

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib)

Vom 14. Mai 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avelumab (Bavencio®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	19
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	21
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
2.4	Therapiekosten	22
3.	Bürokratiekosten	27
4.	Verfahrensablauf	27

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Avelumab (Bavencio®) wurde am 15. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. Oktober 2019 hat Avelumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. November 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Avelumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet (siehe Abschnitt 5.1).“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Avelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie der vom IQWiG erstellten Addenda zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Avelumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avelumab (Bavencio®) gemäß Fachinformation

Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a
oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patienten mit intermediärem Risikoprofil)
oder
- Monotherapie mit Pazopanib
oder
- Monotherapie mit Sunitinib

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
oder
- Sunitinib
oder
- Temsirolimus

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen die Wirkstoffe Aldesleukin, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Cabozantinib, Interferon alfa-2a, Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, Pazopanib, Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Sunitinib, Temsirolimus und Tivozanib zur Verfügung.

zu 2. 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) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über Arzneimittelanwendungen vor:

Anlage VI der AM-RL – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in

zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind (Stand: Juni 2019):

- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms – Beschluss vom 8. Juni 2016

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 15. August 2019
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Beschluss vom 15. August 2019
- Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018
- Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms kommen auf Basis der Evidenz grundsätzlich die Wirkstoffe Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, Pazopanib, Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Sunitinib oder Temozolomid als Vergleichstherapie in Betracht.

In der vorliegenden Evidenz wurden Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib, Sunitinib und Temozolomid größtenteils gegenüber der Monotherapie mit Interferon-alpha untersucht. Dabei zeigt sich, dass die Monotherapie mit Interferon-alpha Nachteile in der Mortalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen aufweist. Entsprechend hat die Monotherapie mit Interferon-alpha nach der Etablierung der oben genannten Therapien für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms keine Bedeutung mehr.

In den Leitlinien wird anhand von Risikoscores (Motzer/MSKCC²-Score oder IMDC³-Score) zwischen Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko unterschieden. Der IMDC-Score stimmt in vier der sechs enthaltenden Risikofaktoren mit dem Motzer/MSKCC-Score überein und wurde unter Berücksichtigung der Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI)-basierten Therapien entwickelt⁴.

Da die benannten Therapieoptionen TKI umfassen, sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet von Avelumab in zwei Patientengruppen in Bezug auf das Risiko entsprechend dem IMDC-Score (IMDC-Score 0-2 und IMDC-Score \geq 3) aufzuteilen und für beide Gruppen zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen.

In den pivotalen Studien zu den Therapien Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib und Sunitinib wurden hauptsächlich Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko eingeschlossen. Eine Überlegenheit im therapeutischen Nutzen lässt sich basierend auf der vorliegenden Evidenz für keine der drei genannten Therapien ableiten.

Für die seit Januar 2019 zugelassene Kombinationstherapie bestehend aus den Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Ipilimumab hat der G-BA für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) mit dem Beschluss vom 15. August 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.

² Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

³ International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium

⁴ Heng, D.Y., et al., External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*, 2013. 14(2): p. 141-8.

Aufgrund der dynamischen Entwicklung der Evidenzlage mit Einführung von mehreren neuen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet befindet sich der Therapiestandard derzeit im Wandel.

Unter Berücksichtigung dieser Sachlage werden zum gegenwärtigen Zeitpunkt für Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) die Kombinationstherapie mit Bevacizumab und Interferon-alpha, eine Monotherapie mit Pazopanib, eine Monotherapie mit Sunitinib sowie für Patienten mit intermediärem Risikoprofil die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen.

Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) empfiehlt die aktuelle deutsche S3 Leitlinie in erster Linie den Einsatz von Temezirolimus mit starkem Empfehlungsgrad, führen aber auch Sunitinib als Behandlungsoption an.

Die Empfehlung basiert auf einer Phase III-Studie, in welcher Patienten mit hohem Risiko untersucht wurden und für die Temezirolimus im Vergleich zu Interferon-alpha einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte. Die Risikostratifizierung basierte hier jedoch auf den fünf MSKCC-Kriterien und dem weiteren definierten Risikofaktor „Metastasen in multiplen Organen“. Die Vergleichbarkeit der anhand dieser Kriterien selektierten Studienpopulation mit Patienten, die nach den IMDC-Kriterien zu der hohen Risikogruppe zugeordnet werden, ist jedoch unklar. Die Leitlinie der „Cancer Care Ontario“ (CCO) benennt Sunitinib als eine gleichermaßen adäquate Behandlungsoption neben Temezirolimus für nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko.

Für Sunitinib liegt zunehmende Evidenz aus abgeschlossenen sowie aktuell laufenden, randomisierten klinischen Studien vor, in denen auch Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt werden und in denen Sunitinib die Vergleichstherapie darstellt. Systematische Übersichtsarbeiten, die einen Vergleich zwischen Temezirolimus und Sunitinib erlauben, liegen nicht vor.

Für die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab hat der G-BA für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) mit dem Beschluss vom 15. August 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.

Unter Berücksichtigung eines sich im Wandel befindlichen Therapiestandards im vorliegenden Anwendungsgebiet werden für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) die Wirkstoffe Temezirolimus, Sunitinib und die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet.

Im August 2017 wurde der Wirkstoff Tivozanib unter anderem für die Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde festgestellt, dass der Zusatznutzen von Tivozanib sowohl für Patienten mit günstiger und intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2) als auch für Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, da keine bzw. keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorlagen (Beschluss des G-BA vom 19. April 2018). Daher kommt Tivozanib für beide Patientengruppen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Für das im Mai 2018 neu zugelassene Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Cabozantinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit mittlerem (IMDC-Score 1-2) oder hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 6. Dezember 2018 keinen Zusatznutzen festgestellt, da anhand der vorliegenden Studienergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen weder vorteilhafte noch nachteilige Effekte von Cabozantinib im

Vergleich zu Sunitinib gezeigt werden konnten. Daher kommt Cabozantinib für beide Patientengruppen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Seit August 2019 steht zur Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom darüber hinaus der Wirkstoff Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zur Verfügung. Für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib erfolgt parallel zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ebenfalls eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib besteht somit für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine weitere zugelassene, in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms noch sehr neue Behandlungsoption, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Daher kommt Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Sunitinib stellt sowohl für Patienten mit günstigem, intermediärem als auch mit ungünstigem Risikoprofil eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab wird für Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet. Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches Therapieansprechen auf, was sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert. Zudem werden in den zugrundeliegenden Leitlinien Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil ausgesprochen, unabhängig von den jeweiligen Wirkstoffen. Vor dem Hintergrund eines sich im Wandel befindlichen Therapiestandards für das vorliegende Anwendungsgebiet sieht es der G-BA daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt als sachgerecht an, die Patientenpopulationen trotz der teilweisen Überlappung der zweckmäßigen Vergleichstherapien bezüglich der Wirkstoffe Sunitinib sowie Nivolumab/Ipilimumab in Abhängigkeit vom IMDC-Score (IMDC-Score 0-2 und IMDC-Score ≥ 3) in der Nutzenbewertung getrennt zu betrachten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a
oder
- Monotherapie mit Pazopanib
oder
- Monotherapie mit Sunitinib

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sunitinib
oder

- Temsirolimus

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die zweckmäßige Vergleichstherapie durch die Kombinationstherapie aus den Wirkstoffen Nivolumab und Ipilimumab dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend in Patientengruppe a) und Patientengruppe b) ergänzt.

Grundlage für diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der Beschluss vom 15. August 2019 zu der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet und entsprechende Einwände in den Stellungnahmen von medizinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Avelumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

und

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Für die Nutzenbewertung von Avelumab in Kombination mit Axitinib legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene Phase-III-Studie Javelin Renal 101 vor. Die noch laufende, internationale, multizentrische Studie wird in 21 Ländern und 156 Studienzentren durchgeführt.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem, nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom.

Neben Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom wurden auch Patienten mit einer Klarzellkomponente eingeschlossen. Deren Anteil beträgt weniger als 0,2 % der Studienpopulation. Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom sind nicht von der Studienpopulation umfasst. Gleiches gilt für Patienten mit Karnofsky-Performance-Status

< 70 %. Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig von ihrem Risikoprofil, der IMDC⁵-Score wurde jedoch zum Studienbeginn erhoben.

Es wurden 886 Patienten in einer 1:1 Randomisierung einer Behandlung mit Avelumab in Kombination mit Axitinib (Avelumab + Axitinib, 442 Patienten) oder dem Kontroll-Arm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib (446 Patienten) zugeordnet.

Die Zuordnung der Patienten in den Interventions- oder Kontroll-Arm erfolgte stratifiziert nach Region (USA vs. Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt) und dem ECOG-Performance Status (0 vs. 1).

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil umfasste 365 Patienten im Avelumab + Axitinib-Arm und 372 Patienten im Sunitinib-Arm. Die relevante Teilpopulation der Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil setzt sich aus 72 Patienten im Avelumab + Axitinib-Arm und 71 Patienten im Sunitinib-Arm zusammen. Für 6 der in die Studie eingeschlossenen Patienten lagen keine Informationen zum IMDC-Score vor, sodass diese keiner der beiden Teilpopulationen zugeordnet werden konnten. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug sowohl im Avelumab + Axitinib-Arm als auch im Sunitinib-Arm 61 Jahre.

Die Behandlung erfolgte u. a. bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität, dem Therapieabbruch nach Entscheidung des Patienten oder dem Studienende. Nach dem Ermessen des Prüfarztes konnten die Patienten auch über eine Krankheitsprogression hinaus weiter mit der Studienmedikation behandelt werden, so lange sie weiter von der Behandlung profitierten.

Avelumab wurde 1-malig zu Beginn eines 2-wöchigen Zyklus und Axitinib kontinuierlich verabreicht. Die Gabe von Avelumab erfolgte hierbei körpertgewichtabhängig in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht. Entsprechend der Fachinformation ist Avelumab in einer Dosierung von 800 mg alle 2 Wochen, unabhängig vom Körpergewicht, zu verabreichen. Nach Einschätzung der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) sind die 2 Dosierungsschemata (nicht abhängig bzw. abhängig vom Körpergewicht) im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar, weshalb die gewichtsunabhängige Dosierung von Avelumab von der EMA für diese neue Indikation übernommen und abschließend genehmigt wurde.

Die Gabe von Sunitinib erfolgte kontinuierlich über 4 Wochen eines 6-wöchigen Zyklus, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause.

Im Anschluss an die Studienbehandlung erhielten 31 % der Patienten des Avelumab + Axitinib-Arms mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil eine systemische antineoplastische Folgetherapie. Im Sunitinib-Arm waren es 52 % der Patienten, wobei überwiegend Nivolumab (35 %) und darüber hinaus Cabozantinib (10 %) und Axitinib (7 %) die am häufigsten eingesetzten Folgetherapien für Patienten des Sunitinib-Arms waren. Von den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil erhielten 33 % des Avelumab + Axitinib-Arms eine systemische antineoplastische Folgetherapie. Im Sunitinib-Arm belief sich dieser Anteil auf 48 %, wobei für die Patienten des Sunitinib-Arms als Folgetherapien überwiegend Nivolumab (29 %) sowie Cabozantinib (11 %) und Sunitinib (7 %) eingesetzt wurden.

Für die noch laufende Studie Javelin Renal 101 liegen bisher Ergebnisse zu den präspezifizierten Datenschnitten vom 20. Juni 2018 und 28. Januar 2019 vor. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 28. Januar 2019 herangezogen.

Es werden u.a. das Gesamtüberleben, Endpunkte der Kategorie Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand) und unerwünschte Ereignisse erhoben.

⁵ International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Bis zum Zeitpunkt des zugrundeliegenden Datenschnitts waren im Avelumab + Axitinib-Arm 74 Patienten (20,3 %) und im Sunitinib-Arm 84 Patienten (22,6 %) verstorben, die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt PFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Der Nachweis einer Krankheitsprogression erfolgt anhand der RECIST⁶-Kriterien (Version 1.1).

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib (Hazard Ratio (HR): 0,72 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,59; 0,88]; p-Wert: 0,0016). Eine Krankheitsprogression ereignete sich im Avelumab + Axitinib-Arm bei 182 Patienten (49,9 %) und im Sunitinib-Arm bei 201 Patienten (54,0 %).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie Javelin Renal 101 über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST Version 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.

Die vorliegenden Daten aus der Studie Javelin Renal 101 zeigen in der Endpunktkategorie Morbidität keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Demnach war das verlängerte PFS unter Avelumab in Kombination mit Axitinib nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität verbunden. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter der Kombinationstherapie aus Avelumab und Axitinib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität verbunden ist; verwertbare Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nicht vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

⁶ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Symptomatik (FKSI-DRS)

Die Krankheitssymptomatik der Studienteilnehmer wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms) erhoben. Der FKSI-DRS stellt eine Subskala des Messinstrumentes FKSI-15 dar und umfasst 9 Fragen zu spezifischen Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs.

Als primäre Analyse wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Auswertung aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) zur mittleren Änderung der krankheitsbedingten Symptomatik (FKSI-DRS-Gesamtscore) über den Studienverlauf vorgelegt. In den mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen fehlten über 10 % der Patienten vollständig. Zudem wurden, entgegen der ursprünglichen Planung in der Studie Javelin Renal 101, in den MMRM-Auswertungen nur Werte berücksichtigt, die unter Behandlung erhoben wurden.

In der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere MMRM-Auswertungen vorgelegt, welche alle verfügbaren Erhebungszeitpunkte auch nach Therapieabbruch einschließen. Es gehen damit in jedem Studienarm jeweils 92 % der randomisierten Patienten in die Auswertung ein.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Als weitere unterstützende Analyse wurden im Dossier u.a. post hoc MMRM-Auswertungen weiterer Subskalen einzelner Items des Fragebogens FKSI-19 vorgelegt (siehe auch Abschnitt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“). Da die Subskalen nicht validiert und die Einzelitems zum Teil schon vom FKSI-DRS umfasst sind oder die Symptomatik nicht abbilden, werden die beschriebenen Auswertungen nicht für die vorliegende Bewertung berücksichtigt.

Darüberhinausgehend wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zusätzlich Analysen in Form von Auswertungen der Zeit bis zur 1. Verschlechterung sowie der Zeit bis zur 1. endgültigen Verschlechterung um eine Minimal important Difference (MID) von 3 Punkten vorgelegt. Gleichwohl Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen, da die MID nicht validiert ist.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Als primäre Analyse wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine MMRM-Auswertung zur mittleren Änderung über den Studienverlauf vorgelegt. Analog zu den Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ fehlten in den mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen über 10 % der Patienten vollständig. Auch wurden, entgegen der ursprünglichen Planung in der Studie Javelin Renal 101, in den MMRM-Auswertungen nur Werte berücksichtigt, die unter der Behandlung erhoben wurden.

In der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere MMRM-Auswertungen vorgelegt, welche alle verfügbaren Erhebungszeitpunkte auch nach Therapieabbruch einschließen. Es können dadurch je Studienarm 92 % der randomisierten Patienten in der Auswertung berücksichtigt werden.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für Avelumab in Kombination mit Axitinib weder ein Vorteil noch ein Nachteil im Vergleich zu Sunitinib.

Lebensqualität

Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu dem Messinstrument FKSI-19 vor. Der FKSI-19 ist eine um vier Fragen erweiterte Version des krankheitsspezifischen Messinstrumentes FKSI-15. Die durch den FKSI-15 erfasste krankheitsbedingte Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs wird anhand der Subskala FKSI-DRS erhoben und findet in der Endpunktkategorie Morbidität Berücksichtigung.

Die 6 weiteren, über den FKSI-DRS hinausgehenden Fragen des FKSI-15 sind nicht geeignet, das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität umfassend zu betrachten. Zudem sind für den FKSI-19 die Kriterien zur Auswahl der 4 zusätzlichen Fragen nicht beschrieben und die Reliabilität dieser Items nicht untersucht.

Vor diesem Hintergrund werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen auf Basis des FKSI-19 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Lebensqualität herangezogen.

Nebenwirkungen

In der Studie Javelin Renal 101 betrug die geplante Nachbeobachtungsdauer laut Studienprotokoll für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer Folgetherapie bei nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (je nachdem was früher eintrat). Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Nutzenbewertung, entsprechend des statistischen Analyseplans (SAP), Auswertungen zu den Nebenwirkungen vorgelegt, in die nur Ereignisse eingingen, die sich bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer Folgetherapie (sofern dieser früher erfolgte) ereigneten, obgleich auch Auswertungen zu längeren Beobachtungszeiten (bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer Folgetherapie) möglich gewesen wären.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib. Dem liegen 86 Ereignisse (24,0 %) im Avelumab + Axitinib-Arm und 49 Ereignisse (13,3 %) im Sunitinib-Arm zugrunde.

Spezifische UE

Immunvermittelte UE

Potenzielle immunvermittelter UE wurde in der Studie Javelin Renal 101 zunächst anhand einer a priori definierten Liste von Preferred Terms identifiziert. Aus den so ermittelten UE galten jedoch nur diejenigen Ereignisse als immunvermittelte UE, bei denen zusätzlich eine Behandlung (z. B. mit Kortikosteroiden oder mit einer Hormontherapie) erfolgte und keine klare alternative Erklärung für das UE außer der immunvermittelten Ätiologie vorlag und/oder es musste eine Histopathologie/Biopsie vorliegen, die mit einem immunvermittelten Mechanismus vereinbar war.

Die in der Studie gewählte Operationalisierung des Endpunktes immunvermittelte UE wird durch die kausale Verknüpfung mit einer erfolgten Behandlung sowie dem Fehlen einer klaren alternativen Ätiologie als nicht hinreichend messsicher bewertet, da sie nicht gewährleistet, dass alle immunvermittelten UE erfasst werden. Die vorgelegten Daten zu den immunvermittelten UE werden daher als nicht verwertbar angesehen.

Weitere spezifische UE

Bei weiteren spezifischen UE können Vorteile und Nachteile für Avelumab + Axitinib gegenüber Sunitinib festgestellt werden.

Im Detail zeigen sich Vorteile in den Endpunkten „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) sowie „Dyspepsie“ und „Geschmacksstörung“ (jeweils: PT, UE).

Nachteile zeigen sich für die Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib für die Endpunkte „Diarrhö“ und „Alaninaminotransferase erhöht“ (jeweils: PT, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), „Schüttelfrost“, „Pruritus“ und „Dysfonie“ (jeweils: PT, UE) sowie „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (SOC, UE).

Für das spezifische UE „Infusionsbedingte Reaktionen“ liegen keine verwertbaren Daten vor, da Infusionen in der Studie Javelin Renal 101 nur im Avelumab + Axitinib-Arm verabreicht wurden.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen für Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib einen Nachteil für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. In spezifischen unerwünschten Ereignissen liegen im Detail Vorteile und Nachteile für die Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen auf Basis der Studie Javelin Renal 101 vor.

In der noch laufenden Studie wird Avelumab in Kombination mit Axitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund der noch vorläufigen Ergebnisse auf Basis relativ geringer Ereigniszahlen. So sind bis zum Zeitpunkt des zugrundeliegenden Datenschnitts im Avelumab + Axitinib-Arm 20 % und im Sunitinib-Arm 23 % der Patienten verstorben, die mediane Überlebenszeit wurde jeweils noch nicht erreicht.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Auswertungen zur krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des Messinstrumentes FKSI-DRS und für den Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS vor. Sowohl in Bezug auf die krankheitsbezogene Symptomatik der Patienten als auch den Gesundheitszustand lassen sich weder Vorteile noch Nachteile für die Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib feststellen.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor. Eine Bewertung des Einflusses von Avelumab in Kombination mit Axitinib auf die Lebensqualität der Patienten ist daher nicht möglich.

Bei den Nebenwirkungen ergibt sich für Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib ein moderater Nachteil in den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. In spezifischen unerwünschten Ereignissen liegen im Detail Vorteile und Nachteile der Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib vor.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten liegt für Avelumab in Kombination mit Axitinib ein moderater Nachteil bei den Nebenwirkungen für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen vor. Der Nachteil erreicht jedoch nicht ein Ausmaß, welches einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

Im Ergebnis wird vom G-BA für Avelumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)

Mortalität

Gesamtüberleben

Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Avelumab + Axitinib vor (HR: 0,50 95 %-KI [0,31; 0,81]; p-Wert: 0,005). Im Interventionsarm beträgt die mediane Überlebenszeit 21,2 Monate und im Kontrollarm 11,0 Monate, womit eine absolute Differenz von 10,2 Monaten vorliegt.

Zusätzlich liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“ vor. Hierbei können für die Subgruppen „Nordamerika“, „Europa“ und „Asien“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Hingegen wird für die Subgruppe „Rest der Welt“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib festgestellt (HR: 0,15 95 %-KI [0,04; 0,65]; p-Wert: 0,005). Die mediane Überlebenszeit in der Subgruppe „Rest der Welt“ beträgt im Avelumab + Axitinib-Arm 19,9 Monate und im Sunitinib-Arm 4,2 Monate. Daraus ergibt sich eine absolute Differenz von 15,7 Monaten.

Eine getrennte Aussage zum Zusatznutzen auf Basis der Subgruppenanalysen zum Merkmal „Region“ wird trotz der beobachteten Effektmodifikation nicht vorgenommen, da die Subgruppenanalyse in der vorliegenden Datensituation als unsicher angesehen wird. So umfasst z.B. die Subgruppe „Rest der Welt“ lediglich 7 Patienten im Kontrollarm und 11 Patienten im Interventionsarm. Aufgrund der zum Teil sehr wenigen Patienten pro Subgruppe der betrachteten Teilpopulation bestehen daher relevante Unsicherheiten, inwieweit eine hinreichend sichere Datengrundlage gegeben ist.

Vor diesem Hintergrund wird im vorliegenden Fall für die Ableitung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen. Die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“ wird dennoch als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet.

Das Ausmaß des Effektes der Kombinationstherapie aus Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib wird als eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt PFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Der Nachweis einer Krankheitsprogression erfolgt anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1).

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib (HR: 0,54 95 %-KI [0,36; 0,84]; p-Wert: 0,0049). Eine

Krankheitsprogression ereignete sich im Avelumab + Axitinib-Arm bei 45 Patienten (62,5 %) und im Sunitinib-Arm bei 56 Patienten (78,9 %).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie Javelin Renal 101 über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST Version 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (FKSI-DRS)

Die Krankheitssymptomatik der Studienteilnehmer wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms) erhoben. Der FKSI-DRS stellt eine Subskala des Messinstrumentes FKSI-15 dar und umfasst 9 Fragen zu spezifischen Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs.

Als primäre Analyse wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Auswertung aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) zur mittleren Änderung der krankheitsbedingten Symptomatik (FKSI-DRS-Gesamtscore) über den Studienverlauf vorgelegt. In den mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen fehlten über 10 % der Patienten vollständig. Zudem wurden, entgegen der ursprünglichen Planung in der Studie Javelin Renal 101, in den MMRM-Auswertungen nur Werte berücksichtigt, die unter der Behandlung erhoben wurden.

In der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere MMRM-Auswertungen vorgelegt, welche alle verfügbaren Erhebungszeitpunkte auch nach Therapieabbruch einschließen. Dadurch können 90 % der randomisierten Patienten im Interventionsarm und 83 % im Kontrollarm in der Auswertung berücksichtigt werden.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib. Es lässt sich jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass es sich dabei um einen klinisch relevanten Effekt handelt.

Als weitere unterstützende Analyse wurden im Dossier u.a. post hoc MMRM-Auswertungen weiterer Subskalen einzelner Items des Fragebogens FKSI-19 vorgelegt (siehe auch Abschnitt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“). Da die Subskalen nicht validiert und die Einzelitems zum Teil schon vom FKSI-DRS umfasst sind oder die Symptomatik nicht abbilden, werden die beschriebenen Auswertungen nicht für die vorliegende Bewertung berücksichtigt.

Darüberhinausgehend wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zusätzlich Analysen in Form von Auswertungen der Zeit bis zur 1. Verschlechterung sowie der Zeit bis zur 1. endgültigen Verschlechterung um eine Minimal important Difference (MID) von 3 Punkten vorgelegt. Gleichwohl Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen, da die MID nicht validiert ist.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Als primäre Analyse wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine MMRM-Auswertung zur mittleren Änderung über den Studienverlauf vorgelegt. Entgegen der ursprünglichen

Planung in der Studie Javelin Renal 101, wurden in den MMRM-Auswertungen nur Werte berücksichtigt, die unter Behandlung erhoben wurden. Da die Differenz zwischen den Anteilen Patienten, die aus den beiden Armen vollständig in der MMRM-Auswertung der VAS des EQ-5D fehlten, größer als 15 % war, wurden die Daten in der Dossierbewertung des IQWiG nicht herangezogen.

In der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere MMRM-Auswertungen vorgelegt, welche alle verfügbaren Erhebungszeitpunkte auch nach Therapieabbruch einschließen. Es gehen damit 90 % der randomisierten Patienten im Interventionsarm und 80 % im Kontrollarm in die Auswertung ein.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib. Es lässt sich jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass es sich dabei um einen klinisch relevanten Effekt handelt.

Insgesamt zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität in der krankheitsspezifischen Symptomatik und dem Gesundheitszustand statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Avelumab in Kombination mit Axitinib. Es lässt sich jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass es sich dabei jeweils um klinisch relevante Effekte handelt.

Lebensqualität

Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu dem Messinstrument FKSI-19 vor. Der FKSI-19 ist eine um vier Fragen erweiterte Version des krankheitsspezifischen Messinstrumentes FKSI-15. Die durch den FKSI-15 erfasste krankheitsbedingte Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs wird anhand der Subskala FKSI-DRS erhoben und findet in der Endpunktkategorie Morbidität Berücksichtigung.

Die 6 weiteren, über den FKSI-DRS hinausgehenden Fragen des FKSI-15 sind nicht geeignet, das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität umfassend zu betrachten. Zudem sind für den FKSI-19 die Kriterien zur Auswahl der 4 zusätzlichen Fragen nicht beschrieben und die Reliabilität dieser Items nicht untersucht.

Vor diesem Hintergrund werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertung auf Basis des FKSI-19 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Lebensqualität herangezogen.

Nebenwirkungen

In der Studie Javelin Renal 101 betrug die geplante Nachbeobachtungsdauer laut Studienprotokoll für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer Folgetherapie bei nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (je nachdem was früher eintrat). Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Nutzenbewertung, entsprechend des statistischen Analyseplans (SAP), Auswertungen zu den Nebenwirkungen vorgelegt, in die nur Ereignisse eingingen, die sich bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer Folgetherapie (sofern dieser früher erfolgte) ereigneten, obgleich auch Auswertungen zu längeren Beobachtungszeiten (bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer Folgetherapie) möglich gewesen wären.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Immunvermittelte UE

Potenzielle immunvermittelte UE wurde in der Studie Javelin Renal 101 zunächst anhand einer a priori definierten Liste von Preferred Terms identifiziert. Aus den so ermittelten UE galten jedoch nur diejenigen Ereignisse als immunvermittelte UE, bei denen zusätzlich eine Behandlung (z. B. mit Kortikosteroiden oder mit einer Hormontherapie) erfolgte und keine klare alternative Erklärung für das UE außer der immunvermittelten Ätiologie vorlag und/oder es musste eine Histopathologie/Biopsie vorliegen, die mit einem immunvermittelten Mechanismus vereinbar war.

Die in der Studie gewählte Operationalisierung des Endpunktes immunvermittelte UE wird durch die kausale Verknüpfung mit einer erfolgten Behandlung sowie dem Fehlen einer klaren alternativen Ätiologie als nicht hinreichend messsicher bewertet, da sie nicht gewährleistet, dass alle immunvermittelten UE erfasst werden. Die vorgelegten Daten zu den immunvermittelten UE werden daher als nicht verwertbar angesehen.

Weitere spezifische UE

Bei weiteren spezifischen UE können Vorteile und Nachteile für Avelumab + Axitinib gegenüber Sunitinib festgestellt werden.

Im Detail zeigen sich Vorteile in den beiden Endpunkten „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (jeweils: SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]).

Dem stehen Nachteile der Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib für die Endpunkte Hypertonie (PT, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Hypothyreose (PT, UE) gegenüber.

Für das spezifische UE „Infusionsbedingte Reaktionen“ liegen keine verwertbaren Daten vor, da Infusionen in der Studie Javelin Renal 101 nur im Avelumab + Axitinib-Arm verabreicht wurden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. In spezifischen unerwünschten Ereignissen liegen im Detail Vorteile und Nachteile für die Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen auf Basis der Studie Javelin Renal 101 vor.

In der noch laufenden Studie wird Avelumab in Kombination mit Axitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen.

Die Kombinationstherapie aus Avelumab und Axitinib führt gegenüber Sunitinib zu einem statistisch signifikanten, deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Auswertungen zur krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des Messinstrumentes FKSI-DRS und für den Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS vor. Es können für Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib Vorteile in der krankheitsspezifischen Symptomatik und dem Gesundheitszustand festgestellt werden. Es lässt sich jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass es sich dabei jeweils um klinisch relevante Effekte handelt.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor. Eine Bewertung des Einflusses von Avelumab in Kombination mit Axitinib auf die Lebensqualität der Patienten ist daher nicht möglich.

Bei den Nebenwirkungen lässt sich für Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. In spezifischen unerwünschten Ereignissen liegen im Detail Vorteile und Nachteile der Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib vor.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen dem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben keine Nachteile bei der Morbidität und den Nebenwirkungen gegenüber.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Avelumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie Javelin Renal 101 wurde Avelumab in Kombination mit Axitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben bestehen Unsicherheiten bezüglich des Effektes von Avelumab in Kombination mit Axitinib aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“.

Des Weiteren sind angesichts des offenen Studiendesigns insbesondere die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet, welche in der Summe zur Einschränkung der Aussagesicherheit führen. Im Ergebnis wird die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Avelumab in Kombination mit Axitinib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

und

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a
oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patienten mit intermediärem Risikoprofil)
oder
- Monotherapie mit Pazopanib
oder
- Monotherapie mit Sunitinib

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie Javelin Renal 101 vor.

Im Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Morbidität liegen Auswertungen zur krankheitsspezifischen Symptomatik und für den Gesundheitszustand vor. Es lassen sich weder Vorteile noch Nachteile für die Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib feststellen.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor. Eine Bewertung des Einflusses von Avelumab in Kombination mit Axitinib auf die Lebensqualität der Patienten ist daher nicht möglich.

Bei den Nebenwirkungen besteht für Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib ein moderater Nachteil in den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Für spezifische unerwünschte Ereignisse liegen im Detail Vorteile und Nachteile für die Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib vor.

Unsicherheiten verbleiben aufgrund noch relativ geringer Ereigniszahlen für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Insgesamt liegt für Avelumab in Kombination mit Axitinib ein moderater Nachteil bei den Nebenwirkungen aufgrund von Therapieabbrüchen durch unerwünschte Ereignisse vor. Dieser erreicht jedoch nicht ein Ausmaß, das einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
oder
- Sunitinib
oder
- Temsirolimus

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie Javelin Renal 101 vor.

Die Kombinationstherapie aus Avelumab und Axitinib führt gegenüber Sunitinib zu einem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben.

Für die Morbidität liegen Auswertungen zur krankheitsspezifischen Symptomatik und für den Gesundheitszustand vor. Es können für Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib Vorteile in der krankheitsspezifischen Symptomatik und dem Gesundheitszustand festgestellt werden. Es lässt sich jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass es sich dabei jeweils um klinisch relevante Effekte handelt.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor. Eine Bewertung des Einflusses von Avelumab in Kombination mit Axitinib auf die Lebensqualität der Patienten ist daher nicht möglich.

Bei den Nebenwirkungen lässt sich für Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Für spezifische unerwünschte Ereignisse liegen im Detail Vorteile und Nachteile für die Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib vor.

Unsicherheiten verbleiben insbesondere hinsichtlich der Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“.

Insgesamt stehen dem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zu Sunitinib keine Nachteile bei der Morbidität und den Nebenwirkungen gegenüber.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Neuberechnung für die Aufteilung der Zielpopulation nach Risikoprofil eingereicht. Unter Berücksichtigung dieser Angaben ergeben sich für a) Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2): ca. 2.130 – 4.060 Patienten und b) Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3): ca. 1.340 – 2.540 Patienten. Die neu berechnete Untergrenze der GKV-Zielpopulation liegt trotz Unsicherheiten in einer plausiblen Größenordnung. Die neu berechnete Obergrenze stellt eine Überschätzung dar, da Patienten berücksichtigt werden, die nicht für eine Erstlinientherapie infrage kommen.

Vor dem Hintergrund der benannten Unsicherheiten werden dem Beschluss die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinoms (RCC), für die eine Erstlinienbehandlung infrage kommt, entsprechend der Angaben des IQWiG zugrunde gelegt. Diese basieren auf den Berechnungen der Patientenzahlen im Addendum zum Auftrag A19-95 (G20-06) des vorliegenden Beschlusses. Gleichwohl auch diese Angaben mit Unsicherheiten behaftet sind (siehe unten), werden diese als präzisere Schätzung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation bewertet.

Über fünf Rechenschritte wird die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Die prognostizierte Inzidenz für Patienten mit Nierenkarzinom beträgt für das Jahr 2020 ca. 15.400.
2. Davon weist ein Anteil von 96 % (14.784 Patienten) ein Nierenzellkarzinom (RCC) auf.
3. Der Anteil von Patienten mit fortgeschrittenem RCC mit einer Erstdiagnose im UICC-Stadium IV + beträgt 14,1 % (2.085 Patienten). Für Patienten mit einer Erstdiagnose im UICC-Stadium I–III (85,9 %) und anschließender Progression in das Stadium IV beträgt der Anteil 15,2 % (1.930 Patienten). Insgesamt ergeben sich somit 4.015 Patienten mit fortgeschrittenem RCC.
4. Für Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC 0–2) ergeben sich, unter Berücksichtigung eines Anteils von 76,5 %, 3071 Patienten. Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC ≥ 3) werden mit einem Anteil von 23,4 % 943 Patienten berechnet.
5. Unter Anwendung eines GKV-Versicherten-Anteils von 88,0 % umfasst die Anzahl der Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) in der GKV-Zielpopulation ca. 2700 Patienten. Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) beläuft sich die Anzahl in der GKV-Zielpopulation auf ca. 830 Patienten.

Unsicherheiten ergeben sich insbesondere im Zusammenhang mit der Aufteilung nach Risikoprofil aufgrund einer relativ hohen Rate an fehlenden Werten in der Publikation von Goebell et al.

Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass das Stadium IV gemäß der UICC-Klassifikation auch Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen umfasst. Bei dieser Patientengruppe ist unklar, ob sie für eine systemische Therapie oder auch zunächst für eine operative Therapie infrage kommen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bavencio® (Wirkstoff: Avelumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Mai 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_de.pdf

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

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Avelumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungs- und Informationsmaterial für medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

In der Studie Javelin Renal 101 wurden ausschließlich Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patienten mit nicht-klarzigem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. April 2020).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Avelumab in Kombination mit Axitinib</i>				
Avelumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Axitinib	2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)				
<i>Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a</i>				
Bevacizumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Interferon alfa-2a	3 x innerhalb von 7 Tagen	156,4	1	156,4
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>				
Initiale Behandlung				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Ipilimumab				
Folgebehandlung				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	20,1	1	20,1
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	9,3	1	9,3
<i>Monotherapien</i>				
Pazopanib	1 x täglich	365	1	365
Sunitinib	1 x täglich für 28 Tage, gefolgt von einer 14-tägigen Behandlungspause	8,7 Zyklen	28	243,6
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)				
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>				
Initiale Behandlung				

(Fortsetzung)

Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Ipilimumab				
Folgebehandlung				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	20,1	1	20,1
	oder 1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	9,3	1	9,3
<i>Monotherapien</i>				
Sunitinib	1 x täglich für 28 Tage, gefolgt von einer 14-tägigen Behandlungspause	8,7 Zyklen	28	243,6
Temsirolimus	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)⁷.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Avelumab in Kombination mit Axitinib</i>					
Avelumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	26,1	104,4 x 200 mg
Axitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg

(Fortsetzung)

⁷ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)					
<i>Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a</i>					
Bevacizumab	10 mg/kg KG	770 mg	2 x 400 mg	26,1	52,2 x 400 mg
Interferon alfa-2a	9 Mio. I.E.	9 Mio. I.E.	1 x 9 Mio. I.E.	156,4	156,4 x 9 Mio. I.E.
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>					
Initiale Behandlung					
Nivolumab	3 mg/kg KG	231 mg	2 x 100 mg 1 x 40 m	4	8 x 100 mg 4 x 40 mg
Ipilimumab	1 mg/kg KG	77 mg	2 x 50 mg	4	8 x 50 mg
Folgebehandlung					
	240 mg	240 mg	2 x 100 mg 1 x 40 mg	20,1	40,2 x 100 mg 20,1 x 40 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 100 mg 2 x 40 mg	9,3	37,2 x 100 mg 18,6 x 40 mg
<i>Monotherapien</i>					
Pazopanib	800 mg	800 mg	2 x 400 mg	365	730 x 400 mg
Sunitinib	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	243,6	243,6 x 50 mg
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)					
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>					
Initiale Behandlung					
Nivolumab	3 mg/kg KG	231 mg	2 x 100 mg 1 x 40 m	4	8 x 100 mg 4 x 40 mg
Ipilimumab	1 mg/kg KG	77 mg	2 x 50 mg	4	8 x 50 mg
Folgebehandlung					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg 1 x 40 mg	20,1	40,2 x 100 mg 20,1 x 40 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 100 mg 2 x 40 mg	9,3	37,2 x 100 mg 18,6 x 40 mg

(Fortsetzung)

<i>Monotherapien</i>					
Sunitinib	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	243,6	243,6 x 50 mg
Temsirolimus	25 mg	25 mg	1 x 30 mg	52,1	52,1 x 30 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avelumab	1 IFK	1.005,62 €	1,77 €	55,07 €	948,78 €
Axitinib	56 FTA	3.597,14 €	1,77 €	0,00 €	3.595,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bevacizumab	1 IFK	1.689,86 €	1,77 €	93,23 €	1.594,86 €
Interferon alfa-2a	30 FER	3.153,39 €	1,77 €	176,81 €	2.974,81 €
Ipilimumab	1 DFL, 50 mg	3.849,07 €	1,77 €	216,54 €	3.630,76 €
Nivolumab	1 DFL, 40 mg	544,32 €	1,77 €	29,53 €	513,02 €
Nivolumab	1 DFL, 100 mg	1.344,24 €	1,77 €	73,81 €	1.268,66 €
Pazopanib	60 FTA	4.740,73 €	1,77 €	267,47 €	4.471,49 €
Sunitinib	30 HKP	7.214,07 €	1,77 €	408,72 €	6.803,58 €
Temsirolimus	1 IFK	1.182,86 €	1,77 €	64,88 €	1.116,21 €
Abkürzungen: DFL= Durchstechflaschen, FER = Fertigspritzen, FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 15. April 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Laut der Fachinformation von Avelumab ist vor den ersten 4 Infusionen von Avelumab eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich.

In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. April 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 20. November 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Avelumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. November 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Avelumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. März 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2020 statt.

Mit Schreiben vom 6. April 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurde dem G-BA am 23. April 2020 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 5. Mai 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. April 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. April 2020 29. April 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	14. Mai 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken