingeschlossenen Studien anhand der folgenden Kriterien: Alter, Geschlecht, Ethnie, Region, ECOG Performance Status und Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC)-Risikogruppe.

Diese Kriterien sind für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs weitgehend ausreichend. In die vorliegende Nutzenbewertung wurden ergänzend Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen ebenso wie zum Krankheitsstadium und zur Krankheitsdauer (Zeit seit histopathologischer Diagnose) aufgenommen, während die MSKCC-Risikogruppe nicht herangezogen wurde (siehe Abschnitt 2.6.2.4.1).

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte nennt der pU Endpunkte aus den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (PFS und Symptomatik gemäß EQ-5D und FKSI-DRS), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemäß FKSI-15) und unerwünschte Ereignisse.

Er beschreibt ausführlich, warum diese Endpunkte aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Metaanalysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4A des Dossiers die statistische Methodik zur Durchführung von Metaanalysen und zum Umgang mit Heterogenität. Dem beschriebenen Vorgehen wird nur in Teilen gefolgt.

Der pU untersucht die statistische Heterogenität der Studien mithilfe der Q-Statistik und des I²-Maßes. Um statistische Heterogenität festzustellen, wird ein Signifikanzniveau von 0,2 für den Q-Test gewählt. Wird dieser Wert überschritten, wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Der pU beschreibt darüber hinaus, dass auch bei erheblicher Heterogenität und

$p \leq 0,2$ zusammenfassende Schätzer berechnet werden, die Interpretierbarkeit dieser Schätzer allerdings kritisch zu diskutieren sei und ggf. der Zusatznutzen auf Basis der einzelnen Studien abgeleitet wird. Dieser Methodik wird im Wesentlichen gefolgt, wobei bei bedeutsamer Heterogenität ($p \leq 0,2$) primär eine qualitative Evidenzsynthese auf Basis der Einzelstudienresultate vorgenommen und nur im begründeten Einzelfall ein gepoolter Schätzer berechnet werden sollte.

Der pU konstatiert, zur Berechnung eines gemeinsamen Effektschätzers Metaanalysen mit festen oder zufälligen Effekten in Abhängigkeit von der Anzahl zur Verfügung stehender Studien zu verwenden. Bei 5 oder mehr Studien wird ein Modell mit zufälligen Effekten eingesetzt, bei weniger als 5 Studien stoße dieses Modell jedoch an seine Grenzen und es wird bei hinreichend homogenen Studien ein Modell mit festem Effekt verwendet. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Wenn Heterogenität nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann, so sollte prinzipiell ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Die primäre Anwendung eines Modells mit festem Effekt muss gut begründet werden. Von einer inhaltlich begründeten Homogenität der vorgelegten Studien ist in der vorliegenden Situation nicht per se auszugehen, da zwischen den eingeschlossenen Studien – wie der pU selbst an anderer Stelle feststellt – deutliche Abweichungen zwischen den Studienpopulationen hinsichtlich Ethnie und Region bestehen. Die geringe Anzahl verfügbarer Studien allein ist kein zwingender Grund für eine standardmäßige Anwendung eines Modells mit festem Effekt. Alternative Verfahren oder eine qualitative Zusammenfassung der Daten sind ebenfalls in Erwägung zu ziehen. Für die Nutzenbewertung wurden daher eigene Metaanalysen mit zufälligen Effekten gemäß den aktuellen Methoden des IQWiG [7] durchgeführt. Da bei homogener Datenlage ($I^2 = 0$) die Ergebnisse von Modellen mit festem und zufälligen Effekten zusammenfallen, wurden in diesem Fall die Berechnungen des pU übernommen und eigene Neuberechnungen nur bei nicht signifikantem Interaktionstest ($p > 0,2$) und vorhandener Heterogenität der Daten ($I^2 > 0$) vorgenommen.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden.

Der pU stellt für den Endpunkt Gesamtüberleben neben der primär geplanten, stratifizierten Analyse eine entsprechende unstratifizierte Auswertung als Sensitivitätsanalyse dar. Diese Sensitivitätsanalyse stellt das Ergebnis der primär herangezogenen Analyse nicht infrage.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben

und begründet. Der Methodik wird eingeschränkt gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Die unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten und die potenziell informativen Zensierungen insbesondere durch Krankheitsprogression können für die Subgruppen unterschiedlich ausgeprägt sein (vergleiche Abschnitt 2.6.2.4.2). Diese Unterschiede können das Ergebnis des Interaktionstests maßgeblich beeinflussen. Deshalb werden für alle Endpunkte (mit Ausnahme von Gesamtüberleben) nur Effektmodifikatoren berücksichtigt, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt.

Der pU verwendet auch für die Untersuchung von Effektmodifikatoren Modelle mit festem Effekt. Ähnlich dem Vorgehen bei Metaanalysen auf Gesamtstudienebene (siehe oben), wurden bei Subgruppenanalysen bei einem Hinweis (Gesamtüberleben) bzw. einem Beleg (alle übrigen relevanten Endpunkte) auf Interaktion die Interaktionstests und Effektschätzer für die Subgruppen basierend auf stratifizierten Effektschätzern und einem Modell mit zufälligen Effekten neu berechnet.

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.6.2.4.3.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, Embase sowie EBM Reviews in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat die Suchen mit AND-Verknüpfungen zu vorangegangenen Therapien stark eingeschränkt (z. B. Modul 4A, Anhang 4-A1, Suche in MEDLINE, Zeilen 7-8). Das Cochrane Handbuch [9] verweist hierzu auf den allgemeinen Aufbau einer Suchstrategie: 1) Suchbegriffe zur Population 2) Suchbegriffe zur Intervention 3) Suchbegriffe zum Studientyp (z. B. Studienfilter für RCT). Beispielsweise wird die eingeschlossene Referenz [10] aus einer vorangegangenen Dossierbewertung [11] zur gleichen Indikation in MEDLINE nicht gefunden, da diese keine Suchbegriffe zu vorangegangenen Therapien im Titel, Abstract oder im Schlagwortfeld nennt.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU verwendet im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [12,13].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Diese ergab keinen Hinweis auf eine Unvollständigkeit des Studienpools.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für Axitinib identische Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU zu Axitinib ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Nivolumab für die Sunitinib-Population durchgeführt. Der pU hat die Recherche mit AND-Verknüpfungen zu vorangegangenen Therapien stark eingeschränkt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Gründe hierfür sind in der Kommentierung zum direkten Vergleich dargestellt.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Nivolumab für die Sunitinib-Population durchgeführt.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde.

Der pU verwendet im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [12,13].

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Axitinib findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keinen Hinweis auf eine Unvollständigkeit des Studienpools.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Nivolumab für die Sunitinib-Population ist aufgrund der beschriebenen Mängel nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU selbst von der Durchführung eines indirekten Vergleichs Abstand nimmt und für Sunitinib-vorbehandelte Patienten keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: Sunitinib-vorbehandelte Patienten

Für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib hat der pU keine direkt vergleichende Studie identifiziert. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Auf Basis seiner Recherche stellt der pU einen Studienpool für mögliche indirekte Vergleiche zusammen. Auf der Seite des zu bewertenden Arzneimittels identifiziert der pU 2 Studien, in denen Axitinib mit Sorafenib verglichen wird (AXIS und A4061051/2L), auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Studie, die Nivolumab und Everolimus gegenüberstellt (CheckMate 025). Der pU nimmt jedoch von der Durchführung eines indirekten Vergleichs Abstand, da die ausreichende Ähnlichkeit der Zielpopulationen anhand der verfügbaren Patientencharakteristika nicht gewährleistet werden könne und für die Nivolumab-Studie keine Daten für die relevante Teilpopulation vorlägen (siehe auch Abschnitt 2.6.2.5).

Es wird der Argumentation des pU insgesamt gefolgt, dass auf Basis der vom pU identifizierten Studien für Sunitinib-vorbehandelte Patienten kein indirekter Vergleich möglich ist.

Fragestellung 2: Zytokin-vorbehandelte Patienten

Für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin legt der pU 2 RCTs vor (AXIS und A4061051/2L), in denen Axitinib mit Sorafenib verglichen wird. Der pU zieht beide Studien zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie heran.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib wird gefolgt. Die Studie AXIS war bereits Grundlage für die Erstbewertung von Axitinib (A12-14 [4]). Einzelne Aspekte zur Studienrelevanz werden in Abschnitt 2.6.2.4.1 kommentiert.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.6.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2) des Dossiers.

Für die Fragestellung 1 (Sunitinib-vorbehandelte Patienten) macht der pU zwar Angaben zu Design und Population potenziell geeigneter Studien, verzichtet dann jedoch auf die

Durchführung eines indirekten Vergleiches (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2). Daher beziehen sich die nachfolgenden Ausführungen ausschließlich auf die beiden in den direkten Vergleich zur Fragestellung 2 (Zytokin-vorbehandelte Patienten) eingeschlossenen Studien.

Studiendesign

Die Angaben zum Studiendesign der Studien AXIS und A4061051/2L sind weitgehend ausreichend. Jedoch fehlen für beide Studien Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer der relevanten Teilpopulation. Es konnten lediglich für den 1. Datenschnitt der Studie AXIS Angaben zur mittleren Behandlungsdauer aus der Erstbewertung A12-14 entnommen werden [4]. Unterschiedliche Beobachtungsdauern in den Studienarmen können eine Verzerrung der Ergebnisse zufolge haben (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2).

Der pU legt in Modul 4A des Dossiers für die Studie AXIS Auswertungen zu 2 unterschiedlichen Datenschnitten vor. Die Auswertungen zu PFS und zu den Morbiditätsendpunkten beruhen auf dem 1. Datenschnitt vom 31.08.2010. Dieser war in der Studie geplant für den Zeitpunkt, zu dem 409 Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung gezeigt hatten oder verstorben waren. Für das Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse beruhen die Auswertungen in Modul 4A auf dem 2. Datenschnitt vom 01.11.2011, der nach 417 Todesfällen geplant war. Für unerwünschte Ereignisse stellt der pU zusätzlich Auswertungen zum 1. Datenschnitt als Sensitivitätsanalyse dar. Es geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, dass die Auswertungen der unerwünschten Ereignisse zum 2. Datenschnitt prädefiniert waren. In den Studienunterlagen liegen weiterhin für die Gesamtpopulation Auswertungen der UE zum Studienende am 25.02.2016 vor, der überwiegende Teil der Patienten hatte die Studienbehandlung jedoch bereits zum 2. Datenschnitt beendet. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für UE die Auswertungen zum 2. Datenschnitt herangezogen, um die Ergebnisse denen zum Gesamtüberleben gegenüberstellen zu können.

Population

In den Studien AXIS und A4061051/2L wurden Patienten mit klarzelligem metastasiertem Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Das Anwendungsgebiet von Axitinib umfasst jedoch auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung [6]. Ob die in den Studien beobachteten Effekte auch auf diese Patienten übertragbar sind, ist unklar. Es wären somit auch Daten für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung sowie für Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom wünschenswert gewesen. Dieser Punkt wurde bereits im Rahmen der Erstbewertung vom G-BA in den tragenden Gründen zum Beschluss adressiert [8]. Es kann daher nur für Zytokin-vorbehandelte Patienten mit klarzelligem metastasiertem Nierenzellkarzinom eine Aussage zum Zusatznutzen gemacht werden.

Zur Charakterisierung der Patientenpopulationen stellt der pU unter anderem den MSKCC-Score dar. Bei diesem werden die Patienten anhand der folgenden Kriterien in 3 Risikogruppen (günstig, intermediär oder ungünstig) eingeteilt:

- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) > 2,5 mmol/l (> 10 mg/dl)
- Karnofsky-Index < 80 %

Da der Karnofsky-Index in den Studien AXIS und A4061051/2L nicht erhoben wurde, zieht der pU den ECOG-PS als Kriterium heran. Er rechnet hierzu einen ECOG-PS 0 in einen Karnofsky-Index von ≥ 80 % und einen ECOG-PS 1 in einen Karnofsky-Index von < 80 um, ohne jedoch hierfür Validierungsstudien zu benennen. Darüber hinaus beschreibt er im Modul 4A die Grenzen für die unterschiedlichen Risikogruppen falsch. Aus diesen Gründen wird die MSKCC-Risikogruppe in der vorliegenden Bewertung weder zur Charakterisierung der Patienten noch als Subgruppenmerkmal betrachtet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Er begründet dies damit, dass die Behandlungen in den Studien gemäß den Anforderungen der jeweiligen Fachinformation erfolgten und dass die Studienpopulationen den Zulassungspopulationen entsprechen. Darüber hinaus bezieht sich der pU in seiner Argumentation auf demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulationen und gibt an, dass die Abbruchkriterien in den Studien der klinischen Versorgungsrealität entsprechen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Auch geht er an dieser Stelle nicht darauf ein, welche Rolle die Vortherapie auf die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext spielt. Eine Zytokintherapie wird aktuell nur noch selten als Erstlinientherapie eingesetzt. Im Beschluss zur Erstbewertung von Axitinib wurde die Anzahl der Patienten mit rund 1 % der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet angegeben und darauf hingewiesen, dass davon auszugehen ist, dass die therapeutische Relevanz der Zytokine in der Erstlinientherapie insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils abnehmen wird [8]. Für Patienten mit Sunitinib-Vorbehandlung liegen für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten vor.

2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4A (Anhang 4-E).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Studien AXIS und A4061051/2L auf Studienebene als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

In beiden Studien AXIS und A4061051/2L liegen in den Gesamtpopulationen unterschiedlich lange Beobachtungsdauern in den Behandlungsgruppen vor. Angaben zur Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer liegen für die relevanten Teilpopulationen nicht vor. Auch eine Aufstellung der Abbruchgründe ist nur für die Gesamtpopulation, nicht aber für die relevanten Teilpopulationen vorhanden. Die relevanten Teilpopulationen der Studien umfassen etwa 35 % (AXIS) beziehungsweise 50 % (A4061051/2L) der jeweils in den Studien eingeschlossenen Patienten. Somit kann die Verteilung der Abbruchgründe in den Teilpopulationen abweichen. Hauptabbruchgrund in der Gesamtpopulation ist jeweils die Krankheitsprogression. Jedoch zeigt sich bei dem medianen progressionsfreien Überleben in beiden Studien auch in den relevanten Teilpopulationen ein Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (AXIS: 12,1 vs. 6,5 Monate [1. Datenschnitt, Angaben zum 2. Datenschnitt lagen nicht vor]; A4061051/2L: 10,1 vs. 6,5 Monate). Insgesamt ist von potenziell informativen Zensierungen relevanten Ausmaßes auszugehen. Dies betrifft alle Endpunkte mit Ausnahme des Gesamtüberlebens.

Gesamtüberleben

Das Verzerrungspotenzial des Gesamtüberlebens wird – in Übereinstimmung mit dem pU – als niedrig bewertet.

Morbidität (FKSI-DRS und EQ-5D VAS)

Der pU gibt an die Symptomatik anhand des FKSI-DRS und EQ-5D VAS auszuwerten und das Verzerrungspotenzial für die beiden Endpunkte zusammenfassend einzustufen. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Hinzu kommt eine Unsicherheit aufgrund potenziell informativer Zensierungen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für beide Endpunkte als hoch eingestuft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für diesen Endpunkt liegen keine verwertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial übergreifend für alle Nebenwirkungsendpunkte und stuft dieses aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch ein. Dies ist grundsätzlich nicht adäquat, da unterschiedliche Gründe für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen können. Bei schwerwiegenden und schweren Nebenwirkungen rechtfertigt das offene Studiendesign allein kein hohes Verzerrungspotenzial. Aufgrund der potenziell informativen Zensierungen wird jedoch in der Gesamtbeurteilung für die einzelnen Endpunkte der Einstufung des pU

gefolgt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine verwertbaren Daten vor, somit entfällt hier eine Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Verzerrungspotenzial der Subgruppenanalysen

Die eingangs beschriebenen unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungsdauern und die damit verbundenen potenziell informativen Zensierungen können in den Subgruppen unterschiedlich ausgeprägt sein. Diese Unterschiede können das Ergebnis des Interaktionstests maßgeblich beeinflussen. Deshalb werden für alle Endpunkte mit Ausnahme des Gesamtüberlebens nur Effektmodifikatoren berücksichtigt, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt.

2.6.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird auch angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In den Studien AXIS und A4061051/2L war das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache. Für die Studie AXIS werden die Daten zum 2. Datenschnitt (01.11.2011) zur Bewertung herangezogen.

Morbidität

- PFS: nicht eingeschlossen

Das PFS war in den Studien operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. Unter Krankheitsprogression wurden Progressionsereignisse nach RECIST Version 1.0 erfasst.

Der pU stützt seine Argumentation zur Patientenrelevanz dieses Endpunktes auf den Zusammenhang des PFS mit einer Verringerung der Morbidität und der Krankheitsdauer, auf Belastung des Patienten durch Metastasen und das damit verbundene Risiko für Komplikationen und auf die Bedeutung des PFS für die Lebensqualität der Patienten. Zusätzlich beruft sich der pU auf eine Einschätzung zum PFS durch die European Medicines Agency (EMA) und auf Patientenbefragungen. Diese Argumente hat der pU bereits im Dossier der Erstbewertung angeführt. Die Einschätzung hierzu ist der Erstbewertung von Axitinib (Auftrag A12-14 [4]) zu entnehmen. Zusätzlich führt der pU im aktuellen Dossier die

Bedeutung von PFS für die weitere Therapieplanung und die Belastung der Patienten durch eine Umstellung der Therapie im Falle eines Progresses an.

Im Rahmen der Dossierbewertung wurde überprüft, ob die in den Studien AXIS und A4061051/2L eingesetzte Operationalisierung des PFS patientenrelevant ist. Dies wäre der Fall, wenn der Endpunkt beispielsweise über die von Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst würde. Da die Beurteilung der Progression nach RECIST allein auf Basis bildgebender Verfahren erfolgte und nicht über eine vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik, ist das PFS in der vorliegenden Operationalisierung nicht patientenrelevant.

- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS: eingeschlossen

Der Fragebogen EQ-5D misst 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein.

Der pU legt in Modul 4A für diesen Endpunkt Mixed Model for Repeated Measurements (MMRM)-Auswertungen zur Veränderung zwischen Studienbeginn und Studienende vor. Angaben zu den Rücklaufquoten fehlen in Modul 4A, konnten aber den Zusatzauswertungen in Modul 5 entnommen werden. Abweichend vom pU, der die Ergebnisse der EQ-5D VAS lediglich ergänzend darstellt und der Symptomatik zuordnet, wird der Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in der vorliegenden Bewertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Der Endpunkt wurde in der Studie AXIS nur bis zum 1. Datenschnitt (31.08.2010) erhoben.

- Symptomatik gemäß FKSI-DRS: eingeschlossen

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem validierten Fragebogen FKSI-DRS erhoben, bei dem es sich um eine Subskala des FKSI-15 handelt. Der FKSI-DRS besteht aus 9 Fragen zu spezifischen Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs. Für jede Frage hat der Patient 5 Antwortmöglichkeiten vorgegeben. Ein hoher Wert spiegelt eine hohe Symptombelastung wieder.

Der pU stellt in Modul 4A MMRM-Analysen zur Veränderung des Wertes zwischen Studienbeginn und Studienende sowie Auswertungen der Zeit bis zur Verschlechterung dar. Verschlechterung war definiert als eine Verringerung des FKSI-DRS-Summenwerts um mindestens 3 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. Fragebögen galten als beantwortet, wenn mindestens 5 der 9 Fragen beantwortet worden waren. Das Responsekriterium war in den Studien prädefiniert und der pU verweist auf eine Publikation, in der mittels ankerbasiertem Verfahren eine MID von 2 bis 3 Punkten ermittelt wurde [14]. Dem Einsatz des FKSI-DRS im Rahmen der Nutzenbewertung und der Verwendung des Trennwerts von 3 Punkten wird gefolgt. Da somit geeignete Responderanalysen für diesen Endpunkt vorliegen,

werden die MMRM-Analysen nicht in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen. Der Endpunkt wurde in der Studie AXIS nur bis zum 1. Datenschnitt (31.08.2010) erhoben.

- Symptomatik gemäß FKSI-15: nicht eingeschlossen

Bei dem FKSI-15 handelt es sich um ein aus 15 Fragen bestehendes krankheitsspezifisches Messinstrument, das auch die 9 Fragen des FKSI-DRS umfasst. Abweichend vom pU wird der FKSI-15 nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Die 6 Fragen, die der FKSI-15 zusätzlich zu den 9 Symptomfragen des FKSI-DRS enthält, sind nicht geeignet das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Auch die Entwickler hatten den FKSI-15 nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet [15]. Da die ergänzenden Fragen des FKSI-15 jedoch auch nicht spezifisch der Symptomatik zugeordnet werden können, wird ausschließlich der FKSI-DRS zur Erfassung der Symptomatik herangezogen [14]. Dies weicht von der Erstbewertung A12-14 ab [4].

Die vom pU in Modul 4A präsentierten Auswertungen des FKSI-15 (Zeit bis zu einer Verschlechterung um mindestens 5 Punkte) zeigen einen signifikanten, wenn auch nur geringfügigen Effekt. Da vom pU keine Angaben zu den Ergebnissen der Einzelitems für die relevante Teilpopulation vorgelegt werden, kann nicht beurteilt werden, worauf dieser Effekt beruht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen in den Studien keine Daten vor.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen, nur für die Studie AXIS verwertbare Daten

Aus den Angaben in den Studienprotokollen der Studien AXIS und A4061051/2L geht hervor, dass eine Progression der Grunderkrankung als SUE dokumentiert werden sollte, wenn der Patient daran verstorben ist. Um eine sinnvolle Abschätzung des Schadens von Axitinib zu ermöglichen, wäre es erforderlich, Analysen zu SUE ohne die Erfassung der Progression heranzuziehen.

Für SUE stellt der pU in Modul 4A für beide Studien nur die Gesamtraten der SUE dar und legt für die relevante Teilpopulation keine Ergebnisse der zugrundeliegenden Einzelereignisse vor. Diese Angaben wären notwendig um den Anteil von Progressionsereignissen der Grunderkrankung an den Gesamtraten abzuschätzen.

Für die Studie AXIS lässt sich jedoch den Zulassungsunterlagen entnehmen, dass in der relevanten Teilpopulation zum 1. Datenschnitt lediglich 3 Patienten ein als UE erfasstes Progressionsereignis hatten (insgesamt hatten zum 1. Datenschnitt 58 Patienten ein oder mehrere SUE). Für den relevanten 2. Datenschnitt liegen keine entsprechenden Angaben vor. Ein Vergleich in der Gesamtpopulation zwischen 1. Datenschnitt und Studienende legt nahe, dass sich die Häufigkeit von Progressionsereignissen in diesem Zeitraum nicht drastisch erhöht hat. Es wird daher davon ausgegangen, dass der Anteil von Progressionsereignissen an der Gesamtrate SUE in der Studie AXIS nicht so hoch ist, als dass er die Verwertbarkeit der Daten infrage stellen würde.

Für die Studie A4061051/2L liegen entsprechende Angaben nicht vor. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass alle oder zumindest ein bedeutender Teil der 17 Patienten der Gesamtpopulation, für die Krankheitsprogression als SUE dokumentiert wurde, sich in der Teilpopulation Zytokin-vorbehandelter Patienten wiederfindet. Es könnten so bis zu 59 % der SUE in der Teilpopulation auf einer Progression der Grunderkrankung beruhen. Aus dieser Unsicherheit heraus sind die Ergebnisse zu SUE der Studie A4061051/2L nicht verwertbar.

- UE mit CTCAE Grad 3 oder 4: eingeschlossen

Für schwere UE liefert der pU Überlebenszeitanalysen zu UE mit CTCAE Grad 3 oder 4. Es geht aus Modul 4A nicht eindeutig hervor, ob alle Ereignisse mit einem Schweregrad von 3 oder 4 erfasst wurden oder für jeden Patienten jeweils nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad („worst grade“). Dies würde bedeuten, dass Patienten mit einem Ereignis des Schweregrades 5, die im früheren Studienverlauf auch ein relevantes Ereignis des Grades 3 oder 4 hatten, nicht in die Analyse eingehen würden.

Auch für diesen Endpunkt legt der pU keine Daten zu zugrundeliegenden Einzelereignissen für die relevante Teilpopulation vor. Aus den Studienunterlagen beider Studien geht jedoch hervor, dass die Progression der Grunderkrankung nur als UE CTCAE Grad 5 erfasst werden sollte und somit keine Progressionsereignisse in die vorliegende Auswertung (CTCAE Grad 3 oder 4) gingen. Die Auswertungen zu diesem Endpunkt können daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

- Therapieabbrüche wegen UE: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Zu Therapieabbrüchen wegen UE liegen ebenfalls keine Daten zu zugrundeliegenden Einzelereignissen für die relevante Teilpopulation vor. Wie bei den SUE beschrieben, wurde in der Studie AXIS zum 1. Datenschnitt für 3 Patienten der relevanten Teilpopulation Progression als UE erfasst. Aufgrund von UE haben in dieser Studie zum 1. Datenschnitt 16 Patienten der relevanten Teilpopulation die Behandlung abgebrochen. Es ist somit nicht auszuschließen, dass ein bedeutender Anteil der Therapieabbrüche wegen UE auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen ist (bis zu 19 %). Für den 2. Datenschnitt liegen keine entsprechenden Angaben vor. In der Gesamtpopulation der Studie A4061051/2L beträgt der Anteil von Progressionsereignissen an der Gesamtrate der Therapieabbrüche

wegen UE 38 %. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch in den Teilpopulationen ein relevanter Anteil der Therapieabbrüche auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen ist, sodass die vorliegenden Daten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

- Spezifische UE: teilweise eingeschlossen

Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung sollte zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und von Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz erfolgen. Zum anderen konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Der pU legt für die relevante Teilpopulation keine vollständige Übersicht aller UE auf PT- und SOC-Ebene vor. Er präsentiert stattdessen Ergebnisse zu einzelnen unerwünschten Ereignissen, die er anhand der Häufigkeit ($\geq 20\%$ in einem der Arme in einer der Studien) ausgewählt habe, wobei unklar ist, ob für diese Auswahl die Daten der Gesamtpopulationen oder der relevanten Teilpopulationen zugrunde gelegt wurden und welcher Datenschnitt für die Auswahl herangezogen wurde. Zusätzlich stellt er Auswertungen zu weiteren Schadensendpunkten dar, die auf den Fachinformationen von Axitinib und Sorafenib beruhen [5,6]. Zu allen auf diese Weise ausgewählten Ereignissen liefert er auch Auswertungen nach CTCAE Grad ≥ 3 . Zu spezifischen Ereignissen bei SUE und Abbrüchen wegen UE sowie zu SOC liegen für die Teilpopulation keine Daten vor. Die Ereignisraten aller vom pU in Modul 4A präsentierten spezifischen UE sind in Anhang C dargestellt.

Die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Ereignisse wurden anhand der Häufigkeit und von Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz aus den vom pU dargestellten Ereignissen ausgewählt:

- Fatigue (CTCAE Grad ≥ 3)
- Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE Grad ≥ 3)
- Alopezie
- Ausschlag
- Dysphonie
- Schilddrüsenunterfunktion
- Übelkeit

Die Unvollständigkeit der vorgelegten Daten und die fehlende Möglichkeit die Auswahl der dargestellten Ereignisse zu prüfen, führt zu einer Unsicherheit bei der Bewertung der spezifischen UE. Diese Unsicherheit fließt in die Abwägung zum Zusatznutzen ein.

Für alle zu Nebenwirkungen eingeschlossenen Endpunkte wird für die Studie AXIS der 2. Datenschnitt (01.11.2011) herangezogen.

Kommentare zu Ergebnissen

Aufgrund unterschiedlicher Behandlungs- und daraus folgender Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studienarmen zieht der pU in Modul 4A für alle Endpunkte außer dem Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS Überlebenszeitanalysen der Zeit bis zum ersten Ereignis bzw. bis zur Verschlechterung heran. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU betrachtet in seiner Bewertung eine Reihe von Subgruppenmerkmalen, die in beiden Studien für den primären Endpunkt PFS prädefiniert waren: Alter, Geschlecht, Ethnie, Region, ECOG-PS, und MSKCC-Risikogruppe.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Asien, Europa, Nordamerika, andere)

Zur Abbildung des Schweregrads der Erkrankung legt der pU keine geeigneten Subgruppenanalysen vor. Der pU stellt zwar Subgruppenanalysen zu den Merkmalen ECOG-PS und MSKCC-Risikogruppe dar. Ein Vergleich zwischen den Stufen ECOG 0 und ECOG 1 ist jedoch nicht geeignet, um verschiedene Schweregrade der Erkrankung voneinander abzugrenzen. Und auch die MSKCC-Risikogruppe kann in der in den Studien vorliegenden Operationalisierung nicht als Subgruppenmerkmal herangezogen werden (siehe Abschnitt 2.6.2.4.1). Für den Endpunkt EQ-5D VAS legt der pU keine Subgruppenanalysen vor.

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Axitinib herangezogen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib identifiziert der pU auf der Seite von Axitinib 2 Studien (AXIS und A4061051/2L) und auf der Seite von Nivolumab 1 Studie (CheckMate 025), die möglicherweise für einen indirekten Vergleich infrage kämen. In der Studie CheckMate 025 wird eine Behandlung mit Nivolumab mit einer Behandlung mit Everolimus verglichen.

Der pU führt jedoch keinen indirekten Vergleich durch. Dies begründet er zum einen damit, dass die verfügbaren Daten der Studie CheckMate 025 nicht genügen, um eine ausreichende

Ähnlichkeit mit den Axitinib-Studien zu gewährleisten. So lägen Charakteristika zu Studienbeginn nur für die gesamte Studienpopulation, nicht jedoch für die Zielpopulation vor, welche höchstens 60 % der Gesamtpopulation ausmache. Es sei weiterhin unklar, ob die Charakteristika der Zielpopulation und der Studienpopulation der Studie CheckMate 025 vergleichbar seien, sodass eine Beurteilung der Ähnlichkeit der Charakteristika mit den Axitinib-Studien nicht möglich sei. Weiterhin führt der pU an, dass in der Studie CheckMate 025 keine separaten Ergebnisse für Sunitinib-vorbehandelte Patienten und somit keine Daten, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden könnten, vorlägen.

Vor diesem Hintergrund nimmt der pU davon Abstand, den indirekten Vergleich durchzuführen und verzichtet auch auf eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials, auf eine Darstellung der Ergebnisse der Studie sowie auf einen deskriptiven Vergleich zwischen Axitinib und Nivolumab. Zusammenfassend sind die Argumente des pU nachvollziehbar. Es wird der Einschätzung gefolgt, dass auf Basis der vom pU identifizierten Studien für diese Population kein indirekter Vergleich möglich ist. Neben den vom pU genannten Argumenten bleibt auch unklar, über welchen Brückenkomparator der indirekte Vergleich hätte erfolgen sollen. Es wird daher auf eine weitere Kommentierung der Studien verzichtet.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Axitinib herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Axitinib herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: Sunitinib-vorbehandelte Patienten

Für Sunitinib-vorbehandelte Patienten legt der pU keinen Vergleich von Axitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und leitet somit auch keinen Zusatznutzen ab. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Fragestellung 2: Zytokin-vorbehandelte Patienten

Der pU ordnet die beiden eingeschlossenen Studien AXIS und A4061051/2L der Evidenzstufe Ib zu und bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Die Studienpopulationen der Studien AXIS und A4061051/2L seien sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Behandlungsrealität in Deutschland übertragbar. Eine Kommentierung der Übertragbarkeit findet sich in Abschnitt 2.6.2.4.1.

Auf Endpunktebene ordnet er den Endpunkten Gesamtüberleben und PFS ein niedriges, allen übrigen Endpunkten aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial zu. Der Einschätzung des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben wird gefolgt. Der Endpunkt PFS wird für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt und für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Abbruch wegen UE waren in beiden Studien keine bzw. keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Für die übrigen Schadensendpunkte und die Endpunkte der Kategorie Morbidität wird das Verzerrungspotenzial in Übereinstimmung mit dem pU als hoch eingestuft. Diese Einschätzung beruht jedoch nicht nur auf dem offenen Studiendesign sondern auch auf den unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den beiden Interventionsarmen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2).

Der pU verweist auf die Patientenrelevanz aller im Dossier herangezogenen Endpunkte. Abweichend von der Einschätzung des pU ist die Patientenrelevanz nicht für alle vom pU eingeschlossenen Endpunkte belegt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Der pU gibt abschließend an, dass sich aus den Studien maximal Belege (Gesamtmortalität und PFS) bzw. Hinweise (übrige Endpunkte) ableiten ließen. Dieser Einschätzung wird für die in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte gefolgt, sofern für beide Studien verwertbare Daten vorliegen. Liegen nur aus 1 Studie verwertbare Daten vor, reduziert sich die Wahrscheinlichkeit auf Hinweis bzw. Anhaltspunkt.

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1: Sunitinib-vorbehandelte Patienten

Der pU begründet in diesem Abschnitt warum er im vorliegenden Dossier Nivolumab und nicht wie in der Erstbewertung von Axitinib Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzieht. Da er aber auch für einen Vergleich mit Nivolumab keine geeignete Evidenz identifizieren konnte, sieht er einen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Nivolumab in der Sunitinib-Population als nicht belegt an. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt.

Fragestellung 2: Zytokin-vorbehandelte Patienten

Für Zytokin-vorbehandelte Patienten leitet der pU einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib ab.

Er begründet dies mit Vorteilen von Axitinib bei den Endpunkten PFS, FKSI, Alopezie, Hand-Fuß-Syndrom und Ausschlag, denen er Nachteile bei den Endpunkten Dysphonie und Schilddrüsenunterfunktion gegenüberstellt. Die betrachteten UE von besonderem Interesse ordnet er durchgängig als nicht schwerwiegend ein. Von der Einschätzung des pU wurde in folgenden Punkten abgewichen: Die Endpunkte PFS und FKSI-15 wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Für Fatigue und Hand-Fuß-Syndrom wurden die Ergebnisse zu schweren UE mit CTCAE Grad ≥ 3 herangezogen, wodurch für die Ausmaßbestimmung andere Grenzwerte gelten. Die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.4 dargestellt.

Der pU führt des Weiteren aus, dass in der Erstbewertung keine Daten für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung sowie für Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom vorlagen. Die Verfügbarkeit von Studiendaten von Nierenzellkarzinom-Patienten mit nicht klarzelliger Histologie sei jedoch nach wie vor limitiert. Zur Datenlage zu Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung äußert der pU sich nicht weiter. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen für keine der genannten Patientengruppen Daten vor (siehe auch Abschnitt 2.5)

Außerdem beschreibt der pU, dass in der Erstbewertung im Hinblick auf UE Unsicherheiten bezüglich der unterschiedlich langen Behandlungszeiten im Axitinib- und Sorafenib-Arm sowie bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von weiteren, in der Indikation und für den Wirkstoff relevanten UE, bestanden. Diese Unsicherheit sei im Dossier durch die Präsentation umfassender Analysen adressiert. Dem wird nicht gefolgt. Die Analysen zu spezifischen UE sind weiterhin nicht vollständig. Die verbleibende Unsicherheit hinsichtlich spezifischer UE wird bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.3.2).

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Axitinib eingesetzt.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Axitinib herangezogen.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Nierenzellkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Axitinib als erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin [6].

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich eine Unterteilung der GKV-Zielpopulation in Abhängigkeit der Vortherapie:

- Patienten nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib
- Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ein hoher therapeutischer Bedarf, da nicht alle Patienten auf die verfügbaren Therapieoptionen ansprechen bzw. es zu einer Resistenzentwicklung kommt.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt in 5 Schritten.

1) Anzahl der Patienten mit Nierenzellkarzinom

Die Zielpopulation wird auf Basis der Daten des Robert-Koch-Instituts (RKI) ausgehend von der Gesamtheit der Patienten mit einem Nierenkarzinom (ICD-10 C64 = bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken) abgeleitet.

Als Untergrenze nimmt der pU die prognostizierte Inzidenz für Jahr 2016 an und als Obergrenze die Summe aus der prognostizierten 1-Jahres-Prävalenz des Jahres 2015 und der prognostizierten Inzidenz des Jahres 2016. Der Anteil der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom an allen Patienten mit einem Nierenkarzinom wird vom pU mit 90 % angenommen [16,17]

Auf Basis der vom RKI prognostizierten Inzidenz des Nierenkarzinoms [16] geht der pU von 14 850 neuerkrankten Patienten mit Nierenzellkarzinom im Jahr 2016 aus. Zudem ermittelt er die 1-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2015 unter Zugrundelegung der vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) berichteten 1-Jahres-Prävalenz des Jahres 2013 [18]. Unter

Berücksichtigung der Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand zum 31.12.2013 [19] und der Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) [20] ermittelt der pU eine 1-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2015 von 12 078 Patienten. Er geht davon aus, dass nur sehr wenige Patienten vor mehr als einem Jahr erkrankt sind.

Die Anzahl der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom im Jahr 2016 liegt laut pU zwischen 14 850 und 26 928 Personen.

Der pU erläutert, dass von einer leichten Überschätzung auszugehen sei, da Patienten aller Altersgruppen und somit auch Kinder berücksichtigt werden. Bei Kindern stünden jedoch andere Nierenkrebsarten im Vordergrund; der Anteil des Nierenzellkarzinoms liege zwischen 1,9 % und 6 % gegenüber 90 % bei Erwachsenen [21].

2) Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Der pU geht davon aus, dass ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Patienten mit Metastasen oder einem nicht bzw. nicht vollständig resezierbaren Primärtumor umfasst und weitestgehend dem Stadium IV nach der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) entspricht [22].

Der pU berücksichtigt zum einen Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dem Stadium IV zugeordnet werden. Auf Basis einer deutschlandweiten Auswertung von Daten klinischer Krebsregister auf Initiative der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. und des Kooperationsverbundes Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister ermittelt der pU hierfür einen Anteil von 13,5 % [23]. Für 3,9 % der Patienten lagen keine Angaben zum Krankheitsstadium bei Diagnosestellung vor.

Zum anderen werden von den 82,5 % der Patienten in den Stadien I bis III bei Erstdiagnose [23] diejenigen berücksichtigt, die im Krankheitsverlauf in Stadium IV progredieren. Grundlage sind u. a. die Ergebnisse zweier Studien, in denen Patienten nach einer operativen Therapie des Nierenzellkarzinoms bis zum Auftreten eines Rezidivs der Erkrankung nachbeobachtet wurden (im Median 32 bzw. 53 Monate) [24,25]. Ein Rezidiv wurde bei Sorbellini et al. definiert als neuauftretender Tumor nach einer Nephrektomie, wobei die Art des Rezidivs ignoriert wurde [24]. Bei Wolff et al. wurde ein Rezidiv definiert als systemisches Rezidiv (Fernmetastasen und / oder nicht regionale Lymphknotenmetastasen) und / oder lokales Rezidiv (ipsilateral adrenale Metastasen oder regionale Lymphknotenmetastasen) [25]. Der pU ermittelt Anteile von 10,3 % und 15,2 %. Andererseits zieht er eine Auswertung eines von verschiedenen pU finanzierten Nierenzellkarzinomregisters des Auftragsforschungsinstituts iOMEDICO AG heran [26]. Der pU entnimmt hieraus einen Anteil von 22 % der Patienten ohne Metastasen bei Erstdiagnose, bei denen innerhalb eines Jahres Metastasen festgestellt wurden. Entsprechend setzt er für die weiteren Berechnungen eine Spanne von 10,3 % bis 22 % an.

Für die Abschätzung der Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom addiert der pU den Anteil der Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV (13,5 %) und den Anteil der Patienten, die aus Stadium I bis III in Stadium IV progredieren (zwischen $82,5 \% * 10,3 \%$ und $82,5 \% * 22 \%$). Er wendet die so ermittelte Untergrenze auf die Inzidenz sowie die Obergrenze auf die Summe aus Inzidenz und Prävalenz an und berechnet so eine Spanne von 3267 bis 8523 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

3) Anzahl der Patienten mit Zweitlinientherapie

Grundlage für die Bestimmung der Anzahl der Patienten mit einer Zweitlinienbehandlung sind ebenfalls die Daten des Nierenzellkarzinomregisters der iOMEDICO AG [26]. Auf Basis einer Verlaufsanalyse der ersten 550 prospektiv dokumentierten Patienten im Register bestimmt der pU einen Anteil von 56 % und schätzt somit eine Anzahl von 1830 bis 4773 Patienten mit einer Zweitlinienbehandlung.

4) Anzahl der Patienten nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin

Der pU differenziert die Zielpopulation weiter in Patienten nach Vortherapie mit Sunitinib und Patienten nach Vortherapie mit einem Zytokin.

Der bereits genannten Auswertung des Nierenzellkarzinomregisters sowie eines internen Tracking Surveys entnimmt der pU einen Anteil der Patienten mit Sunitinib in der Erstlinientherapie von 30 % [17] bis 58 % [27]. Entsprechend geht er von 549 bis 2768 Patienten aus, die mit Sunitinib in der Erstlinientherapie behandelt werden.

Für die Patienten mit einem Zytokin in der Erstlinientherapie setzt der pU einen Anteil von 0,15 % an. Der pU erläutert, dass im ersten Dossier zu Axitinib aus dem Jahr 2012 [28] ein Anteil von 0,3 % angesetzt wurde, dieser aber durch den zunehmenden Einsatz zielgerichteter Therapien rückläufig sei. Somit sei im vorliegenden Dossier von einem niedrigeren Anteil auszugehen. Daraus ergibt sich eine Spanne von 3 bis 7 Patienten, die mit einem Zytokin in der Erstlinientherapie behandelt werden.

5) Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 86,55 % ermittelt der pU eine Anzahl von 475 bis 2396 GKV-Patienten nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib und von 3 bis 6 GKV-Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin.

Bewertung des Vorgehens des pU

Für die Behandlung mit Axitinib kommen grundsätzlich alle erwachsenen Patienten infrage, die im betrachteten Jahr an einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom leiden (z. B. die sich im Stadium IV befinden, inoperabel sind und für eine systemische Therapie infrage kommen), und bei denen es zum Versagen einer vorangegangenen Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin gekommen ist.

Als Annäherung berechnet der pU für eine Untergrenze die Anzahl der Patienten, die sich im Jahr 2016 „neu“ im Stadium IV befinden (d. h. neu erkrankte Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose plus Patienten, die im Jahr 2016 in Stadium IV progredieren, aber bereits in den Vorjahren erkrankt sind) und eine Zweitlinientherapie nach einer vorhergehenden Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin erhalten.

Unter der Annahme einer stabilen Inzidenz ist das methodische Vorgehen des pU zur Bestimmung der Untergrenze der GKV-Zielpopulation weitestgehend nachvollziehbar. Die vom pU in Schritt 2 ermittelte Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist jedoch mit Unsicherheit verbunden. Der pU geht davon aus, dass Stadium IV im Wesentlichen metastasierte Erkrankungen und Patienten mit einem nicht bzw. nicht vollständig resezierbaren Primärtumor umfasst und diese somit nicht für eine Operation sondern ausschließlich für eine systemische Therapie infrage kommen. Das Stadium IV umfasst gemäß der UICC-Klassifikation jedoch auch Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen [22] bei denen unklar ist, ob sie für eine systemische Therapie oder auch zunächst für eine operative Therapie infrage kommen. Daher ist tendenziell von einer Überschätzung auszugehen.

Um die in den Vorjahren erkrankten Patienten zu berücksichtigen, zieht der pU bei der Bestimmung der Obergrenze die Inzidenz sowie die 1-Jahres-Prävalenz des Vorjahres heran. Die methodische Vorgehensweise des pU ist allerdings aus folgenden Gründen nicht nachvollziehbar:

- Grundsätzlich kommen alle Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorhergehenden Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin unabhängig von der Länge der Erkrankung infrage. Dies wurde in Schritt 3) bei der Übertragung des Anteils aus einer Zeitraumbetrachtung auf die Inzidenz zum Teil berücksichtigt. Die Übertragung der gleichen Patientenanteile auf die Inzidenz sowie die Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz ist methodisch jedoch nicht nachvollziehbar. Bezogen auf die Anteile der Patienten im fortgeschrittenen Stadium führt dieses Vorgehen zu einer Überschätzung der Zielpopulation, da ein fortgeschrittenes Stadium mit einer ungünstigeren Prognose verbunden ist und daher für die Inzidenz ein höherer Anteil anzunehmen ist als für die Prävalenz.
- Darüber hinaus trifft die oben beschriebene Unsicherheit bezüglich der Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom auch auf die Berechnung der Obergrenze zu.

Eine konkrete Neuberechnung der Obergrenze ist nicht möglich, u. a. da im Dossier keine Angaben zur UICC-Stadienverteilung bei der Prävalenz gemacht werden.

Die vom pU berechnete Untergrenze der GKV-Zielpopulation ist weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund der genannten Unklarheiten mit Unsicherheit versehen. Die

vom pU angegebene Obergrenze der GKV-Patienten ist aufgrund der genannten Kritikpunkte nicht nachvollziehbar und stellt tendenziell eine Überschätzung dar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU prognostiziert unter Annahme einer konstanten altersstandardisierten Neuerkrankungsrate sowie eines konstanten Prävalenzanteils an der Gesamtbevölkerung die Inzidenz und Prävalenz des Nierenzellkarzinoms bis zum Jahr 2022. Aufgrund der Bevölkerungsentwicklung geht er von einem leichten Anstieg der Inzidenz und einer weitestgehend gleichbleibenden Prävalenz aus.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat Nivolumab oder Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib festgelegt. Für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin ist die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß der Festlegung des G-BA Sorafenib.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [5,6,29,30]. Der pU geht für Axitinib, Everolimus und Sorafenib von einer kontinuierlichen Therapie aus. Für Nivolumab geht der pU von einer zyklischen Therapie alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab, Everolimus und Sorafenib entsprechen den Fachinformationen [5,29,30].

Für Axitinib legt der pU seinen Berechnungen die empfohlene Anfangsdosis von 2-mal täglich 5 mg zugrunde. Diese Angabe stellt eine plausible Untergrenze für den Verbrauch dar. Laut Fachinformation wird jedoch in Abhängigkeit von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosiserhöhung auf bis zu 2-mal täglich 10 mg empfohlen [6].

Der Verbrauch von Nivolumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 76,3 kg gemäß der amtlichen Statistik

„Mikrozensus 2013“ [19] gibt der pU den Verbrauch unter Berücksichtigung des Verwurfs korrekt mit 240 mg pro Behandlungstag an.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Axitinib, Nivolumab, Everolimus und Sorafenib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2017 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt bei Nivolumab korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe.

Der pU vernachlässigt für alle Arzneimittel die weiteren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Das betrifft insbesondere bei Nivolumab die Kosten für die Infusionstherapie gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) [29].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 46 866,00 € für Axitinib, mit 87 895,86 € für Nivolumab, mit 53 738,95 € für Everolimus und mit 59 933,00 € für Sorafenib. Die angegebenen Jahrestherapiekosten stellen die Arzneimittelkosten und für Nivolumab zusätzlich die Kosten gemäß Hilfstaxe dar.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Axitinib stellen eine plausible Untergrenze dar. Unter Berücksichtigung der empfohlenen Dosiserhöhung gemäß Fachinformation [6] ergibt sich eine Verdopplung der Arzneimittelkosten als Obergrenze.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Nivolumab, Everolimus und Sorafenib sowie zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Nivolumab sind plausibel.

Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU verweist für den Versorgungsanteil auf den bereits genannten internen Tracking Survey [27]. Demnach wurde Axitinib bei 21 % der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Zweitlinientherapie eingesetzt. Zudem gibt der pU an, dass aufgrund der Einführung neuer Substanzen von einem Rückgang des Versorgungsanteils auszugehen ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU berechnete Untergrenze der GKV-Zielpopulation ist weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund einiger Unklarheiten insbesondere bei der Bestimmung der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Unsicherheit versehen. Sowohl der methodische Ansatz als auch die Vorgehensweise des pU zur Ermittlung der Obergrenze der

GKV-Patienten sind nicht nachvollziehbar und führen tendenziell zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Axitinib stellen eine plausible Untergrenze dar. Unter Berücksichtigung der empfohlenen Dosiserhöhung gemäß Fachinformation [6] ergibt sich eine Verdopplung der Arzneimittelkosten als Obergrenze.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Nivolumab, Everolimus und Sorafenib sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Insbesondere die Kosten für die Infusionstherapie gemäß EBM bei Nivolumab werden vom pU nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib	Nivolumab oder Everolimus	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin ^c	Sorafenib	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

a: Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und / oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt.
 b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 c: In die beiden relevanten Studien waren nur Patienten mit klarzelligem metastasierten Nierenzellkarzinom mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 , nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder ohne Metastasen übertragen werden können.
 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Der Umsetzung der Befristungsaufgaben ist der pU im vorliegenden Dossier zur erneuten Bewertung von Axitinib nur teilweise nachgekommen. Er legt weiterhin weder Studien zu Sunitinib-vorbehandelten Patienten noch zu Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung oder nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom vor. Zu den Nebenwirkungen der Studien AXIS und A4061051/2L stellt der pU für die Neubewertung zwar Daten zu den vom G-BA beispielhaft genannten UE zur Verfügung und liefert auch Auswertungen für die spezifischen UE differenziert nach Schweregrad (CTCAE Grad ≥ 3). Da jedoch im vorliegenden Dossier wiederum keine Daten zu allen in der

relevanten Teilpopulation aufgetretenen UE, differenziert nach Schweregrad, vorliegen, lässt sich die Auswahl der spezifischen UE weiterhin nicht vollständig nachvollziehen.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib	475–2396	Die vom pU berechnete Untergrenze der GKV-Zielpopulation ist weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund einiger Unklarheiten insbesondere bei der Bestimmung der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Unsicherheit versehen. Sowohl der methodische Ansatz als auch die Vorgehensweise des pU zur Ermittlung der Obergrenze der GKV-Patienten sind nicht nachvollziehbar und führen tendenziell zu einer Überschätzung der Zielpopulation.
	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin	3–6	

a: Angaben des pU
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Axitinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin	46 866,00	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine plausible Untergrenze dar. Unter Berücksichtigung der empfohlenen Dosiserhöhung gemäß Fachinformation ergibt sich eine Verdopplung der Arzneimittelkosten als Obergrenze. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib	87 895,86 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Insbesondere Kosten für die Infusionstherapie gemäß EBM bei Nivolumab werden vom pU nicht berücksichtigt.
Everolimus		53 738,95	
Sorafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Zytokin	59 933,00	Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan von Axitinib beschrieben. Es sind aktuell keine über die in den Produktinformationen spezifizierten Routinepharmakovigilanzaktivitäten hinausgehenden, zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen erforderlich.“

Die Behandlung mit Axitinib sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt werden.

Die empfohlene Dosis Axitinib ist 2 x täglich 5 mg; die Tabletten sollten im Abstand von etwa 12 Stunden im Ganzen mit einem Glas Wasser zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Therapie sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt, die nicht durch gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln oder Dosisanpassungen beherrschbar ist.

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit wird eine Dosiserhöhung oder -reduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Dosis kann schrittweise bis auf ein Maximum von 2 x täglich 10 mg erhöht werden und auf ein Minimum von 2 x täglich 2 mg herabgesetzt werden. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, die auf Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht oder Körpergewicht des Patienten basiert.

Die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP 3A4/5-Inhibitoren kann die Axitinib-Plasmakonzentrationen erhöhen; die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP3A4/5-Induktoren kann die Axitinib-Plasmakonzentrationen herabsetzen. Es wird empfohlen, ein alternatives gleichzeitig angewendetes Arzneimittel mit keiner oder nur einer minimalen CYP3A4/5-hemmenden bzw. -induzierenden Wirkung zu wählen. Für den Fall einer gleichzeitigen Gabe starker CYP3A4/5-Inhibitoren bzw. -Induktoren gibt die Fach- und Gebrauchsinformation Empfehlungen zu Dosisanpassungen. Bei älteren Menschen, Patienten mit Nierenfunktionsstörung und Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wird eine Dosisverringerung empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Axitinib nicht untersucht (Child-Pugh-Klasse C) und sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden. Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegen Axitinib oder einen der sonstigen Bestandteile.

In Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

- *Herzinsuffizienz-Ereignisse*
- *Hypertonie*
- *Schilddrüsenfunktionsstörung*
- *Arterielle embolische und thrombotische Ereignisse*
- *Venöse embolische und thrombotische Ereignisse*
- *Anstieg von Hämoglobin oder Hämatokrit*
- *Blutungen*
- *Gastrointestinale Perforation und Bildung von Fisteln*
- *Wundheilungsstörungen*
- *Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)*
- *Proteinurie*
- *Leberassoziierte Nebenwirkungen*
- *Leberfunktionsstörung*
- *Ältere Menschen (≥ 65 Jahre) und ethnische Zugehörigkeit*
- *Lactose*

Hinweise zu Wechselwirkungen sind in Abschnitt 4.5 der Fachinformation aufgeführt.

Zur Anwendung von Axitinib an schwangeren oder stillenden Frauen liegen keine Daten vor. Axitinib hat basierend auf nicht klinischen Untersuchungen das Potenzial, die Reproduktionsfunktion und Fertilität beim Menschen zu beeinflussen und bei Anwendung an schwangeren Frauen Missbildungen des Fötus zu verursachen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 1 Woche nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Axitinib soll während der Stillzeit nicht angewendet werden“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015; 373(19): 1803-1813.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axitinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-14 [online]. 21.12.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 149). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
5. Bayer Pharma. Nexavar: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 30.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Pfizer. Inlyta: Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 30.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Axitinib [online]. 21.03.2013. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2240/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_TrG.pdf.
9. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 03.2011 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.
10. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, Dutcus C, Larkin J. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. The Lancet Oncology 2016; 17(1): e4-e5.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lenvatinib (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-63 [online]. 28.12.2016 [Zugriff: 23.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 473). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-63_Lenvatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
12. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? J Med Libr Assoc 2014; 102(3): 177-183.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
14. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. Value Health 2007; 10(4): 285-293.
15. Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K et al. Development and validation of the functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index (FKSI). J Support Oncol 2006; 4(4): 191-199.
16. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?_blob=publicationFile.
17. Alsmeier G, Bedke J, Doehn C, Eberhardt B, Flörcken A, Krege S et al. Nierenkrebs im metastasierten Stadium: Patientenleitlinie zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms [online]. 08.2016 [Zugriff: 09.03.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OLp_S3_Nierenkrebs_metastasiert_2016-09.pdf.
18. Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: C64, 1- und 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen, für die Jahre 2009 bis 2013 [online]. [Zugriff: 23.01.2017]. URL: <http://www.krebsdaten.de/abfrage>.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit; 2012 [online]. [Zugriff: 23.01.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
20. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2013): Variante G1-L1-W2; nach Geschlecht, insgesamt [online]. [Zugriff: 02.06.2016]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>.

21. Selle B, Furtwängler R, Graf N, Kaatsch P, Bruder E, Leuschner I. Population-based study of renal cell carcinoma in children in Germany, 1980-2005: more frequently localized tumors and underlying disorders compared with adult counterparts. *Cancer* 2006; 107(12): 2906-2914.
22. Gospodarowicz M, Wittekind C, Sobin L (Ed). *TNM classification of malignant tumours*. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2009.
23. Günther B, Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland 21.02.2014. 5 Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2014.
24. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005; 173(1): 48-51.
25. Wolff I, May M, Hoschke B, Zigeuner R, Cindolo L, Hutterer G et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(5): 744-750.
26. iOmedico. Tumour registry advanced renal cell carcinoma: interim report August 2016; database cut 15.05.2016. 2016.
27. Pfizer Oncology. Dynamic mRCC monthly tracking survey: September 2016 (June-July/August-September dynamics). 2016.
28. Pfizer Pharma. Axitinib (Inlyta): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [renal cell carcinoma, RCC bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 27.09.2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-155/2012-09-27_Modul3A_Axitinib.pdf.
29. Bristol-Myers Squibb. Opdivo: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 30.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Novartis. Afinitor: Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 30.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu den Ergebnissen der Studien AXIS und A4061051/2L, sofern verfügbar (Fragestellung 1: Zytokin-Population)

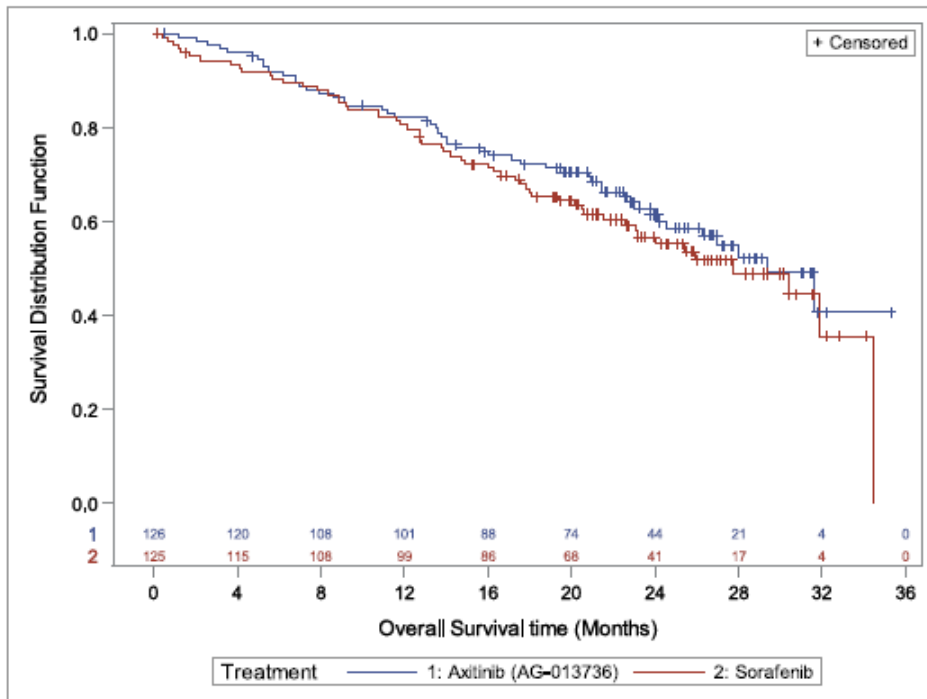


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

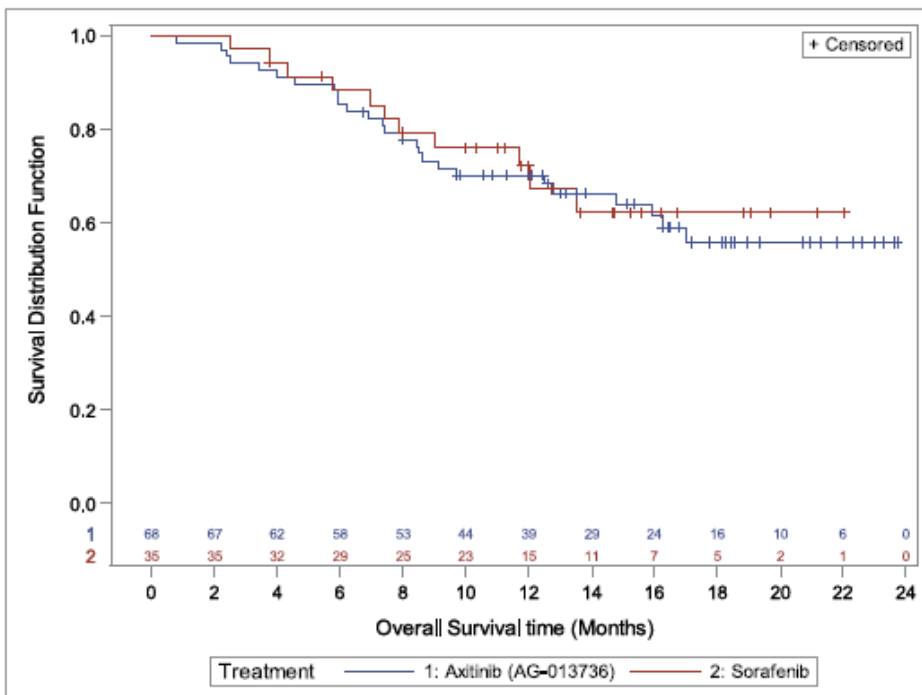


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

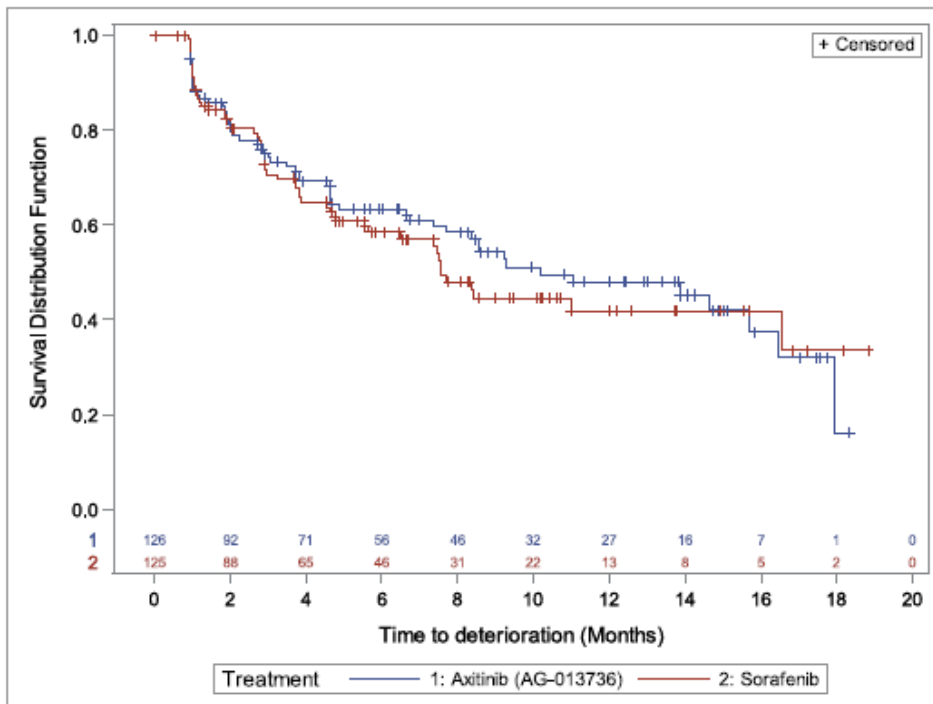


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FKSI-DRS (Responder) aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

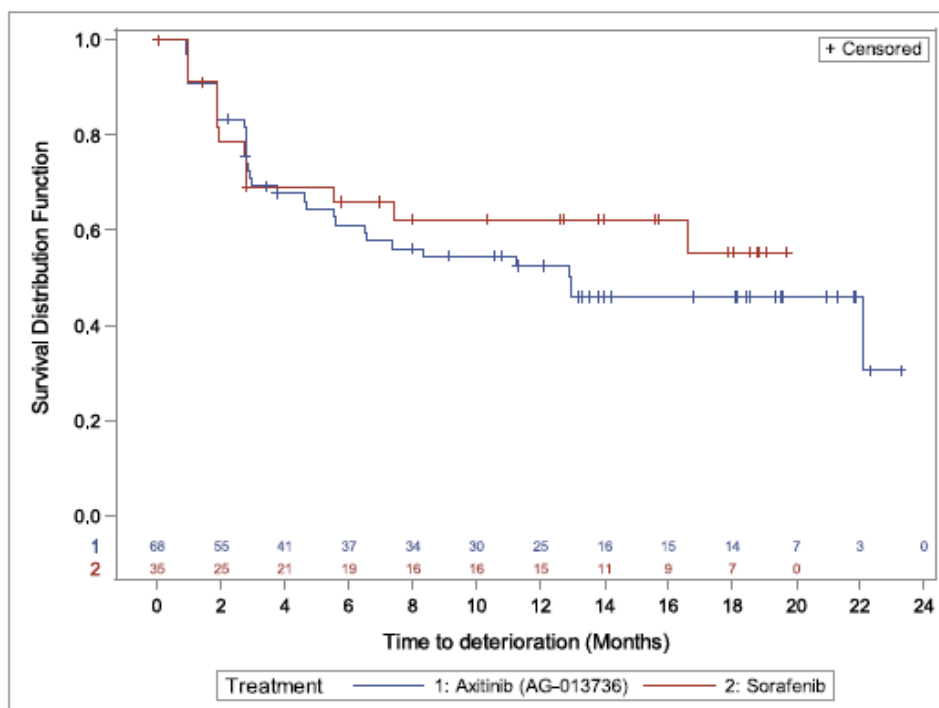


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FKSI-DRS (Responder) aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

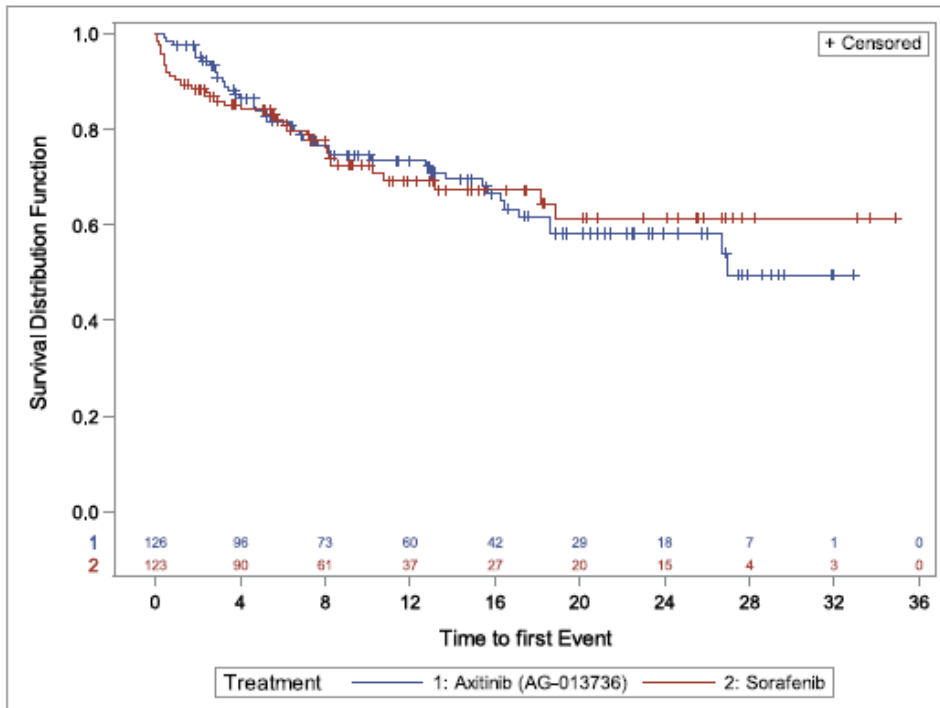


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

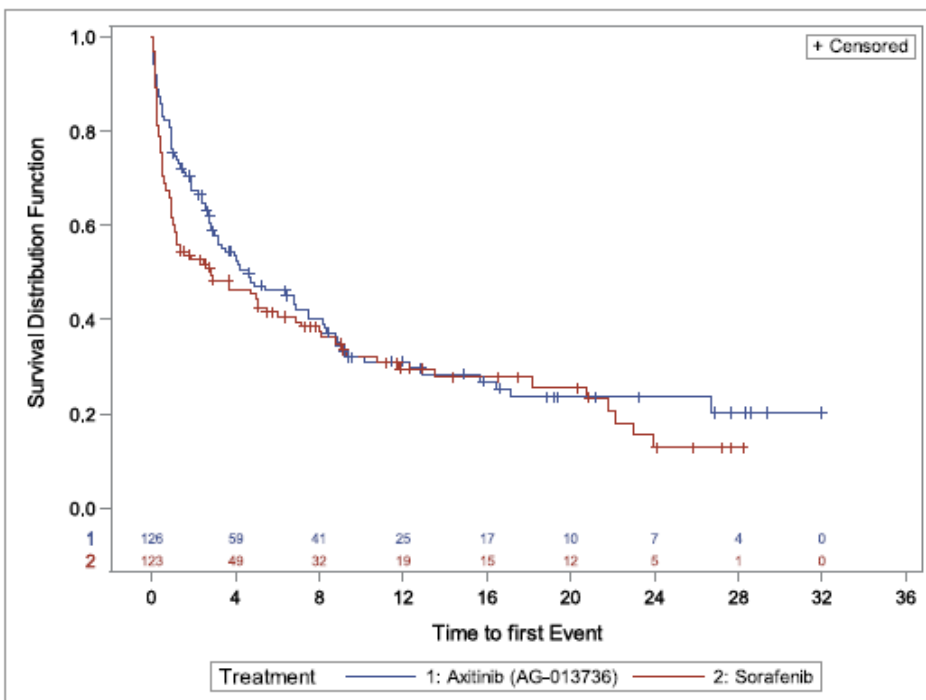


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

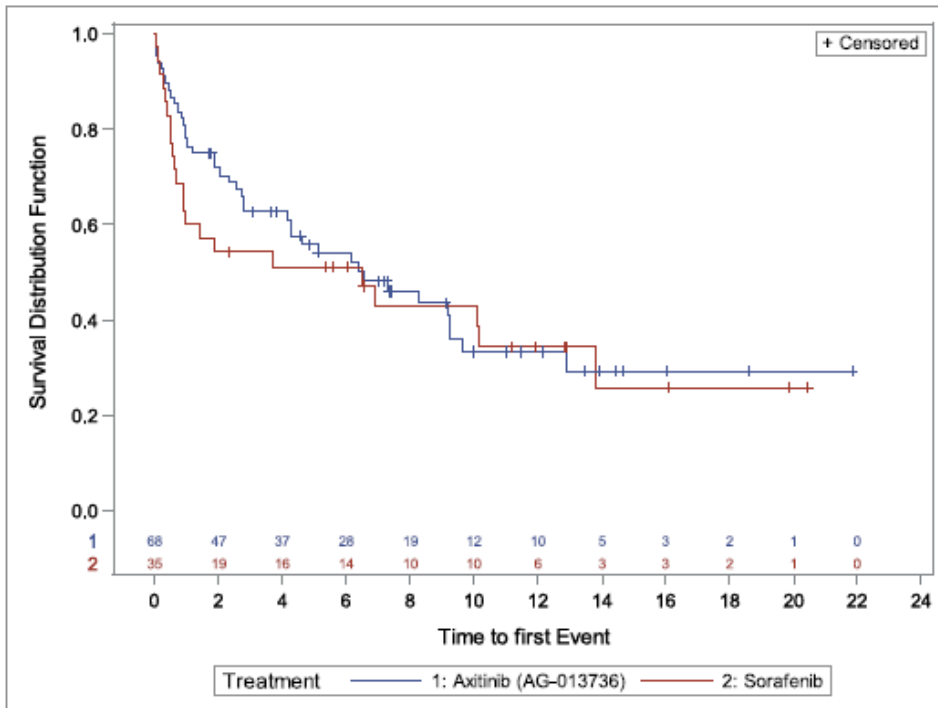


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UE CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

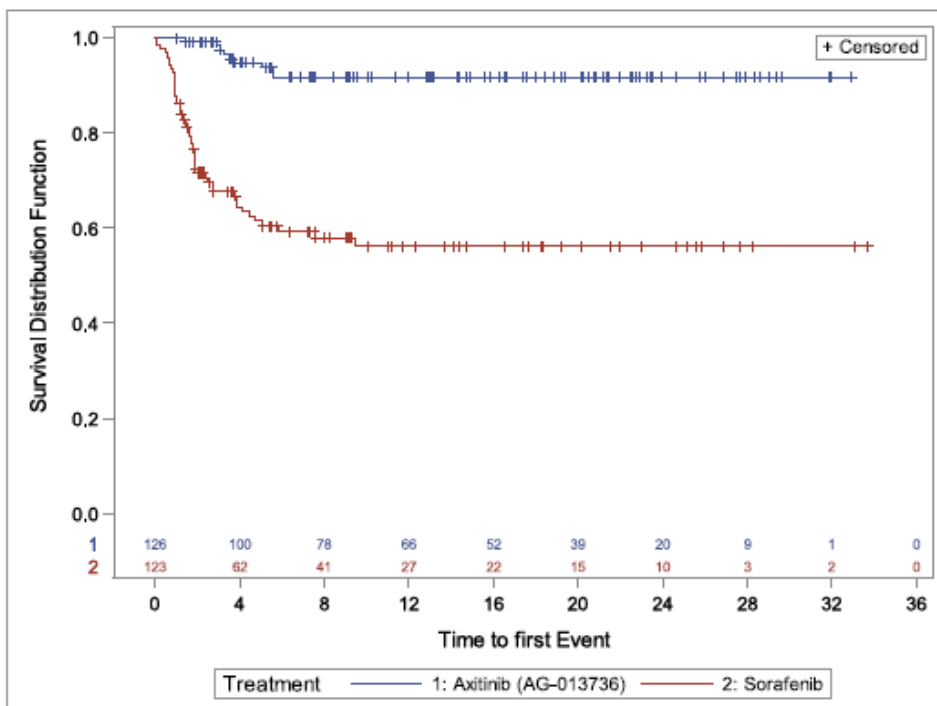


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Alopezie aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

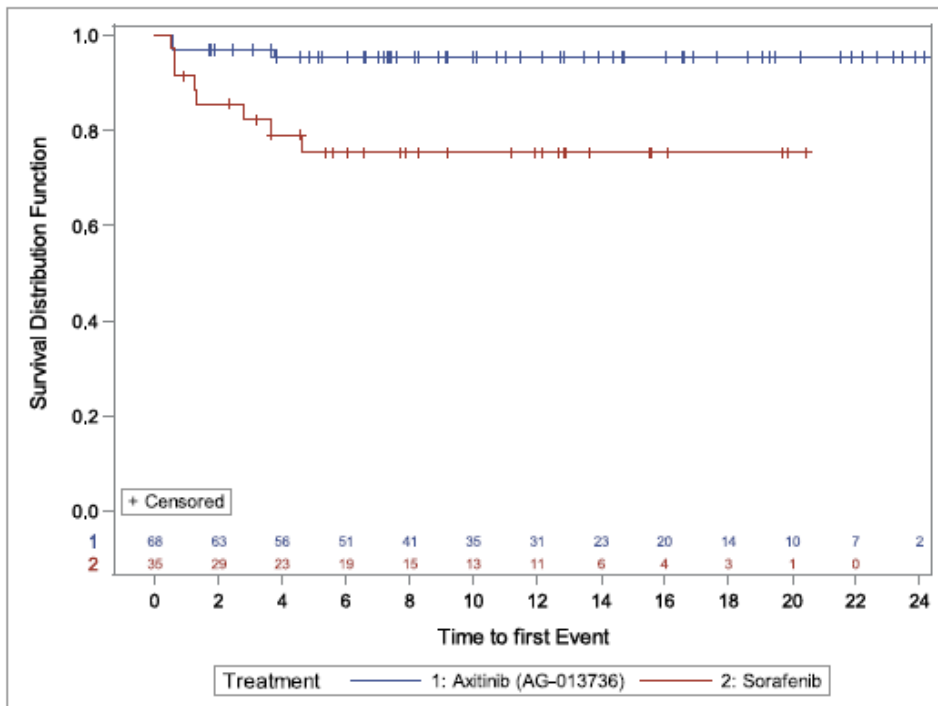


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Alopezie aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

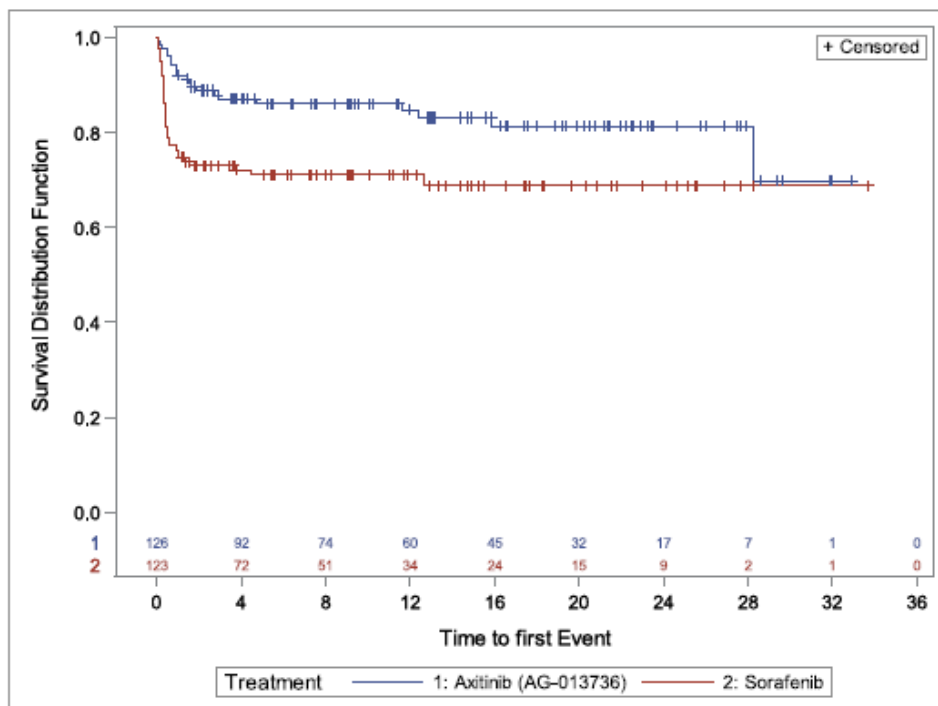


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ausschlag aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

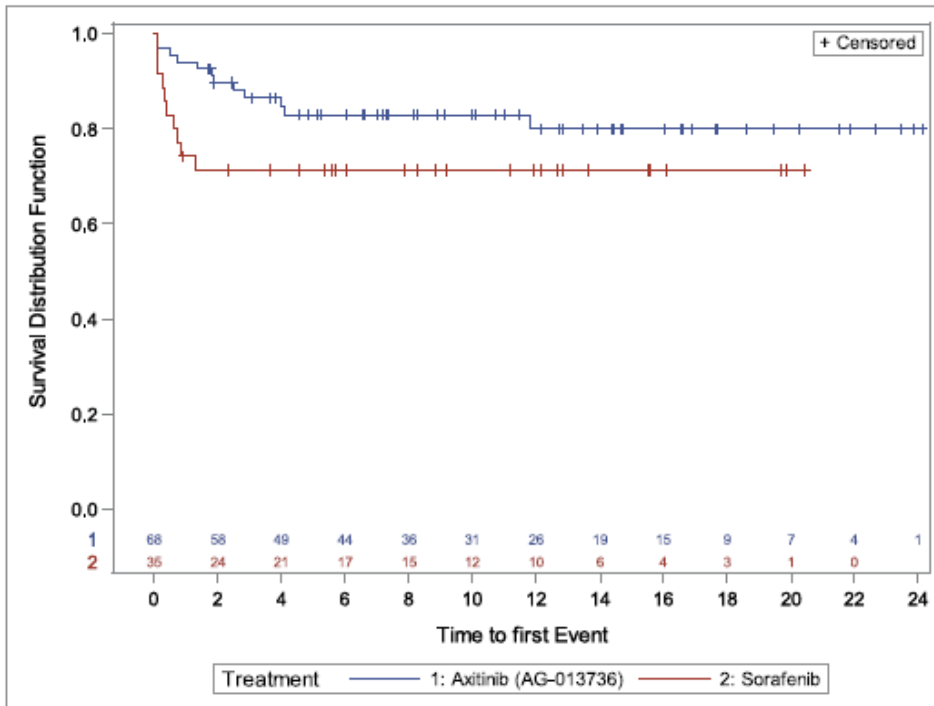


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ausschlag aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

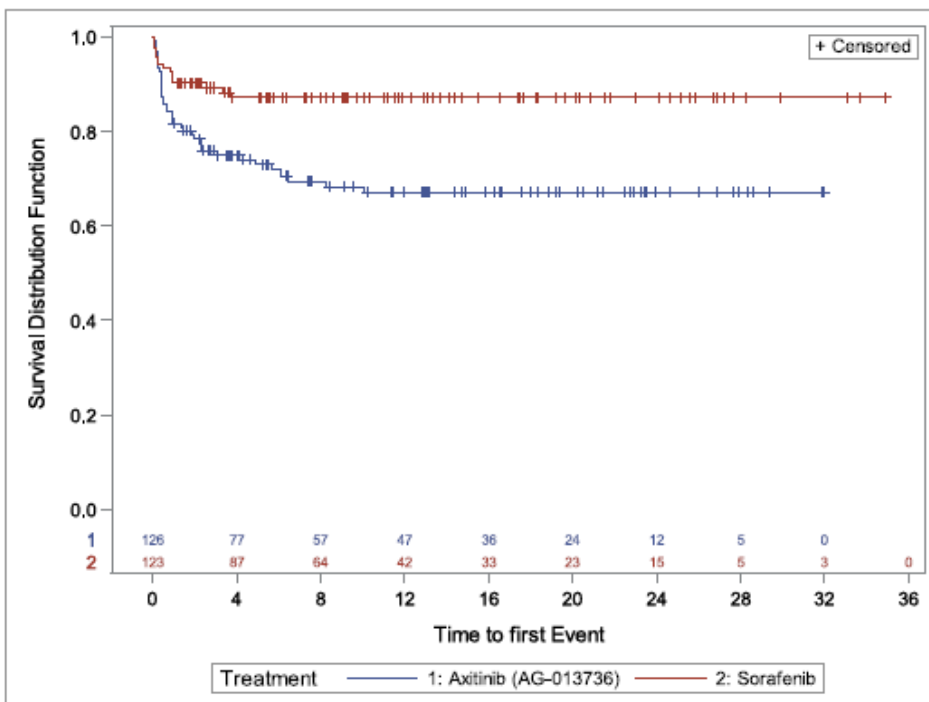


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dysphonie aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

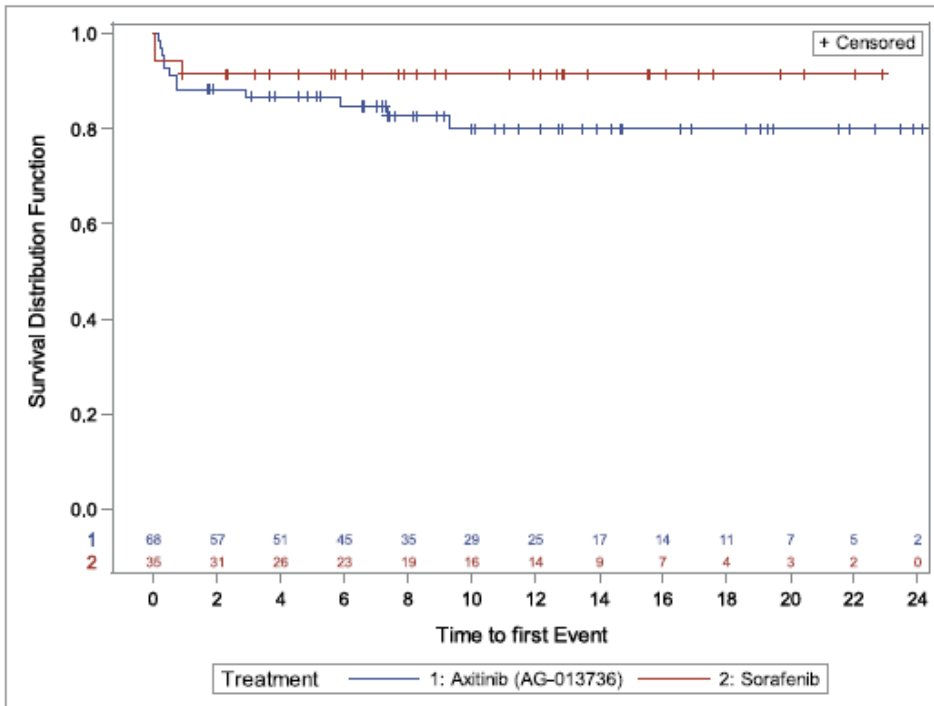


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dysphonie aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

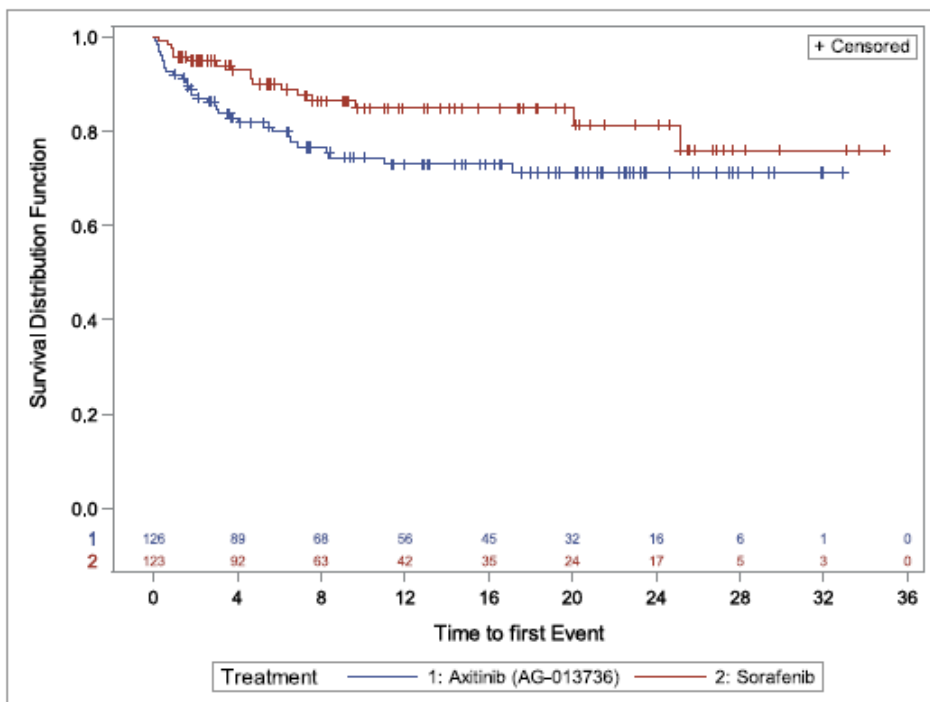


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Übelkeit aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

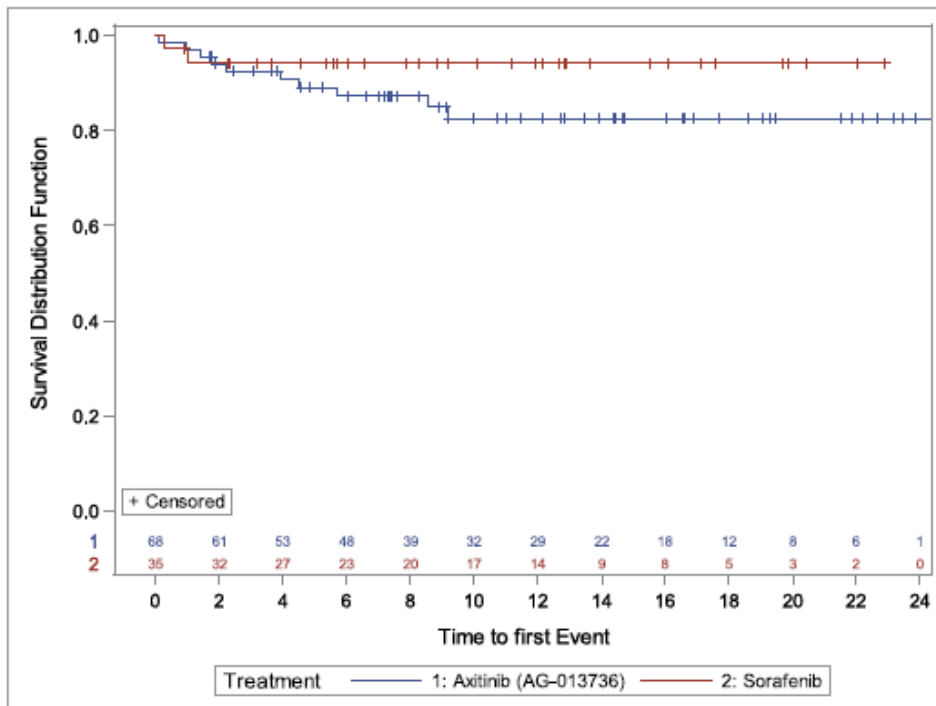


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Übelkeit aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

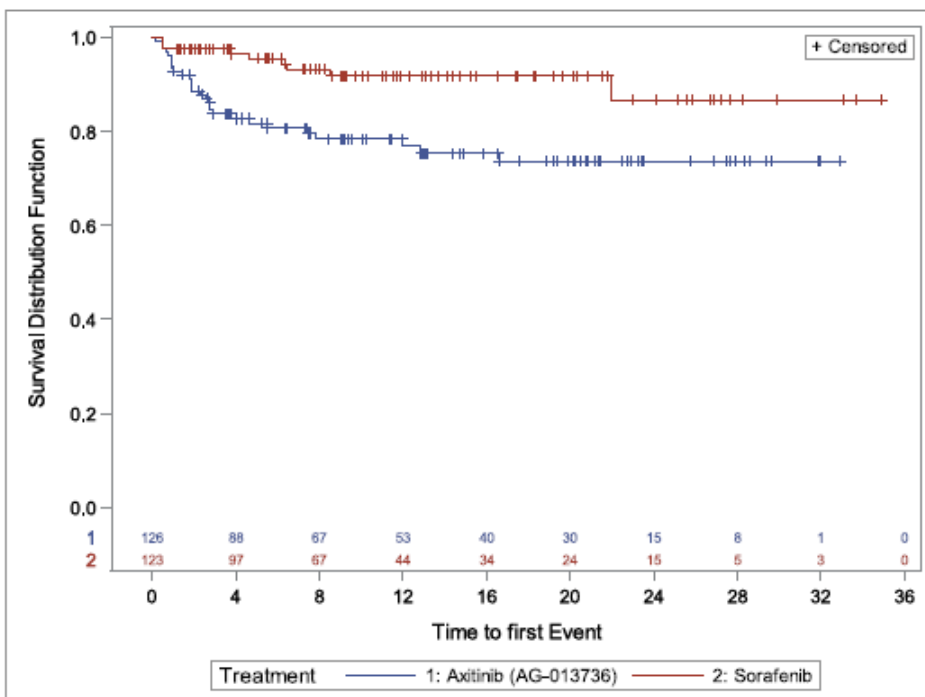


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

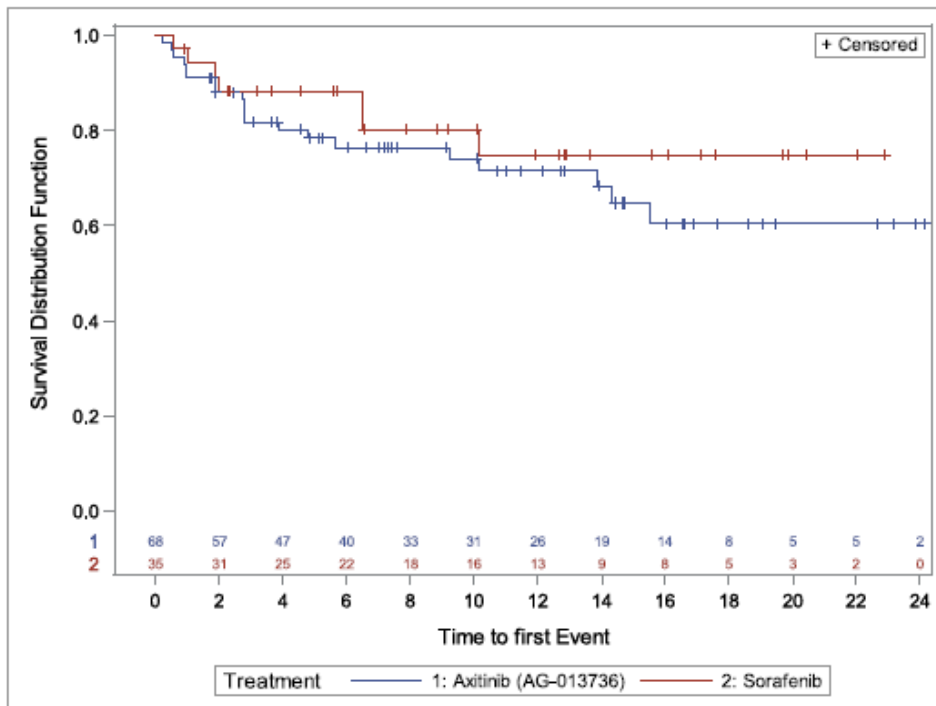


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schilddrüsenunterfunktion aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

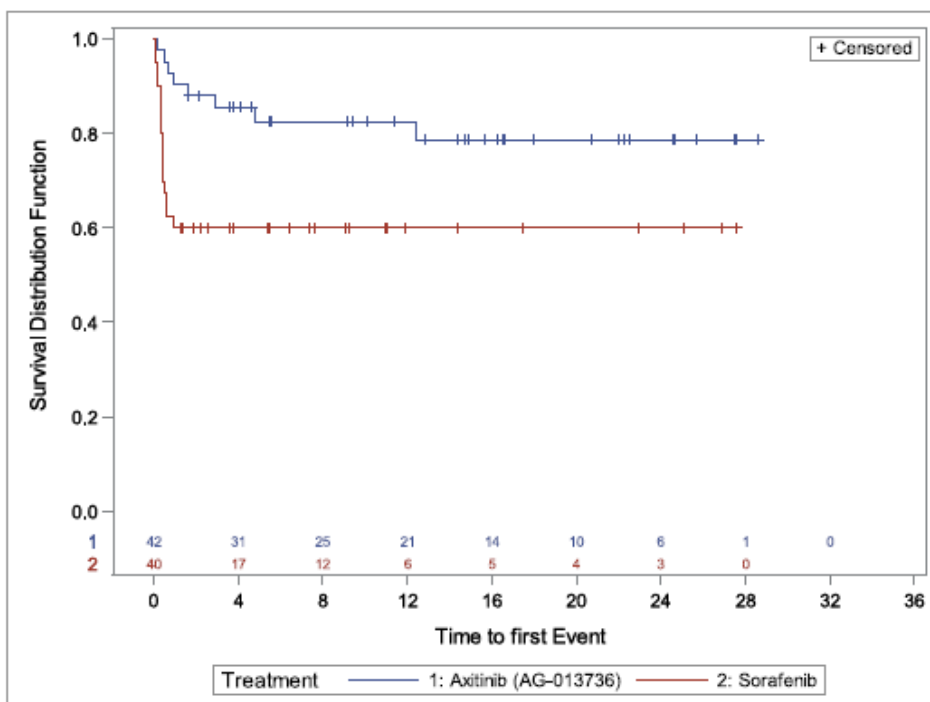


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ausschlag aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib – Subgruppenmerkmal Region: Asien (Zytokin-Population)

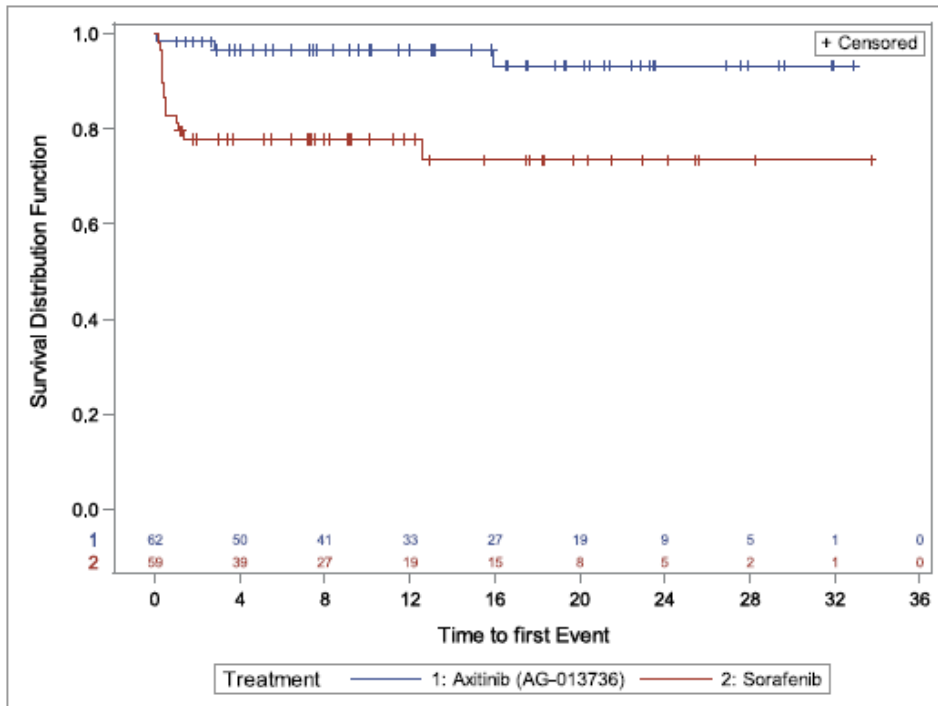


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ausschlag aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib – Subgruppenmerkmal Region: Europa (Zytokin-Population)

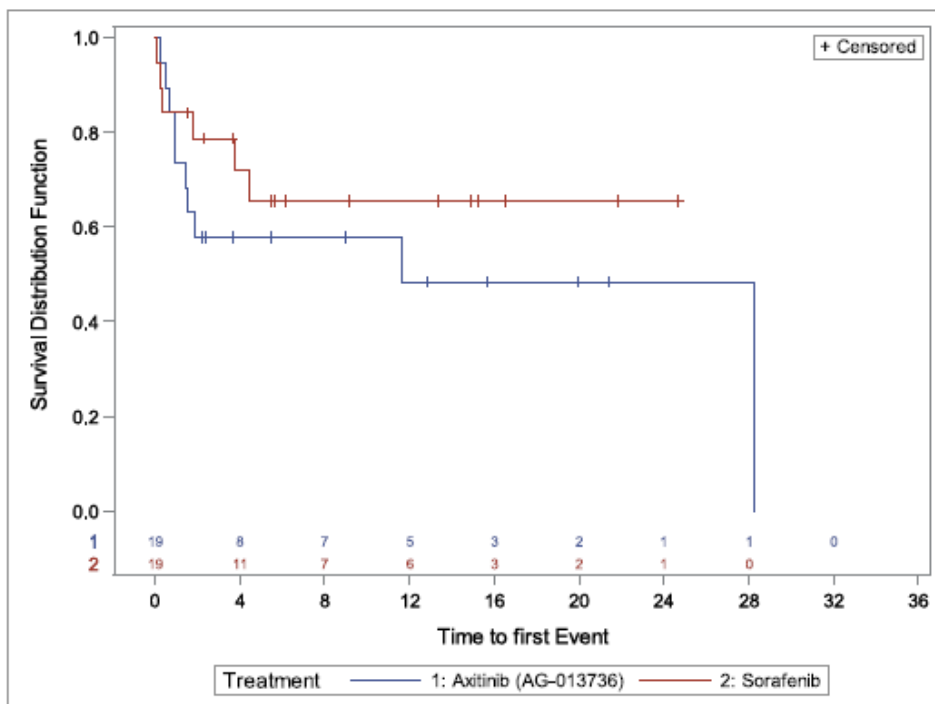


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ausschlag aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib – Subgruppenmerkmal Region: Nordamerika (Zytokin-Population)

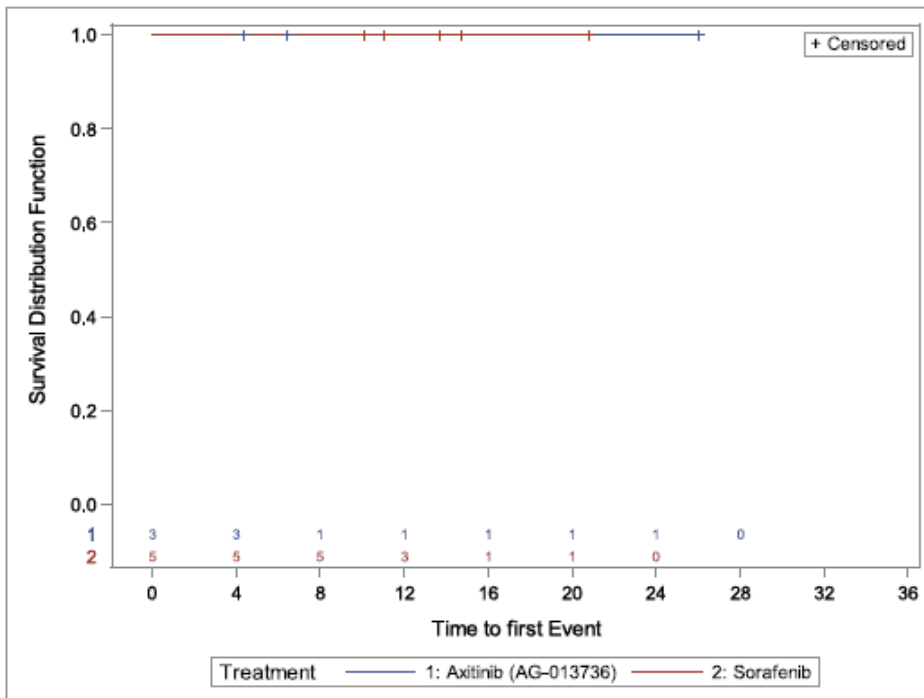


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ausschlag aus RCT (Studie AXIS), Axitinib vs. Sorafenib – Subgruppenmerkmal Region: andere (Zytokin-Population)

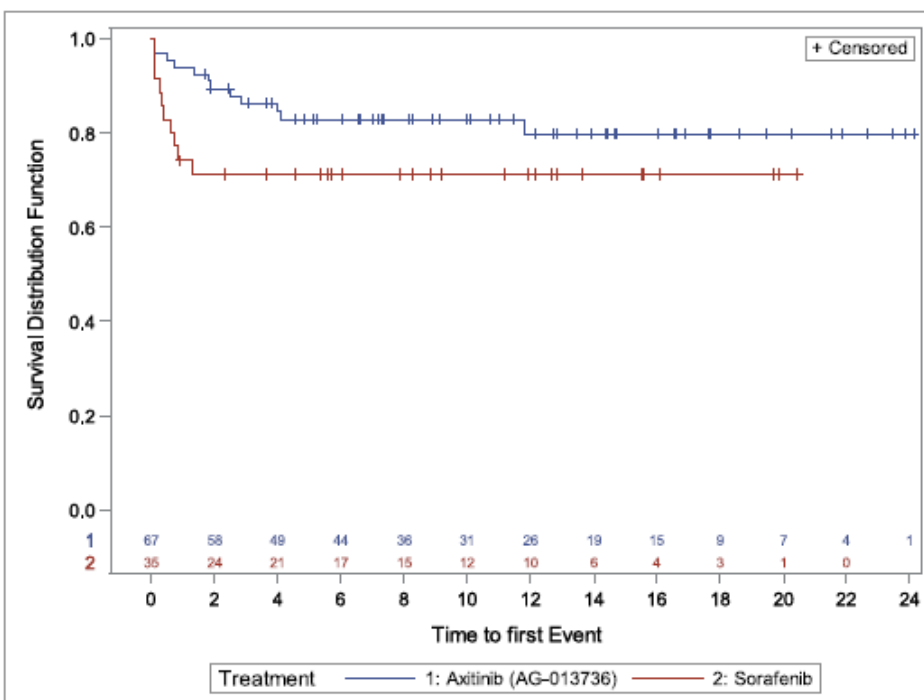


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ausschlag aus RCT (Studie A4061051/2L), Axitinib vs. Sorafenib – Subgruppenmerkmal Region: Asien (Zytokin-Population)

Für die Endpunkte Fatigue (CTCAE Grad ≥ 3) und Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE Grad ≥ 3) liegen für keine der beiden Studien Kaplan-Meier-Kurven vor.

Anhang B – Forest Plots (Fragestellung 1: Zytokin-Population)

Axitinib vs. Sorafenib - B2b
 EQ-5D VAS
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

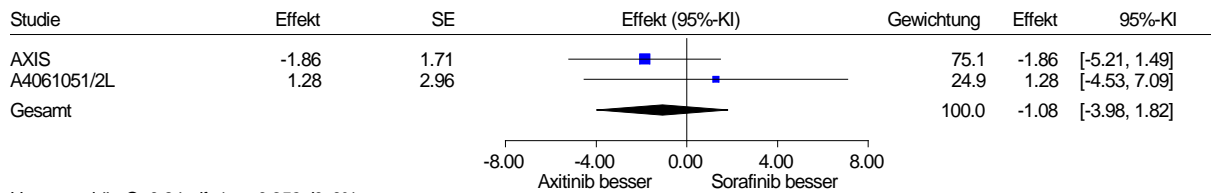


Abbildung 23: Metaanalyse der Studien AXIS und A4061051/2L für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Axitinib vs. Sorafenib - C5b
 Hand-Fuß-Syndrom Grad ≥ 3
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

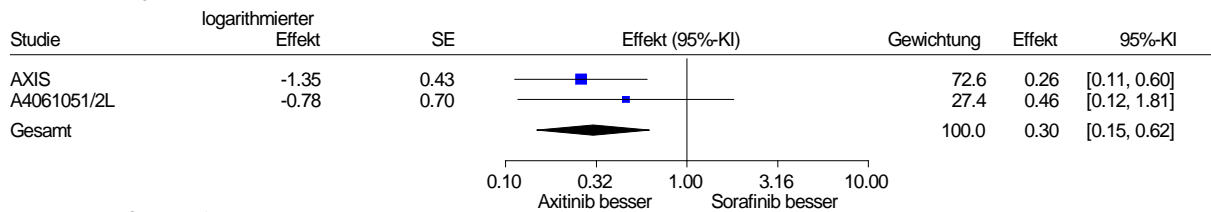


Abbildung 24: Metaanalyse der Studien AXIS und A4061051/2L für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE Grad ≥ 3) aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

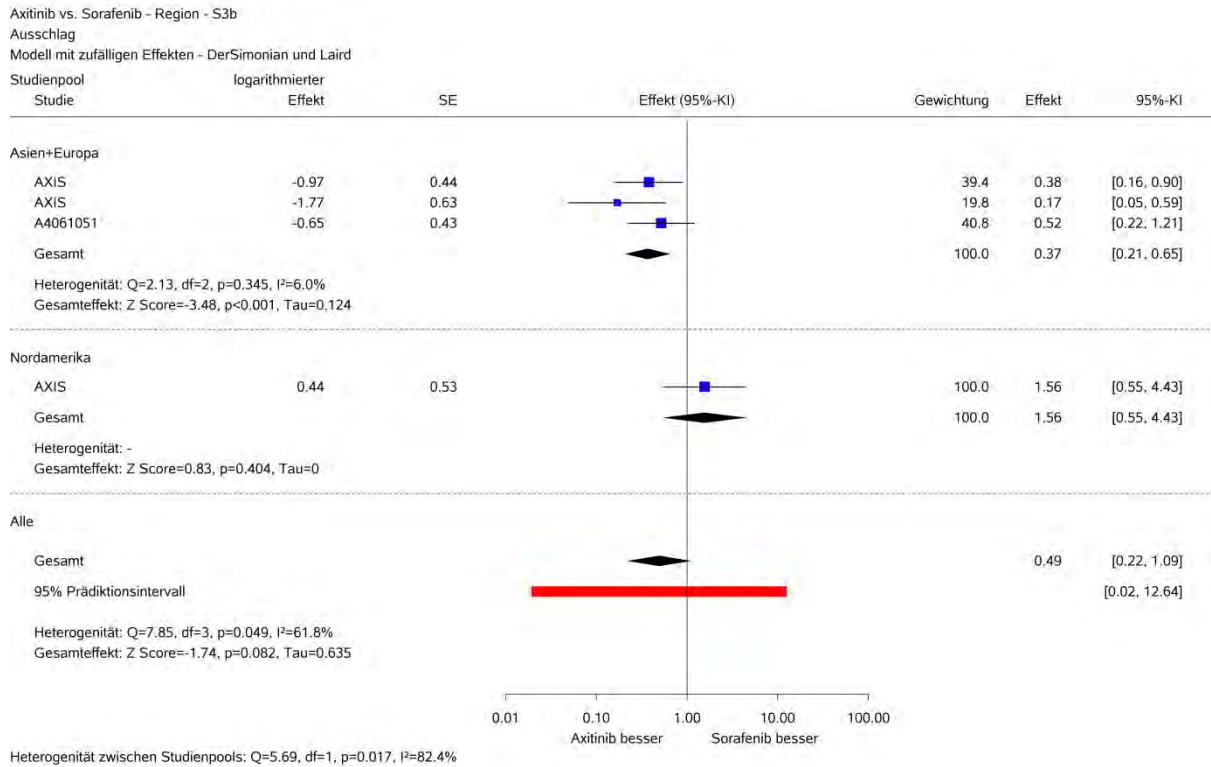


Abbildung 25: Subgruppenergebnisse der Metaanalyse der Studien AXIS und A4061051/2L für den Endpunkt Ausschlag aus RCT, Axitinib vs. Sorafenib: Subgruppenmerkmal Region (Zytokin-Population)

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1: Zytokin-Population)

Tabelle 23: Häufige UE-Auswahl des pU (Studie AXIS) – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Studie SMQ oder PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Axitinib N = 126	Sorafenib N = 123
AXIS (2. DS 01.11.2011)		
Gesamtrate UE	116 (92,1)	120 (97,6)
Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ)	3 (2,4)	1 (0,8)
Asthenie	14 (11,1)	10 (8,1)
Blutungen (SMQ)	29 (23,0)	20 (16,3)
Diarrhö	68 (54,0)	59 (48,0)
Dysphonie	38 (30,2)	15 (12,2)
Erbrechen	21 (16,7)	13 (10,6)
Fatigue	52 (41,3)	34 (27,6)
Gastrointestinale Perforation (SMQ)	1 (0,8)	0 (0)
Gewichtsverlust	34 (27,0)	30 (24,4)
Alopezie	9 (7,1)	48 (39,0)
Hand-Fuß-Syndrom	38 (30,2)	72 (58,5)
Herzinsuffizienz (Cluster) ^b	3 (2,4)	1 (0,8)
Hypertonie	65 (51,6)	53 (43,1)
Nausea	31 (24,6)	17 (13,8)
Obstipation	19 (15,1)	19 (15,4)
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	0 (0)	0 (0)
Ausschlag	21 (16,7)	36 (29,3)
Schilddrüsenüberfunktion	2 (1,6)	1 (0,8)
Schilddrüsenunterfunktion	28 (22,2)	9 (7,3)
Venöse Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ)	5 (4,0)	0 (0)
Verminderter Appetit	38 (30,2)	30 (24,4)
a: MedDRA Version: 13.1; SMQ- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen. b: vom pU definiertes Cluster, enthält die PT: cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiopulmonary failure, ejection fraction decreased, leftventricular dysfunction, right ventricular failure DS: Datenschnitt; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA Abfrage); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige UE – Auswahl des pU (Studie A4061051/2L) – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Studie SMQ oder PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Axitinib N = 68	Sorafenib N = 35
A4061051/2L (DS 31.10.2011)		
Gesamtrate UE	66 (97,1)	35 (100)
Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ)	3 (4,4)	0 (0)
Asthenie	2 (2,9)	0 (0)
Blutungen (SMQ)	11 (16,2)	6 (17,1)
Diarrhö	19 (27,9)	13 (37,1)
Dysphonie	12 (17,6)	3 (8,6)
Erbrechen	4 (5,9)	3 (8,6)
Fatigue	16 (23,5)	10 (28,6)
Gastrointestinale Perforation (SMQ)	1 (1,5)	0 (0)
Gewichtsverlust	18 (26,5)	9 (25,7)
Alopezie	3 (4,4)	8 (22,9)
Hand-Fuß-Syndrom	25 (36,8)	18 (51,4)
Herzinsuffizienz (Cluster) ^b	2 (2,9)	1 (2,9)
Hypertonie	33 (48,5)	15 (42,9)
Nausea	10 (14,7)	2 (5,7)
Obstipation	7 (10,3)	3 (8,6)
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	0 (0)	0 (0)
Ausschlag	12 (17,6)	10 (28,6)
Schilddrüsenüberfunktion	2 (2,9)	3 (8,6)
Schilddrüsenunterfunktion	20 (29,4)	7 (20,0)
Venöse Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ)	1 (1,5)	0 (0)
Verminderter Appetit	20 (29,4)	9 (25,7)
<p>a: MedDRA Version: 13.1; SMQ- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen. b: vom pU definiertes Cluster, enthält die PT: cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiopulmonary failure, ejection fraction decreased, leftventricular dysfunction, right ventricular failure DS: Datenschnitt; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA Abfrage); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 25: Häufige UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Auswahl des pU (Studie AXIS) – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Studie SMQ oder PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Axitinib N = 126	Sorafenib N = 123
AXIS (2. DS 01.11.2011)		
Gesamtrate UE mit CTCAE Grad ≥ 3	86 (68,3)	87 (70,7)
Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ)	3 (2,4)	1 (0,8)
Asthenie	3 (2,4)	2 (1,6)
Blutungen (SMQ)	3 (2,4)	3 (2,4)
Diarrhö	12 (9,5)	10 (8,1)
Dysphonie	0 (0)	0 (0)
Erbrechen	3 (2,4)	0 (0)
Fatigue	18 (14,3)	6 (4,9)
Gastrointestinale Perforation (SMQ)	1 (0,8)	0 (0)
Gewichtsverlust	7 (5,6)	5 (4,1)
Alopezie	0 (0)	0 (0)
Hand-Fuß-Syndrom	7 (5,6)	24 (19,5)
Herzinsuffizienz (Cluster) ^b	2 (1,6)	1 (0,8)
Hypertonie	33 (26,2)	21 (17,1)
Nausea	4 (3,2)	1 (0,8)
Obstipation	1 (0,8)	1 (0,8)
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	0 (0)	0 (0)
Ausschlag	0 (0)	4 (3,3)
Schilddrüsenüberfunktion	0 (0)	0 (0)
Schilddrüsenunterfunktion	0 (0)	0 (0)
Venöse Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ)	4 (3,2)	0 (0)
Verminderter Appetit	6 (4,8)	4 (3,3)

a: MedDRA Version: 13.1; SMQ- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen.

b: vom pU definiertes Cluster, enthält die PT: cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiopulmonary failure, ejection fraction decreased, leftventricular dysfunction, right ventricular failure

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS: Datenschnitt; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA Abfrage); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 26: Häufige UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Auswahl des pU (Studie A4061051/2L) – RCT, direkter Vergleich: Axitinib vs. Sorafenib (Zytokin-Population)

Studie SMQ oder PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Axitinib N = 68	Sorafenib N = 35
A4061051/2L (DS 31.10.2011)		
Gesamtrate UE mit CTCAE Grad ≥ 3	40 (58,8)	22 (62,9)
Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ)	3 (4,4)	0 (0)
Asthenie	0 (0)	0 (0)
Blutungen (SMQ)	3 (4,4)	0 (0)
Diarrhö	1 (1,5)	1 (2,9)
Dysphonie	0 (0)	0 (0)
Erbrechen	1 (1,5)	0 (0)
Fatigue	2 (2,9)	0 (0)
Gastrointestinale Perforation (SMQ)	1 (1,5)	0 (0)
Gewichtsverlust	2 (2,9)	1 (2,9)
Alopezie	0 (0)	1 (2,9)
Hand-Fuß-Syndrom	4 (5,9)	4 (11,4)
Herzinsuffizienz (Cluster) ^b	1 (1,5)	1 (2,9)
Hypertonie	13 (19,1)	5 (14,3)
Nausea	0 (0)	0 (0)
Obstipation	0 (0)	0 (0)
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	0 (0)	0 (0)
Ausschlag	0 (0)	0 (0)
Schilddrüsenüberfunktion	1 (1,5)	0 (0)
Schilddrüsenunterfunktion	1 (1,5)	1 (2,9)
Venöse Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ)	0 (0)	0 (0)
Verminderter Appetit	0 (0)	2 (5,7)
<p>a: MedDRA Version: 13.1; SMQ- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen. b: vom pU definiertes Cluster, enthält die PT: cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiopulmonary failure, ejection fraction decreased, leftventricular dysfunction, right ventricular failure CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS: Datenschnitt; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA Abfrage); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Bundes- verband Niere e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?