

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Avelumab (D-534)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. August 2020
von 10:59 Uhr bis 11:33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)**:

Herr Prof. Dr. Becker

Herr Prof. Dr. Hauschild

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH**:

Frau Greßmann

Herr Henk

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Merck Serono GmbH**:

Frau Flügel

Herr Dr. Mundel

Frau Dr. Osowski

Herr Schlichting

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Schmitter

Frau Trescher

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Anhörungsverfahren nach § 35 a; im Augenblick und jetzt Avelumab nach Aufhebung des Orphanstatus. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juni diesen Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH als pharmazeutische Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die ADO, AG Dermatologische Onkologie, sowie die Firma medac und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir heute auch wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für Merck Serono GmbH müsste anwesend sein Frau Flügel, Herr Dr. Mundel, Frau Dr. Osowski und Herr Schlichting, für Pfizer Frau Schmitter und Frau Trescher, Herr Professor Dr. Becker und Herr Professor Dr. Hauschild für die ADO und Herr Wörmann von der DGHO, für medac Frau Greßmann und Herr Henk und für den vfa müssten wieder die Herren Rasch und Werner da sein; sind auch da.

Damit haben wir alle aufgerufen. Sofern sich noch jemand melden möchte, der nicht aufgerufen ist, bitte ich darum. Das ist erkennbar nicht der Fall. Wir sehen das auch nicht. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der erwähnten Dossierbewertung des IQWiG einzugehen. Danach werden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Wer möchte beginnen? – Frau Dr. Osowski, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Für die Möglichkeit, ein paar einleitende Worte zu unserem PD-L1-Inhibitor Avelumab sagen zu können, der europaweit weiterhin einzigen zugelassenen Therapie der sehr seltenen metastasierten Merkelzellkarzinoms, danke ich. – Wir sind heute zum zweiten Mal mit Avelumab in dieser Indikation hier, weil wir nach Zulassung von Avelumab in der Therapie des Nierenzellkarzinoms im September 2019 den Orphan-Drug-Status zurückgegeben haben. Im Anwendungsgebiet des metastasierten Merkelzellkarzinoms besteht ein Zusatznutzen, der basierend auf der im Dossier präsentierten best verfügbaren Evidenz nicht quantifizierbar ist.

Zunächst gebe ich meinem Team, das heute mit mir zusammen an dieser Anhörung teilnimmt, die Gelegenheit, sich selbst vorzustellen, wenn das für Sie in Ordnung ist. – Danke sehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kein Problem; man möge dies tun.

Frau Flügel (Merck Serono): Mein Name ist Kristin Flügel, ich bin hauptverantwortlich für die Dossiererstellung und habe gemeinsam mit meinem Team das Dossier geschrieben.

Herr Schlichting (Merck Serono): Mein Name ist Michael Schlichting; ich arbeite als Biostatistiker bei der Firma Merck in Darmstadt und verantworte global die Biostatistik im HTA-Bereich.

Herr Dr. Mundel (Merck Serono): Guten Morgen auch von meiner Seite. Mein Name ist Thomas Mundel; ich bin von Hause aus Mediziner. Bei Merck leite ich in der Medizinischen Abteilung die Einführung neuer Substanzen aus unserer onkologischen Pipeline.

Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Mein Name ist Ulrike Osowski; ich bin als Ärztin im Bereich Market Access mit meinem Team verantwortlich für die Erstellung der AMNOG-Dossiers und Fragen rund um die Nutzenbewertung.

Bei der Bewertung von Avelumab, das Merck und Pfizer gemeinsam entwickeln, liegen mir folgende Punkte am Herzen. Das metastasierte Merkelzellkarzinom ist eine Orphan Disease mit einem dramatischen tödlichen Verlauf. Der Tumor spricht rasch und lang anhaltend auf Avelumab an. Es wird eine bisher nie beobachtete Verlängerung des Überlebens erreicht. Die Lebensqualität wird durch Avelumab in dieser palliativen Therapiesituation erhalten und auch nach Indikationserweiterung zeigt sich die ausgezeichnete Verträglichkeit. Die Erstzulassung von Avelumab zur Behandlung des sehr seltenen metastasierten Merkelzellkarzinoms erfolgte 2017. Inzwischen hat sich Avelumab zum Therapiestandard beim metastasierten Merkelzellkarzinom entwickelt. Dieser äußerst aggressiv wachsende Hauttumor entwickelt sich häufig aus einem meist unauffälligen rosafarbenen Knötchen. Das Knötchen wächst schnell ulzeriert und metastasiert früh. Bei jedem vierten Patienten liegt bereits eine Erstdiagnose einer Fernmetastasierung vor. Das ist ein sicher zum Tode führendes Krankheitsbild, das eine weitaus schlechtere Prognose hat als das Melanom. In der Zeit vor PD-L1-Blockern betrug das mediane Gesamtüberleben bei nicht vorbehandelten Patienten nur zehn Monate. Patienten mit Merkelzellkarzinom, die mit Avelumab behandelt werden, überleben zum Teil bereits seit mehr als fünf Jahren.

Bei der Zulassungsstudie von Avelumab – JAVELIN Merkel 200 – handelt es sich um die größte jemals in dieser Indikation durchgeführte prospektive Studie. In diese Studie wurden über 200 Patienten mit und ohne Vorbehandlung eingeschlossen. Neben der Wirksamkeit auf das Gesamtüberleben wurde hier erstmals auch die Lebensqualität der Patienten mit einem Merkelzellkarzinom untersucht. Diese Studie ist Grundlage der aktuellen Zusatznutzenbewertung. Unter einer Therapie mit Avelumab spricht der Tumor innerhalb weniger Wochen an, bei nicht vorbehandelten Patienten zeigen 40 Prozent ein vollständiges oder zumindest teilweises Ansprechen. Der Patient kann bei oberflächlichen Tumoren oder Metastasen den Therapieerfolg durch das Schrumpfen des Tumors beobachten. Die Ansprechdauer beträgt bei zwei von drei Patienten mehr als zwei Jahre. Fast die Hälfte der Patienten ist nach 30 Monaten noch am Leben. Nach 16 Monaten bleibt die Überlebenskurve stabil. Unser Verzicht auf den Orphan-Drug-Status ändert nichts daran, dass es sich beim Merkelzellkarzinom nach wie vor um eine Orphan Disease, also eine sehr seltene Erkrankung handelt. Es gibt keine weiteren zugelassenen Therapieoptionen. Avelumab deckt somit als einzige zugelassene Therapie den hohen therapeutischen Bedarf bei dieser tödlichen Erkrankung ab. Avelumab ist hier inzwischen *der* Therapiestandard. Aufgrund der Zulassung von Avelumab 2017 sowie der Veröffentlichung erster positiver Daten zum PD-1-Inhibitor Pembrolizumab hat sich die Behandlung beim metastasierten Merkelzellkarzinom grundlegend geändert. Dies spiegelt sich in den aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien wider, die die Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor als erste Wahl empfehlen. Jeder Patient mit der Erstdiagnose eines metastasierten Merkelzellkarzinoms sollte deshalb Avelumab *den* Therapiestandard erhalten.

Erstmals wurde in der JAVELIN-Merkel-200-Studie die Lebensqualität von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom systematisch untersucht. Den in dieser Studie verwendeten Fragebogen, FACT-M, haben wir validiert. Dabei zeigt sich: Die Lebensqualität bleibt während der Therapie mit Avelumab unverändert und verbessert sich sogar bei den Patienten, die auf Avelumab ansprechen. Entscheidend für den Patienten ist natürlich auch die Verträglichkeit von Avelumab; hier wurde das gute, konsistente Sicherheitsprofil von Avelumab durch alle seit Zulassung erhobenen Daten sowohl in der Indikation Merkelzellkarzinom als auch in anderen Indikationen bestätigt. Die Verträglichkeit von Avelumab ist auch, basierend auf den Therapieerfahrungen, über mehr als fünf Jahre vergleichbar mit dem

anderer PD-1-/PD-L1-Inhibitoren in anderen Tumorentitäten und für die behandelnden Ärzte gut handhabbar.

Zusammenfassend halte ich fest, dass mit Avelumab die erste zugelassene hochwirksame Therapie für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom zur Verfügung steht, einer äußerst seltenen, sicher zum Tode führenden Erkrankung mit einem sehr hohen therapeutischen Bedarf. Avelumab verlängert das Überleben bei diesen Patienten in einem bisher nicht gekanntem erheblichem Ausmaß. Avelumab ist der aktuelle Therapiestandard bei metastasiertem Merkelzellkarzinom. Es zeigt ein positives Nutzenprofil in allen Dimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit; dies begründet einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Jetzt stehen wir Ihnen gern für diese Diskussion zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Osowski, für diese Einführung. Sie haben es gerade zweimal gesagt: Avelumab der Therapiestandard bei Merkelzellkarzinom. Daraus abgeleitet meine Frage an die Fachgesellschaften. Die Fachgesellschaften haben in ihren schriftlichen Stellungnahmen auch sehr breit ausgeführt, dass sich Avelumab inzwischen bereits zu einem Therapiestandard entwickelt habe und sich aus diesem Grunde ein vergleichende Bewertung zum heutigen Zeitpunkt schwierig gestalten. Nichtsdestotrotz müssen wir ja auf der Basis eine Nutzenbewertung vornehmen und deshalb die Frage: Wie sehen Sie den Nutzen und die Nebenwirkungen von Avelumab im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Therapie nach Maßgabe des Arztes, insbesondere im Vergleich zu den Wirkstoffen Pembrolizumab – damit haben wir uns ja auch beschäftigt – und Nivolumab im Off-Label-Use; das sind ja die Wirkstoffe, die klassischerweise eingesetzt wurden oder eingesetzt werden. Das ist wahrscheinlich der Standard, den man als Therapie nach Maßgabe des Arztes bis zur Zulassung des jetzt in Rede stehenden Wirkstoffes ansehen musste. Was kann man jetzt, bezogen auf diese beiden Wirkstoffe, vielleicht an Aussagen treffen im Vergleich zu Avelumab? Wer könnte dazu was sagen? – Herr Professor Hauschild, bitte.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Ich mache das sehr gerne. – Es ist so, dass wir lange Zeit die Chemotherapie hatten und hier die Polychemotherapien, verbunden mit dem besonderen Problem, das bisher nicht erwähnt wurde, dass die Merkelzellkarzinom-Patienten normalerweise über 65 Jahre alt sind. Das heißt, wir haben es hier mit einem älteren Patientenkollektiv zu tun. Wir hatten bis dato die Chemotherapien, die im Hinblick auf die Nebenwirkungen auch nicht sehr besonders verträglich waren, gerade was die Nierenfunktion angeht, wenn es um Carboplatin mit Paclitaxel-Kombinationen ging, die häufig eingesetzt wurden. Durch die Einführung der PD-1-Antikörper hat sich dort das ganze Spektrum verschoben und es treten andere Nebenwirkungen, und vor allen Dingen weniger Nebenwirkungen auf. Die Zahl der Therapieabbrüche bei Avelumab liegt ja im Rahmen von etwa 10 Prozent. Wenn man dann das Patientenkollektiv und das Alter in Betracht zieht, ist das, glaube ich, etwas sehr Besonderes, weil wir hatten alle mit mehr Nebenwirkungen gerechnet in diesem Kollektiv, unter Umständen einfach wegen des Alters und Komorbiditäten, und das ist nicht eingetreten.

Im Vergleich zu Nivolumab und Pembrolizumab: Es gibt keine Vergleichsstudien, direkt Head-to-Head, kann man nur sagen, dass die Verträglichkeit im gleichen Rahmen anzuordnen ist. Wenn man die Daten zu den anderen beiden Wirkstoffen ansieht. Es gibt ja auch eine Metaanalyse dazu, im *JAMA Oncology* publiziert, über alle Tumorentitäten hinweg, dass die PD-L1-Antikörper einen Trend haben – ich glaube, es war sogar statistisch signifikant – zu etwas besserer Verträglichkeit, im Vergleich zu den PD-1-Antikörpern, und hier namentlich Pembrolizumab und Nivolumab. Von daher ergibt sich hier definitiv kein Nachteil, und wir gehen auch von einer gleich guten Wirksamkeit aus. Das hat sich in den Leitlinien auch widerspiegelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hauschild. – Herr Professor Wörmann und dann Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde dem nicht zustimmen, dass wir sagen, dass Pembrolizumab und Nivolumab der Standard wäre inzwischen. Pembrolizumab hat nur eine FDA-Zulassung, Nivolumab hat nach meinem Wissensstand keine Zulassung; das heißt, ich glaube, das ist genau das, was Herr Hauschild eben ausgeführt hat: Standard früher war Chemotherapie und nicht eine Immuncheckpointinhibitor-Therapie. Also, wenn wir es vergleichen, dann müssen wir es, glaube ich, mit der Chemotherapie vergleichen. Das ist unter anderem eine platinhaltige Chemotherapie. Die Frage für uns ist, glaube ich, wenn Sie die Nebenwirkungen ansprechen, wie plausibel die Daten bezüglich der relativ geringen Nebenwirkungsrate sind. Ich glaube, dass sie sehr plausibel sind. Die größte Studiengruppe, die wir für Avelumab haben, also als PD-L1-Inhibitor, genau wie bei Atezolizumab, haben wir beim Nierenzellkarzinom. Das ist die Studie, die sie diskutiert haben, hier, und auch bewertet haben im Frühjahr, waren die Studien zum Nierenzellkarzinom. Dort kam heraus, dass in der Kombination mit Axitinib, Avelumab nicht zu einer Steigerung der Rate schwerer Nebenwirkungen geführt hatte. Das war identisch für den damaligen Vergleich mit Sunitinib, also ohne Checkpointinhibitoren. Die Rate für die Nebenwirkungen war identisch und die Rate von Nebenwirkungen insgesamt immunvermittelter bei den Nierenzellkarzinomen lag bei 40 Prozent. Damit liegen wir exakt da, was wir jetzt auch haben. Das heißt, die Raten sind plausibel, die Raten schwerer Nebenwirkungen sind niedrig – Herr Hauschild hatte schon ausgeführt: Wir haben den Eindruck, dass die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Pembrolizumab und Nivolumab unter ganz bestimmten Bedingungen etwas höher ist als unter den PD-L1-Inhibitoren Atezolizumab und Avelumab. Das ist aber schwierig zu sagen, weil die wirklich großen Head-to-Head-Studien dafür fehlen. Meine Zusammenfassung wäre: Die jetzigen Daten sind plausibel, ja, wir leiden darunter, dass wir keine randomisierte Studie haben. Aber wenn man es mit dem bisherigen Standard vergleichen würde, müsste das gegen Chemo sein. Das kann man heute nicht mehr machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Die Frage, die ich stellen wollte, hat Herr Wörmann eigentlich schon adressiert. Es ging speziell darum, was die ADO in der Stellungnahme formuliert hatte, dass Sie hier weniger schwere immunvermittelte UEs gesehen haben als Sie das anhand klinischer Erfahrungen selbstverständlich, vergleichende Daten haben wir ja nicht, bei Nivolumab und Pembrolizumab gesehen haben. Wenn Sie vielleicht vonseiten der ADO – Herr Wörmann hat sich dazu schon geäußert – dazu kurz ausführen könnten.

Und dann einfach noch die Frage, zum jetzigen Zeitpunkt: Was setzen Sie in der Klinik in dieser Indikation ein? Spielt die Chemotherapie überhaupt noch eine Rolle und was für Checkpointinhibitoren sehen Sie?

Herr Prof. Dr. Becker (ADO): In der Firstline-Situation ist eine Immuntherapie außer Frage als die Therapie der Wahl. Dadurch, dass Avelumab zugelassen ist in Deutschland, ist Avelumab sicherlich die verbreitetste Therapie. Die anderen Checkpointinhibitoren werden im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt. Da muss man ganz klar sagen, dass die vom Nebenwirkungsspektrum aus der klinischen Erfahrung her kein großer Unterschied zu sehen ist zwischen den Substanzen. Hinsichtlich dem Vergleich mit der Chemotherapie, da muss ich nur ganz kurz sagen: Wir haben ein ganz tolles Ansprechen mit den Checkpointinhibitoren, aber letztendlich spricht trotzdem die Hälfte der Patienten nicht so gut an. Auch das Ansprechen ist nicht so lang wie wir das von anderen Indikationen kennen, dass hier auch die Rolle der Chemotherapie weiterhin vorhanden ist. Anders als Herr Wörmann, den ich jetzt

nicht ganz nachvollziehen kann, sind eigentlich, wenn man sich die wirklichen Daten anschaut zum Merkelzellkarzinom – und ich übersehe hier mehr als 2.000 Patienten –, dass platinbasierte Substanzen mehr von nicht ... Klinikern eingesetzt werden. Hier ist zum Beispiel der Einsatz von Taxanen sehr, sehr gut und auch relativ gut verträglich, was durchaus auch zu sehen ist, und in der Secondline-Therapie weiterhin eine sehr wertvolle Substanz, insbesondere bei Patienten, wo es darum geht, Symptome zu behandeln, jetzt nicht darum, um Ansprechraten zu sehen, sondern um Symptome zu behandeln, weil das hier eine Rolle spielt. Nichtsdestotrotz ist natürlich in der Firstline ein Immuncheckinhibitor und hier das zugelassene Avelumab derzeit die Therapie der Wahl bei allen, zumindest Menschen, die ich kenne, die Merkelzellkarzinome behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Becker. – Replik Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gar keine Replik, ich habe, glaube ich, zu schnell geredet. Ich habe jetzt nicht behauptet, gegenüber Herrn Becker, dass das Cisplatin jetzt der neue Standard des Merkelzellkarzinoms ist. Es geht darum, dass die Chemotherapie immer eine Option ist, aber das sie inzwischen in die zweite Reihe gerückt ist. Ganz kurz zu den Immuncheckpointinhibitoren. Wir haben jetzt drei verschiedene Präparatengruppen: Wir haben Ipilimumab als CTL-4A-Inhibitor am Anfang mit relativ hohen Nebenwirkungsraten, aber auch deswegen, weil die Dosis mit 10 mg damals sehr hoch war; jetzt sind wir auf 2 mg runter. Dann kommt die nächste Gruppe, das sind die PD-1-Inhibitoren. Das ist Pembrolizumab, Nivolumab und Durvalumab, nur beim Lungenkarzinomen zugelassen. Dann ist die dritte Gruppe jetzt die PD-L1-Inhibitoren, das sind Avelumab und Atezolizumab, und da ist eben der Ein- und der Aus... thematisiert. Und in der Metaanalyse ist vielleicht diese Gruppe etwas günstiger, was Nebenwirkungen angeht. Ich wäre ein bisschen vorsichtiger, Herr Hauschild, Sie können es, glaube ich, auch nicht viel lauter sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Hauschild, bitte.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Vielleicht nur als Ergänzung. Ich glaube, Herr Becker hat es eben auch schon gesagt: Es ist unzweifelhaft, dass in der Firstline-Therapie die Immuncheckpointblockade und in dem Fall gibt es nur das Avelumab, das zugelassen ist, der neue Therapiestandard ist. Das ist in allen Leitlinien so, das ist international so, das ist nicht nur in Deutschland so. Ich kann Ihnen eins sagen: Ich habe 2016 eine Einladung von *Lancet Oncology* für ein Editorial gekriegt, als die Daten erschienen sind. Ich habe gesagt: Von jetzt an dürfen wir keine Chemotherapie mehr in Firstline verwenden, und ich stehe dazu. In Kiel haben wir keinen einzigen Patienten mehr behandelt, sondern wir haben ein Off-Label-Use beantragt. Damals war es ein No-Label-Use. Dann gab es zum Glück auch ein Early-Access-Programm. Also, ich halte es ethisch nicht für vertretbar, in der Firstline etwas anderes als Avelumab momentan in Europa anzubieten. Um hier wirklich mal einen klaren Punkt zu machen: In der Secondline stehen wir alle vor einem bösen Dilemma. Eine Gruppe haben wir nicht erwähnt, die ist zum Glück sehr selten, das sind die organtransplantierten Patienten, die Merkelzellkarzinome von großer Aggressivität aufweisen können. Für die ist das eine relative Kontraindikation abhängig davon, welches Organ transplantiert worden ist. Dort haben wir sicherlich immer noch die Chemotherapie, die verwendet werden kann. Das ist ein Dilemma für diese Art von Patienten, für alle anderen ist es neuer Therapiestandard. Ich halte es, wie gesagt, ethisch nicht für vertretbar, etwas anderes in der Firstline zu diskutieren.

Was Orphan angeht: Natürlich bleibt das eine Orphan-Erkrankung, auch wenn die Erkrankung ansteigt in der Inzidenz. Es ist eine seltene Erkrankung und ich bin sehr dankbar – ich sage es wirklich ganz offiziell, das geht auch so ins Protokoll rein –: Wenn Firmen sich dieser Erkrankungen annehmen, wo

wir ansonsten nur im Off-Label-Bereich arbeiten würden, und wo ein hoher therapeutischer Bedarf, heute würde man sagen unmedical need besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hauschild. – Fragen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich hoffe, Sie können mich hören. – Wir haben heute alle ein bisschen Internetprobleme. Falls wir mal rausfliegen, würde ich sagen, wir wählen uns wieder ein. – Ich habe noch eine letzte Frage, weil das eben doch sehr deutlich herausklang in den Berichten der Fachgesellschaften. Wir hatten in der Erstbewertung – und so ist es ja auch in der JAVELIN-Studie geschehen – eine Unterteilung nach Therapielinie, der Firstline und der Secondline. Nun habe ich eben aus den Ausführungen der Fachgesellschaften mitgenommen, dass wir die Firstline definitiv nur Checkpointinhibitoren der Standard ist, für die Secondline eventuell auch noch Chemotherapie infrage kommt, was natürlich getriggert ist, nehme ich an, wenn ich die Anwendung von Checkpointinhibitoren als Firstline war. Meine Frage ist noch mal: Das IQWiG hat ja jetzt eine Bewertung, unabhängig von den in der Erstbewertung gebildeten Subgruppen vorgenommen, nach Therapielinie. Könnten Sie dazu vielleicht noch mal was sagen, also abgesehen von den Therapieoptionen? Also, dass die Prognose schlechter ist in der Secondline ist klar, aber auch: Wie bewerten Sie die Evidenz? Und vielleicht auch noch mal was, was ja auch angeführt wurde, das Plateau beim Overall Survival?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, könnten Sie vielleicht den letzten Satz noch mal ein bisschen wiederholen, da hatten sie den Kopf vom Mikrofon abgewandt, das hat man nicht so richtig verstanden.

Frau Dr. Müller: tut mir leid, ich glaube, ich fliege teilweise raus, ich habe Sie zwischendrin auch nicht mehr gehört. – Also, die erste Frage war nach Subgruppen nach Therapielinie; wenn Sie dazu etwas sagen könnten. Und die zweite Frage war an die Fachgesellschaft bezüglich des Gesamtüberlebens hatten Sie ja berichtet über ein Plateau, natürlich nicht vergleichend. Wenn Sie dazu vielleicht auch noch was sagen könnten, vielleicht auch unter Bezug auf die Therapielinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Becker und dann Herr Hauschild. Bitte schön, Herr Professor Becker.

Herr Prof. Dr. Becker (ADO): In Hinsicht auf die Therapielinie muss man sagen, dass zunehmend mehr Evidenzen zeigen, auch jetzt nicht nur im Rahmen von klinischen Studien sondern auch von New-Real-Daten, die wir auch selbst zusammentragen haben und wo zwei größere Arbeiten derzeit im Publikationsprozess sind, dass sich ganz klar zeigt, dass das Ansprechen in den früheren Stadien, also nach Firstline, auf Immuntherapie, auch hinsichtlich des angesprochenen Plateaus der Patienten, die längerfristig profitieren, deutlich höher ist. Das heißt, je früher die Immuntherapie eingesetzt wird, desto besser auch das langfristige Überleben. Was wir auch gesehen haben, und das ist jetzt noch nicht hier ganz in diesem Prozess drin, dass anders als bei anderen Indikationen wir sehen, dass eine längerfristige Therapie besser ist als eine zu früh abgebrochene. Bei Melanomen sehen wir relativ häufig auch, dass Patienten nach Absetzen der Therapie noch längerfristig profitieren. Beim Merkelzellkarzinom werden es zunehmend mehr Evidenzen nicht nur von uns, sondern auch von den Kollegen aus den USA, dass eine längere Therapie besser ist, weil doch die Rezidive nach Absetzen der Therapie häufiger beobachtet werden.

Hinsichtlich der zweiten Frage, die habe ich jetzt ein bisschen verdrängt muss ich sagen. Noch mal: Hinsichtlich des Plateaus muss man sagen, dass die Patienten schon, wenn sie profitieren, längerfristig profitieren, leider Gottes nicht ganz so langfristig wie bei anderen Indikationen, aber bringt mich zu

meiner vorherigen Äußerung zurück, dass hier Patienten, die länger behandelt werden, einen größeren Benefit haben als die, die kurzfristiger behandelt werden. Da muss man auch sagen: Wir haben jetzt mit Avelumab mit die größten Erfahrungen, zumindest auch seitens klinischer Studien, aber hier erscheint mir ein genereller ... Effekt zu sein beim Merkelzellkarzinom, weil auch bei Nivolumab und Pembrolizumab sieht es genauso aus, dass wenn man vorzeitig oder frühzeitig abbricht, dass hier die Rezidivrate höher ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hauschild.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Frau Müller, ich glaube, man muss das aus der Historie heraus betrachten. Die Diskussion um First- und Secondline, weil die erste Studie durchgeführt worden war exklusiv an Secondline-Patienten nach der Chemotherapie. Da war natürlich erwartungsgemäß in etwa die Remissionsrate halbiert, ist halb so hoch wie in Firstline. Das spricht ja schon Bände. Die Remissionsdauer ist nicht so gut in Secondline, aber dennoch hat man auch Langzeitüberleben dort schon beobachtet. Es ist nicht so, dass es dort wirkungslos ist nach einer Chemotherapie, aber es ist nicht so gut wirksam wie in Firstline, wo man sagen kann, wie bei anderen Indikationen auch, in Firstline wirkt es in etwa doppelt so gut. Die Remissionsrate verdoppelt Duration of Response, also Dauer der Remission länger und Gesamtüberleben naturgemäß auch. Insofern wissen wir jetzt: Wir brauchen die Chemotherapie nicht mehr in Firstline, aber es war damals auch im Early-Access-Programm der Firma in Deutschland gefordert, dass die Patienten erst eine Chemo gehabt haben mussten, bevor sie an Avelumab herankamen. Das war natürlich damals auch schon etwas, wo man sagte: Na ja, brauchen wir das unbedingt? Und dann kamen zum Glück die Firstline-Daten, die so gut aussahen, und dann war das Thema damit eigentlich auch durch. Also, ich glaube, man muss es aus der Historie heraus betrachten. Wenn ich etwas angucke in der heutigen Zeit, gucke ich nicht unbedingt auf die Remissionsrate, sondern vor allem auf die Dauer der Remission, und das sagt alles aus über die Qualität einer neuen Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hauschild. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die Antwort. – Ich habe das jetzt so verstanden, dass praktisch dieses First- und Secondline Unterscheidung, die ja auch in der Studie noch vorgenommen wird, aus der Zeit datiert, als man die Checkpointinhibitoren noch Secondline primär eingesetzt hat. Und es aus Ihrer Sicht heutzutage nicht mehr die relevante Rolle spielt, da in der Firstline Checkpointinhibitoren, praktisch ausschließlich, eingesetzt werden. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Ja.

Herr Prof. Dr. Becker (ADO): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Zweimal ja von Herr Hauschild und von Herrn Becker fürs Protokoll. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: ich bin eigentlich durch, vielen Dank. Ich habe die Frage beantwortet bekommen. Das IQWiG hat keine Unterscheidung nach Therapielinie gemacht, das scheint ja alles richtig zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht noch mal die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Frau Osowski meldet sich. Bitte schön, Frau Dr. Osowski, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Meine Damen und Herren aus dem Unterausschuss, ich ergreife gerne abschließend noch mal das Wort und danke Ihnen für die gute sachliche Diskussion. Wir haben bestätigt, dass Avelumab die erste und einzige zugelassene Therapie in dieser äußerst seltenen Erkrankung ist mit dem dramatischen tödlichen Verlauf. Es ist aktuell der Therapiestandard in dieser Indikation. Es ist ethisch nicht vertretbar, Patienten mit einer Chemotherapie zu behandeln. Die Patienten profitieren durch ein über mehrere Jahre anhaltendes Ansprechen, eine verbesserte Lebensqualität. Die Patienten zeigen ein Langzeitüberleben und sie leben zum Teil seit mehr als fünf Jahren inzwischen unter Avelumab. Somit liegt ausreichend Evidenz für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Osowski, für diese Zusammenfassung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers. Danke an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben, insbesondere an die drei Kliniker. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir werden das in unsere Bewertungen einbeziehen, was hier erörtert worden ist. Ich unterbreche damit die Sitzung bis 11:59 Uhr. Dann machen wir weiter mit Trifluridin und Tipiracil. Herr Wörmann und andere werden dann weiter teilnehmen. Für den Rest einen schönen Tag. Die, die weiter mitmachen müssen, werden sich freuen, dass sie bei der Hitze nicht draußen sein müssen. Danke schön und ich sage: Bis zum nächsten Mal! Tschüss.

Schluss der Anhörung: 11:33 Uhr