

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

24. Juli 2017

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Axitinib
(Neubewertung nach Fristablauf)**

veröffentlicht am 3. Juli 2017

Vorgangsnummer 2017-04-01-D-278

IQWiG Bericht Nr. 519

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Axitinib (Inlyta®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die erneute, frühe Nutzenbewertung von Axitinib beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom wird nach Ablauf der Frist von 4 Jahren durchgeführt. Axitinib ist zugelassen zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Zytokinen oder mit Sunitinib. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Vorbehandlung mit Sunitinib	Everolimus oder Nivolumab	-	-	nicht belegt	
Vorbehandlung mit Zytokinen	Sorafenib	gering	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Daten der ersten, frühen Nutzenbewertung wurden durch eine zweite, randomisierte Studie zum Vergleich von Axitinib versus Sorafenib und durch Auswertungen zum Patient-Reported-Outcome ergänzt.
- Die vom G-BA festgelegte Subgruppenbildung und die zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen nicht dem Stand des Wissens und den Leitlinien. Diese orientieren sich in der Erstlinientherapie am Rezidivrisiko. Bei Patienten mit niedrigem oder intermediärem Rezidivrisiko wird einer der beiden Multikinase-Inhibitoren Pazopanib oder Sunitinib bzw. der Angiogenese-Inhibitor Bevacizumab in Kombination mit dem Zytokin Interferon alpha empfohlen. Bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko wird Temsirolimus, als Alternative einer der beiden, aktuell zugelassenen Multikinase-Inhibitoren empfohlen.
- In der Zweitlinientherapie werden als Arzneimittel der ersten Wahl Nivolumab, Cabozantinib oder die Kombination Everolimus + Lenvatinib empfohlen. Diese werden in Leitlinien und in individuellen Therapieentscheidungen gegeneinander abgewogen. Allen drei Empfehlungen wurde auch in der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG ein Zusatznutzen gegenüber Everolimus zugesprochen.
- Axitinib führt gegenüber Sorafenib zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Steigerung der Remissionsrate, nicht der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Verschlechterung klinischer Symptomatik wird verzögert. Subjektiv belastende Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 wie das Hand-Fuß-Syndrom treten unter Axitinib seltener als unter Sorafenib auf, wohingegen Grad 3/4 Diarrhoen unter Axitinib häufiger vorkommen. Die Gesamtrate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist nicht unterschiedlich.

Dieses Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Axitinib beruht auf Festlegungen, die nicht oder nur eingeschränkt dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechen.

2. Einleitung

Das Nierenzellkarzinom (früher auch als Hypernephrom bezeichnet) macht etwa 85 % der malignen Nierentumore aus. Weitere Formen sind das vom Nierenbecken ausgehende Urothelkarzinom (10 %), Non - Hodgkin Lymphome, Sarkome, sowie im Kindesalter die Nephroblastome (Wilms - Tumor). Thema dieses Kapitels ist das Nierenzellkarzinom.

In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 16.000 geschätzt [1]. Männer sind etwa 1,5mal häufiger als Frauen betroffen. Die absoluten Neuerkrankungszahlen stiegen bei den Männern in Deutschland seit Ende der 1990er Jahre kontinuierlich an, während bei den Frauen seit dem Jahr 2009 ein Rückgang zu verzeichnen ist. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten bewegen sich im gesamten Zeitraum bei Männern und Frauen auf einem konstanten Niveau. Bei den altersstandardisierten Sterberaten ist bei beiden Geschlechtern ein leicht rückläufiger Trend zu beobachten. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen bei 68, für Frauen bei 72 Jahren. Die altersstandardisierten Mortalitätsraten sinken in den letzten Jahren [1].

Das Nierenzellkarzinom ist eine heterogene Erkrankung. Histologisch dominieren das klarzellige, das papilläre und das chromophobe Karzinom. Die klarzelligen Karzinome machen etwa 75-85% der Tumoren aus und zeigen in sich eine große intra- und intertumorale Heterogenität. Die häufigsten genetischen Veränderungen betreffen das von-Hippel-Lindau-(VHL-)Gen mit Mutationen, Hypermethylierung, Verlust oder biallelischer Inaktivierung. Diese Veränderungen führen zur Aktivierung der Hypoxia-inducible Factors (HIF)-1 α und 2 α , und steigern Angiogenese und Proliferation. Die Aktivierung von VHL ist nicht ausreichend.

3. Stand des Wissens

Die Liste zugelassener Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist in Tabelle 2 zusammengestellt, zusammen mit Festlegungen der frühen Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Arzneimittel beim Nierenzellkarzinom

Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung	Frühe Nutzenbewertungen ¹
Immuntherapie	Interferon α	Erstlinie	.. ²
	Interleukin-2	Erstlinie	-
	Nivolumab	ab Zweitlinie	nicht belegt beträchtlich, Hinweis
Multikinase-Inhibitoren	Axitinib	ab Zweitlinie	nicht belegt gering, Hinweis
	Cabozantinib	ab Zweitlinie	nicht quantifizierbar, Anhaltspunkt
	Lenvatinib	ab Zweitlinie	nicht quantifizierbar, Anhaltspunkt
	Pazopanib	Erstlinie	-
	Sorafenib	ab Zweitlinie	-
	Sunitinib	Erstlinie	-
	Tivozanib ³	Erstlinie	
	mTOR-Inhibitoren	Everolimus	ab Zweitlinie
	Temsirolimus	Erstlinie	-

Angiogenese-Inhibitoren	Bevacizumab, mit Interferon α	Erstlinie	-
-------------------------	--------------------------------------	-----------	---

¹bei Bewertung mehrerer Subgruppen sind alle Ergebnisse aufgelistet; ² – keine frühe Nutzenbewertung durchgeführt; ³ – nicht zugelassen, positive opinion des CHMP vom 22. 6. 2017;

Bei Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Daten randomisierter Studien zum Vergleich wirksamer Arzneimittel sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

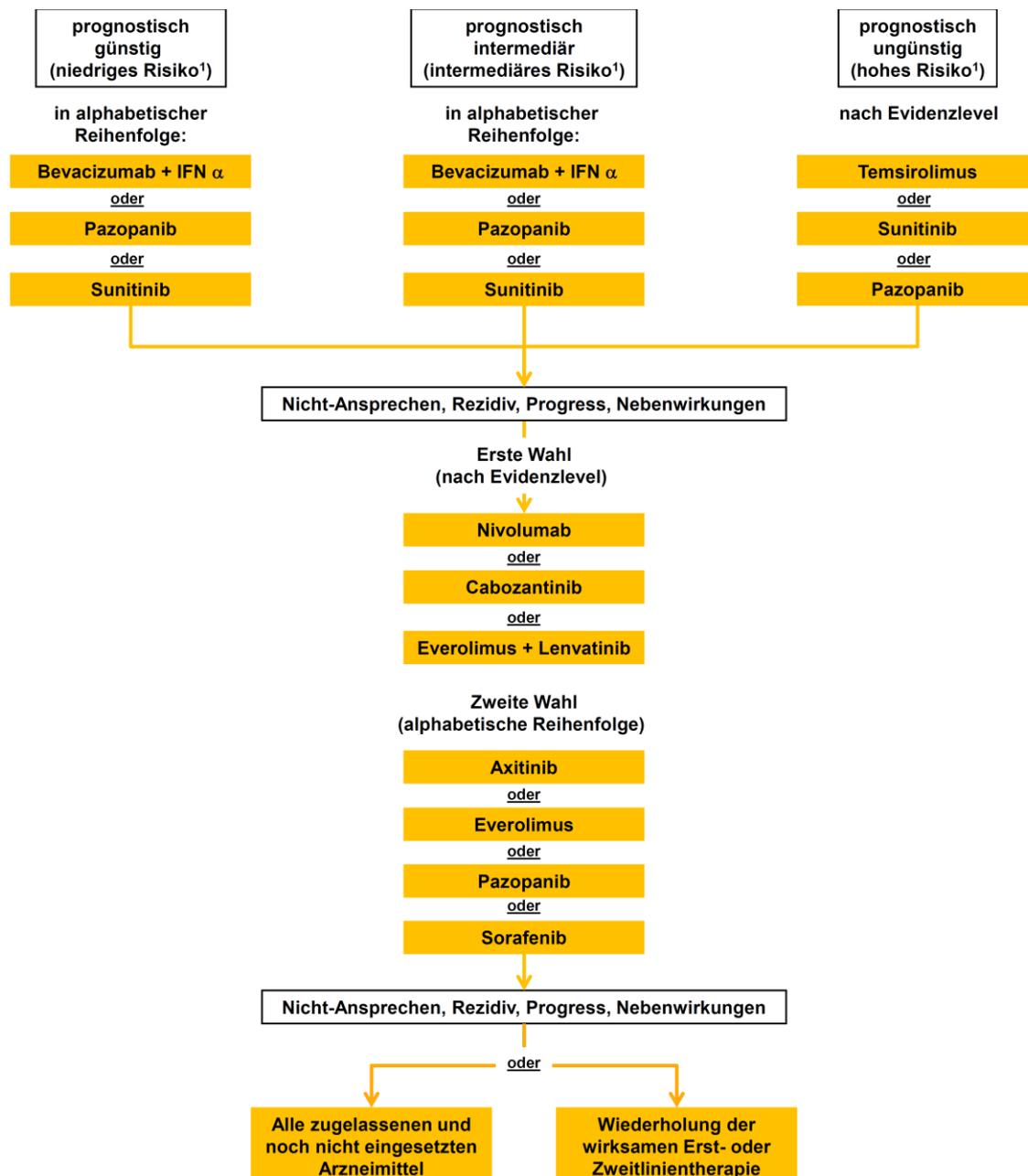
Tabelle 3: Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Rini, 2011 [3] Hutson 2013 [4]	nach Sunitinib, Bevacizumab/ Interferon α , Temsirrolimus oder Zytokinen	Sorafenib	Axitinib	723	9 vs 19 p = 0,0001	4,7 vs 6,7 0,656 p < 0,0001	19,2 vs 20,1 n. s.
Qin, 2015 [5]	nach Zytokinen oder Sunitinib	Sorafenib	Axitinib	204	10,1 vs 23,7 p = 0,009	4,8 vs 6,5 0,731 p < 0,05	
AXIS, Dossier, 2017	nach Zytokinen	Sorafenib	Axitinib	251		6,5 vs 12,1 0,46 p < 0,0001	27,8 vs 29,4 n. s.
A4061051/2L, Dossier, 2017	nach Zytokinen	Sorafenib	Axitinib	103		6,5 vs 10,1 n. s.	n. e. vs n. e. n. s.
Hutson, 2014 [6]	nach Sunitinib	Sorafenib	Temsirrolimus	512	20 vs 20 n. s.	3,9 vs 4,3 n. s.	16,6 vs 12,3 1,31 ¹⁰ p = 0,0144
Motzer, 2015 [7]	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Nivolumab	812	5 vs 25 p < 0,001	4,4 vs 4,6 n. s.	19,6 vs 25,0 0,73 p = 0,002
Motzer, 2015 [8] Investigator Assessment	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Everolimus + Lenvatinib	101	6 vs 43 p < 0,0001	5,5 vs 14,6 0,40 p = 0,0005	15,4 vs 25,5 0,51 p = 0,024
Choueiri, 2016 [9]	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Cabozantinib	658	3 vs 17 p < 0,0001	3,7 vs 9,1 0,51 p < 0,0001	16,5 vs 21,4 0,65 p = 0,00026

Axitinib ist ein Multikinase-Inhibitor. Durch die Hemmung der Signalübertragung von VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 und PDGFR beeinflusst es die Neoangiogenese. Axitinib ist als Monotherapie in einer Dosierung von 5mg zweimal täglich zugelassen.

Empfehlungen zur medikamentösen Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms sind in der aktuellen S3 Leitlinie der AWMF zusammengefasst [2], und graphisch in den aktuellen Empfehlungen der DGHO dargestellt.

Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (DGHO, 2017)



Legende: ¹nach Motzer Score;

4. Dossier und Bewertung von Axitinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat zwei Subgruppen festgelegt:

1. Patienten nach Vorbehandlung mit Zytokinen: Vergleich mit Sorafenib
2. Patienten nach Vorbehandlung mit Sunitinib: Vergleich mit Everolimus oder Nivolumab

Diese Festlegungen entsprechen nicht den aktuellen Empfehlungen, siehe Abbildung 1. Die beiden Zytokine Interferon alpha oder Interleukin-2 werden aufgrund der geringeren Wirksamkeit und der subjektiv belastenden Nebenwirkungen nicht als Monotherapie empfohlen und auch in der Praxis nicht als Standard in der Erstlinientherapie eingesetzt.

Aus Leitlinien und aus der praktischen Versorgung sind folgende Vergleichstherapien zweckmäßig:

- Cabozantinib
- Everolimus + Lenvatinib
- Nivolumab

Diese Arzneimittel haben höhere Wirksamkeit und/oder niedrigere Nebenwirkungsraten gegenüber dem bisherigen Standard Everolimus gezeigt, siehe Tabelle 3. Sie sind auch in der frühen Nutzenbewertung im AMNOG-Verfahren bewertet worden. Als Medikamente und Vergleichstherapie der zweiten Wahl können gelten [2]:

- Everolimus Monotherapie
- Pazopanib
- Sorafenib.

Die Wirksamkeit von Sorafenib nach Sunitinib-Vortherapie wurde zwischenzeitlich in einer randomisierten Crossover-Studie belegt [10].

4. 2. Studien

Grundlage der ersten frühen Nutzenbewertung war AXIS [3, 4] zum Vergleich von Axitinib versus Sorafenib. Beim ersten Verfahren hatten wir das Vorliegen nur einer Studie kritisiert. Die Daten einer zweiten randomisierten Studie liegen mit der A4061051/2L-Studie jetzt vor [5]. Auch hier wurde Axitinib versus Sorafenib randomisiert, allerdings wurde die zweite Studie fast ausschließlich im asiatischen Raum durchgeführt.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. In den beiden randomisierten Studien war das Gesamtüberleben unter Axitinib gegenüber Sorafenib nicht verlängert.

Die Auswertung der Gesamtüberlebenszeit wird stark eingeschränkt durch

- mediane Überlebenszeit von 1,5 – 2 Jahren nach Progress unter Axitinib oder Sorafenib

- Verfügbarkeit multipler, zugelassener Arzneimittel mit potenziellem Einfluss auf die Überlebenszeit.
Leider fehlen im Dossier jegliche Daten zur Postprogressionstherapie.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben wurde durch Axitinib gegenüber Sorafenib in den beiden randomisierten Studien von **4,7** auf **6,7** Monate bzw. von von **4,8** auf **6,5** Monate verlängert. In der Untergruppe der mit Zytokinen vorbehandelten Patienten betrug die Verlängerung **6,5** auf **10,1** bzw. **6,5** auf **12,1** Monate. Die Remissionsraten wurden etwa verdoppelt.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Das Dossier enthält Daten zur Symptomatik, die mittels der Cancer Therapy- Kidney Symptom Index-Disease related Symptoms (FKSI-DRS) und des EQ-5D-Fragebogens erfasst wurden. Der pharmazeutische Unternehmer berechnet einen signifikanten Unterschied zugunsten von Axitinib ($p=0,0359$). Die Daten wurden 2013 publiziert mit der Schlussfolgerung, dass Patient-Report-Outcome unter Axitinib und Sorafenib auf relativ hohen Niveau vergleichbar waren [11]. Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik kann durch Axitinib verzögert werden.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in beiden Armen etwa gleich häufig auf [3]. Auch war die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen unter Axitinib und unter Sorafenib nicht signifikant unterschiedlich.

Häufigere Nebenwirkungen im Grad 3/4 unter **Axitinib** waren Hypertonie (**16%** vs **11%**), Fatigue (**11%** vs **5%**) und Diarrhoe (**11%** vs **7%**). Häufigere Nebenwirkungen im Grad 3/4 unter **Sorafenib** waren Hand-Fuß-Syndrom (**5%** vs **16%**), Exanthem (Rash) (**1%** vs **4%**), Anämie (**1%** vs **4%**), Hypophosphatämie (**2%** vs **16%**) und Erhöhung der Lipase (**5%** vs **15%**).

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er orientiert sich vollständig an den Vorgaben des G-BA bezüglich Subgruppen und Vergleichstherapie.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Herausforderung dieser erneuten Nutzenbewertung nach Ablauf der Frist von 4 Jahren liegt in der derzeitigen Dynamik bei Neuzulassung und Markteinführung neuer Arzneimittel für die Erst- und Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom sowie nachfolgenden, vergleichenden Studien.

Bei Planung der Axitinib-Studien vor mehr als 10 Jahren und auch bei Beginn von AXIS am 15. September 2008 war Sorafenib der angemessene Vergleich [3]. Sowohl in AXIS als auch in der kleineren A4061051/2L-Studie führte Axitinib gegenüber Sorafenib bei Patienten in der Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Sunitinib oder mit Zytokinen zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Steigerung der Remissionsrate sowie zur Reduktion von belastenden Nebenwirkungen wie dem Hand-Fuß-Syndrom. Axitinib führt gegenüber Sorafenib nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, übrigens auch nicht in der Erstlinientherapie [12].

Das jetzige Verfahren übernimmt die Fehler des ersten Verfahrens bei den Festlegungen der Subgruppenbildung und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dazu fehlen aktuelle, randomisierte Vergleiche zum Vergleich von Axitinib mit neuen Therapieformen wie Immuncheckpoint-Inhibitoren, Multikinase-Inhibitoren höherer Wirksamkeit oder Kombinationstherapien.

6. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-017OL.html>
3. Rini BI et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 387:1931-1939, 2011. DOI: [DOI:10.1016/S0140-6736\(11\)61613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61613-9)
4. Hutson et al.: Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 32: 760-767, 2014. DOI: [10.1200/JCO.2013.50.3961](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.3961)
5. Qin S, Bi F, Jin J 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* 8:1363-1373, 2015. DOI: [10.2147/OTT.S83302](https://doi.org/10.2147/OTT.S83302)
6. Hutson TE, Escudier B, Esteban E et al.: Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 32:760-786, 2014. DOI: [10.1200/JCO.2013.50.396](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.396)
7. Motzer RJ et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373:1803-1813, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1510665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665)
8. Motzer RJ et al.: Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 16:1473-1482, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00290-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00290-9)
9. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17: 917-927, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3)
10. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M et al.: SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol* 68:837-847, 2015. DOI: [10.1016/j.euro.2015.04.017](https://doi.org/10.1016/j.euro.2015.04.017)
11. Cella D, Escudier B, Rini B et al.: Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer* 108:1571-1578, 2013. DOI: [10.1038/bjc.2013.145](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.145)
12. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S et al.: Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1287-1294, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70465-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70465-0)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Lothar Bergmann (Universitätsklinik Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. Jochen Casper (Klinikum Oldenburg, Klinik für Innere Medizin, Onkologie und Hämatologie, Oldenburg), Dr. Thomas Gauler (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Essen), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena) Prof. Dr. Viktor Grünwald (Medizinische

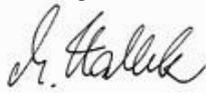
Hochschule Hannover, Klinik f. Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie & Stammzelltransplantation, Hannover), Prof. Dr. Maurice-Stephan Michel (Universitätsklinikum Mannheim, Klinik für Urologie, Mannheim) und Dr. F. Overkamp (OncoConsult Hamburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

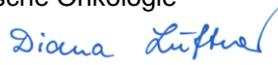
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

Deutsche Gesellschaft für Urologie



Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm
Mitglied des Vorstands