

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

22. Januar 2013

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

Axitinib

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

Vorgangsnummer 2012-10-01-D-039

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Axitinib
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Patientenrelevante Endpunkte
 4. 2. 1. Gesamt-Überlebenszeit
 4. 2. 2. Progressionsfreies Überleben
 4. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 4. 4. Nutzenbewertung in Subgruppen
5. Literatur

1. Zusammenfassung

Der Bericht zu Axitinib als Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist die weitere Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA unterschiedliche Medikamente für mit Sunitinib und für mit Zytokinen vorbehandelte Patienten festgelegt. Der IQWiG Bericht kommt zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen für mit Sunitinib vorbehandelte Patienten mangels Daten nicht belegt ist. Für mit Zytokinen vorbehandelte Patienten wird der

Zusatznutzen von Axitinib aufgrund eines günstigeren Nebenwirkungsprofils als ‚beträchtlich‘ eingestuft.

Die Bewertung weist einige gravierende Fehler auf und ist unausgewogen. Wichtige Aspekte der Nutzenbewertung einer Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wurden nicht berücksichtigt. Unsere Kritikpunkte sind:

- Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht nicht dem Stand des Wissens und der geübten Praxis. Sorafenib ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie für mit Zytokinen und für mit Sunitinib vorbehandelte Patienten.
- Die Wirksamkeit von Axitinib wurde in der Nutzenbewertung nicht ausreichend berücksichtigt. Es wurde versäumt, das progressionsfreie Überleben als relevanten Endpunkt zu bewerten.
- Die Bewertung der unerwünschten Ereignisse ist differenziert und sorgfältig. Sie untersucht aber auch sehr seltene und für die untersuchten Medikamente untypische Nebenwirkungen. Dafür fehlt die Rationale.
- Die Analyse von kleinen Subgruppen ist nicht zielführend.

2. Einleitung

Das Nierenzellkarzinom (früher Hypernephrom) macht etwa 85% der malignen Nierentumore aus. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2012 auf 15.000 geschätzt [1]. Männer sind etwa 1,5 mal häufiger als Frauen betroffen. Die Inzidenz stieg bis Mitte der 90er Jahre an, war danach konstant. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen über 70 Jahren. Die altersstandardisierten Mortalitätsraten sinken in den letzten Jahren. Bis zu 50 % der Nierenzellkarzinome werden zufällig im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Diese asymptomatischen Tumore befinden sich tendenziell in einem früheren Stadium [2].

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist meistens palliativ. Konventionelle Zytostatika haben nur eine geringe Wirksamkeit. Standard bis 2006 war die Immuntherapie mit Interferon alpha oder Interleukin-2. Allerdings ist auch die Wirksamkeit der Immuntherapie nicht hoch, dazu mit erheblichen Nebenwirkungen belastet.

Diese schwierige Behandlungssituation änderte sich grundlegend in den Jahren 2006 und 2007, als die Wirksamkeit der Kinase-Inhibitoren Sunitinib und Sorafenib, des mTOR-Inhibitors Temsirolimus und des selektiven Angiogenese-Inhibitors Bevacizumab in großen Phase III Studien gezeigt wurde.

3. Stand des Wissens

Der Krankheitsverlauf von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom hat sich in den letzten Jahren dramatisch gewandelt. Nach den oben genannten neuen Substanzen wurden inzwischen mit Everolimus, Pazopanib und Axitinib drei weitere Wirkstoffe für diese Indikation zugelassen.

Bei einer Mehrzahl von Patienten kommen heute im Krankheitsverlauf mehrere Substanzen mit unterschiedlichen Wirkprofilen als Sequenztherapie zum Einsatz. Die optimale Sequenz ist nicht etabliert. Das liegt vor allem daran, dass die meisten Studien zum direkten Vergleich der neuen Substanzen und zu Therapiesequenzen noch nicht oder gerade erst abgeschlossen sind. Die Frühe Nutzenbewertung von Axitinib fällt in eine Zeit des raschen Wissenszuwachses über die optimale Erstlinien-, Zweitlinien- und konsekutive Therapie.

Aktuelle Daten aus Standard-setzenden Studien zur Zweitlinientherapie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Escudier, 2007 Escudier, 2009 [3]	Zweitlinie, niedriges und intermediäres Risiko	Placebo	Sor	903	0 vs 2 n. s.	2,8 vs 5,5 p < 0,000001	15,2 vs 17,8 n. s.
Motzer, 2010 [4] Motzer, 2008	Zweit-, Dritt- und spätere Linie, klarzellig nach Sun oder Bev/IFN oder Tem oder Zytokinen	Placebo	Eve ⁷	416	0 vs 1,8 ⁸ n. s.	1,9 vs 4,9 p < 0,001	14,4 vs 14,8 n. s. ⁹
Sternberg, 2010 [5]	Erst- und Zweitlinie, klarzellig	Placebo	Paz ⁷	435	3 vs 30 ⁸ p < 0,001	4,2 vs 9,2 p < 0,0001	
Rini, 2011 [6]	Zweitlinie, klarzellig nach Sun oder Bev/IFN oder Tem oder Zytokinen	Sor	Ax ⁷	723	9 vs 19 ⁸ p = 0,0001	4,7 vs 6,7 p < 0,0001	19,2 vs 20,1 n. s.
Hutson, 2012 [7]	Zweitlinie, nach Sunitinib	Sor	Tem	512		3,9 vs 4,3 n. s.	16,6 vs 12,3 1,31 ¹⁰ p = 0,0144

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

Die aktuelle Leitlinie der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie trägt diesem Wissensstand Rechnung, indem sie für die Zweitlinientherapie mehrere, zum aktuellen Zeitpunkt als gleichwertig anzusehende Optionen empfiehlt, siehe Abbildung 1 [2].

Abbildung 1: Algorithmus für die Zweitlinientherapie



4. Dossier und Bewertung von Axitinib

Die Frühe Nutzenbewertung von Axitinib beruht auf einer einzigen, randomisierten Studie (AXIS) [6]. Mindestens eine weitere, unabhängige durchgeführte Studie ist wünschenswert.

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.

Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, den Zusatznutzen von Axitinib für zwei getrennte Subgruppen zu bewerten:

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

Diese Festlegungen entsprechen nach unserer Einschätzung nicht dem Stand des Wissens und nicht der geübten Praxis. Für beide Subgruppen ist Sorafenib eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies gilt insbesondere, nachdem inzwischen in einer zweiten randomisierten Studie die Wirksamkeit von Sorafenib nach Sunitinib-Vortherapie nachgewiesen wurde [7], siehe auch Tabelle 1. In dieser Studie zeigte Sorafenib sogar einen Überlebensvorteil gegenüber der mit dem mTOR-Inhibitor Temsirolimus behandelten Vergleichsgruppe.

Sorafenib ist zugelassen für Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung. Es wird aber auch nach Vorbehandlung mit VEGFR-Inhibitoren in Deutschland eingesetzt und erfüllt inhaltlich die Kriterien einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hinzu kommt, dass zum Zeitpunkt der Studieninitiierung der AXIS-Studie Everolimus noch nicht zur Verfügung stand. In der RECORD-1 Studie zum Vergleich von Everolimus vs Placebo waren nur 25% der Patienten

in der Zweitlinie. Bei ca. 75% der Patienten wurde Everolimus in der 3.-5. Linie eingesetzt. Damit ist die Datenbasis für Everolimus als zweckmäßiger Vergleichstherapie schmal.

4. 2. Patienten-relevante Endpunkte

4. 2. 1. Gesamt-Überlebenszeit

Einen besonders hohen Wert für den Nutzen einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit. Das war das entscheidende Kriterium in fünf der bisherigen onkologischen Nutzenbewertungen (Abitateron, Cabazitaxel, Eribulin, Ipilimumab, Vemurafenib).

Nicht oder nur sehr eingeschränkt beurteilbar ist die Überlebenszeit bei Patienten, für die nach Behandlung mit der neuen Substanz weitere, wirksame Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Deren Einsatz ist und muss der freien Entscheidung von Arzt und Patienten überlassen sein. Das trifft auf die AXIS-Studie zu. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten nach Krankheitsprogress unter der Zweitlinientherapie betrug 13,4 Monate im Axitinib- bzw. 14,5 Monate im Sorafenib-Arm. Die Wahrscheinlichkeit ist hoch, dass diese Patienten mit weiteren wirksamen Medikamenten in der Dritt- und weiteren Linie behandelt wurden und dass diese Therapie die Gesamt-Überlebenszeit beeinflusst hat.

4. 2. 2. Progressionsfreies Überleben

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

Diese Argumentation ist nicht nachvollziehbar. Metastasen manifestieren sich beim Nierenzellkarzinom vor allem in Lunge, Lymphknoten und Leber. Diese Metastasen werden heute weltweit bildgebend nach den RECIST Kriterien erfasst. Das ist – erfreulicherweise - internationaler Standard geworden. Die bildgebende Dokumentation des Krankheitsverlaufs nach definierten Kriterien ist ein Argument für und nicht gegen die Berücksichtigung in der Nutzenbewertung.

Axitinib führte bei in der AXIS Studie zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der progressionsfreier Überlebenszeit um 2,0 Monate (6,7 vs 4,7 Monate; HR 0,655; $p < 0,0001$). Die höhere Wirksamkeit von Axitinib gegenüber Sorafenib zeigt sich auch in der Verdopplung der Remissionsrate (19 vs 9%, $p < 0,0001$).

Bei der Zulassung von Axitinib durch die EMA wurde die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als positiver Wirksamkeitsnachweis anerkannt.

Dass die progressionsfreie Überlebenszeit ein Patienten-relevanter Endpunkt ist, hätte auch jeder Betroffene den Methodikern sagen können. Leider konstatiert der Bericht, dass das

IQWiG auch bei dieser Nutzenbewertung zu den Patienten keinen Zugang für eine Mitwirkung gefunden hat.

4. 2. 3. Lebensqualität

Wir bedauern, dass die AXIS Studie keine standardisierte Erhebung der Lebensqualität vorsah.

4. 3. Schwere unerwünschte Ereignisse

Das IQWiG setzt sich intensiv und differenziert mit den Nebenwirkungen von Sorafenib und Axitinib auseinander. Der Bericht findet beträchtliche Unterschiede in Art und Schwere der unerwünschten Ereignisse zugunsten von Axitinib. Die Mehrzahl der Annahmen und der Schlussfolgerungen sind nachvollziehbar. Unverständlich ist die Selektion von einigen, besonders zu beachtenden, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Als solche wurden definiert (siehe Seite 18ff):

1. Therapieabbruch wegen UE
2. Venöse Embolie- und Thromboseereignisse
3. Arterielle Embolie- und Thromboseereignisse
4. Blutungen
5. Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)
6. Gastrointestinale Perforation

Die Punkte 2- 4 und 6 entsprechen weder dem charakteristischen Profil schwerer unerwünschter Ereignisse der beim Nierenzellkarzinom eingesetzten VEGFR- noch dem der mTOR-Inhibitoren, sondern eher dem von Bevacizumab. Es bleibt unklar, ob hier ein Versehen, eine Wissenslücke oder eine nicht näher erläuterte Intention vorliegt.

Wir stimmen der Einschätzung des IQWiG zu, dass das signifikant spätere Auftreten schwerer Nebenwirkungen bei Axitinib gegenüber Sorafenib keinen eigenen wesentlichen Zusatznutzen darstellt. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich eher auf die charakteristische Art der Nebenwirkungen von Sorafenib, z. B. das Hand-Fuß-Syndrom, zurückzuführen und damit beim detaillierten Vergleich der unerwünschten Ereignisse bereits ausreichend gewürdigt.

Der IQWiG Bericht bemängelt, dass eine Betrachtung der häufigen schweren unerwünschten Ereignisse nach CTCAE-Graden ≥ 3 nicht möglich war, da eine entsprechende Auswertung für die Zytokin-Population im Dossier nicht enthalten war. In diesem Zusammenhang ist daraufhin zu weisen, dass eine derart undifferenzierte Bewertung auch nur sehr eingeschränkt sinnvoll ist. Entscheidend ist die Differenzierung von unerwünschten Ereignissen nach den Kategorien klinische Relevanz, Behandelbarkeit und Reversibilität.

4. 4. Nutzenbewertung in Subgruppen

Der IQWiG Bericht beschäftigt sich ausführlich mit einem möglicherweise abweichenden Zusatznutzen von Axitinib in Subgruppen der Studienpopulation. Die Methodiker finden heraus, dass die getrennte Berechnung des Hazard Ratio der Gesamt-Überlebenszeit von mit Zytokinen vorbehandelten Patienten auf einen möglicherweise höheren Zusatznutzen bei

Frauen als bei Männern hindeutet. Diese Analyse der Subgruppe einer Subgruppe taucht wiederholt im IQWiG Bericht auf, umfasst aber nur 69 Patientinnen.

Derartige Subgruppen-Analysen tauchten im letzten Jahr u. a. in dem Berichten zu Cabazitaxel (</> 65 Jahre) auf, wurden u. a. von der DGHO kritisiert - und vom G-BA nicht in die endgültige Bewertung aufgenommen.

Uns erscheinen diese Analysen kleiner Subgruppen weder wissenschaftlich fundiert noch sinnvoll.

5. Literatur

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

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 gGmbH, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Oldenburg), Dr. Thomas Gauler (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Essen), Dr. Friedrich Overkamp (Praxis und Tagesklinik für Internistische Onkologie und Hämatologie, Recklinghausen), Dr. Reinhold M. Schaefer (Überörtliche Urologische Partnerschaft Bonn Rhein Sieg, Bad Godesberg) und PD Dr. Michael Stähler (LMU – Klinikum der Stadt München, Campus Großhadern, Urologische Klinik und Poliklinik, München) erarbeitet.



Prof Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



PD Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende