

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Avelumab
(neues Anwendungsgebiet:
Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination
mit Axitinib)**

Berlin, den 20. März 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 885,

Auftrag: A19-95, Version 1.0, Stand: 27.02.2020:

https://www.iqwig.de/download/A19-95_Avelumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2019-12-01-D-504:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/508/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	5
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	5
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	5
Ergebnisse für Fragestellungen 1 und 2.....	6
Ergebnisse Fragestellung 1: Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil	7
Verzerrungspotenzial	7
Mortalität.....	7
Gesamtüberleben.....	7
Morbidität.....	7
Symptomatik	7
Gesundheitszustand	8
Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	8
Nebenwirkungen	8
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE	8
Abbruch wegen UE	8
Spezifische UE.....	8
Verzerrungspotenzial	9
Mortalität.....	10
Gesamtüberleben.....	10
Morbidität.....	10
Symptomatik (FKSI-DRS)	10
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	10
Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	11
Nebenwirkungen	11
SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE.....	11
Spezifische UE.....	11
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
Fragestellung 1: Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil.....	12
Fragestellung 2: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.....	12
Fazit	13
Fragestellung 1.....	13

Fragestellung 2.....	13
Literaturverzeichnis.....	14

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Nierenzellkarzinome (RCC) machen 90 % der Nierentumore bei Erwachsenen aus, davon sind 70 % klarzellige RCC (1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren für Männer und 72 Jahren für Frauen. Die Prognose ist mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 53 % bei Patienten mit Stadium III nach American Joint Committee on Cancer (AJCC) relativ gut. Im Stadium IV fällt die relative 5-Jahres-Überlebensrate auf 18 % (1).

Avelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Klasse G1 (IgG1), der gegen den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) gerichtet ist. Avelumab bindet an PD-L1 und hemmt die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 (programmierter Zelltod 1) und B7.1. Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf zytotoxische CD8+ T-Zellen inhibiert, was zur Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antworten führt.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Avelumab mittels antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität (ADCC) eine direkte Tumorzellyse, die durch natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vermittelt ist, induziert (2).

Avelumab ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) und in Kombination mit Axitinib zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) zugelassen.

In der vorliegenden Stellungnahme soll Avelumab in Kombination mit Axitinib in der Indikation RCC beurteilt werden.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Avelumab + Axitinib

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a
1	erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder Monotherapie mit Pazopanib oder Monotherapie mit Sunitinib
2	erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	Temsirolimus oder Sunitinib

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

Der G-BA stratifiziert die ZVT in günstiges und intermediäres Risikoprofil (IMDC-Score 0–2) einerseits und ungünstiges Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) andererseits. Dies entspricht der deutschen S3-Leitlinie von 2015 (3) und der ESMO-Leitlinie von 2016 (4). In den aktualisierten Leitlinien wird anders stratifiziert: AWMF-Leitlinie Konsultationsfassung 2020 (5): keine Stratifizierung oder Stratifizierung in intermediär/ungünstig vs. günstig; ESMO-Leitlinie: good vs. intermediate vs. poor risk.; NCCN-Leitlinie: intermediate/poor risk vs. favorable risk (6;7).

Etwa 55–60 % der Patienten sind üblicherweise dem intermediären Risikoprofil zuzurechnen, sodass eine unterschiedliche Stratifizierung Einfluss auf die Bewertung haben könnte.

Die aktualisierten Leitlinien empfehlen bei

- günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0): Sunitinib oder Pazotinib (ESMO-Leitlinie (6) auch Tivozanib oder Bevacizumab + INF- α)
- intermediärem und ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score > 0): Ipilimumab/Nivolumab (8) als bevorzugtes Regime, nur als Option Cabozantinib (7;8).

Die Wirkstoffkombination Nivolumab/Ipilimumab ist als Firstline beim RCC bei intermediärem und ungünstigem Risikoprofil mit Sunitinib verglichen worden (9) – **hierfür** hat der G-BA in seiner Bewertung **separat** bei intermediärem und bei ungünstigem Risikoprofil einen Hinweis für einen beträchtlichen ZN festgestellt. (Beschlüsse vom 02.10.2019 (10) / 30.10.2019 (11)). Der G-BA hatte bei den Verfahren zu Nivolumab/Ipilimumab in der Indikation RCC eine andere Stratifizierung vorgenommen als jetzt bei der Bewertung für Avelumab. Bei allen drei Stratifizierungen wurde aber gegen Sunitinib verglichen (12;13).

Ergebnisse für Fragestellungen 1 und 2

Studienpool und Studiencharakteristika (IQWiG-Dossierbewertung, S. 4–9)

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Avelumab + Axitinib im Vergleich zur ZVT besteht für beide Fragestellungen aus der Studie Javelin Renal 101 (14).

Die Studie Javelin Renal 101 ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Avelumab + Axitinib mit Sunitinib. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Die Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, einem ECOG-PS > 1 sowie mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

Insgesamt wurden 886 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Avelumab + Axitinib (n = 442) oder Sunitinib (n = 444) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren ECOG-PS (0 vs. 1) sowie nach geografischer Region (USA vs. Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt).

In die Studie wurden Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil gemäß IMDC-Score eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung wurden die Patienten vom pU gemäß den Vorgaben des G-BA anhand des IMDC-Scores wie oben beschrieben stratifiziert. Der pU legte dem IQWiG Auswertungen der relevanten Teilpopulationen vor.

Der primäre Endpunkt bei Studienbeginn war das progressionsfreie Überleben (PFS) im Gesamtkollektiv, dies wurde 16 Monate nach Rekrutierungsbeginn geändert: Primäre Endpunkte sind danach das PFS bei Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-positiven Patienten und das Gesamtüberleben bei PD-L1-positiven Patienten. Sekundäre Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation unabhängig vom PD-L1-Status, die Symptomatik, den Gesundheitsstatus sowie Nebenwirkungen.

Die Studie Javelin Renal 101 ist noch laufend, insgesamt sind vier Datenschnitte geplant. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen des 2. Datenschnitts vom 28.01.2019. Die finale Analyse der Studie Javelin Renal 101 soll nach 368 Todesfällen in der PD-L1-positiven Patientenpopulation stattfinden.

Ergebnisse Fragestellung 1: Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie Javelin Renal 101 als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse aller Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, mit Ausnahme des Gesamtüberlebens, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zum Verzerrungspotenzial zu.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik

(Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms [FKSI-DRS])

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über den FKSI-DRS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

(visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie Javelin Renal 101 (14) wurde kein Endpunkt erhoben, der geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu den Endpunkten Mortalität und Morbidität insgesamt zu.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE

(Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Spezifische UE

- Immunvermittelte UE und infusionsbedingte Reaktionen

Für die Endpunkte immunvermittelte UE und infusionsbedingte Reaktionen liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Diarrhö (PT, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), Schüttelfrost (PT, UE), Pruritus (PT, UE) und Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die Endpunkte Diarrhö (PT, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), Schüttelfrost (PT, UE), Pruritus (PT, UE) und Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich

zu Sunitinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

- **Dysphonie (PT, UE)**

Für den Endpunkt Dysphonie (PT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Aufgrund des großen Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

- **Dyspepsie (PT, UE) und Geschmacksstörung (PT, UE)**

Für die Endpunkte Dyspepsie (PT, UE) und Geschmacksstörung (PT, UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich für das IQWiG jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

- **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad \geq 3])**

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad \geq 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Aufgrund des großen Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Daraus ergibt sich für das IQWiG ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

- **Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE)**

Für den Endpunkt Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Darüber hinaus liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist für Frauen damit nicht belegt.

Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zum Schaden von Avelumab insgesamt zu.

Ergebnisse Fragestellung 2: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie Javelin Renal 101 als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse aller Endpunkte, für die verwertbare Daten

vorliegen, mit Ausnahme des Gesamtüberlebens, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zum Verzerrungspotenzial zu.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Darüber hinaus liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor:

- Gesamtpopulation: 21,2 (95 % Konfidenzintervall (CI) 14,7–26,3) vs. 11,0 Monate (95 % CI 7,8–16,5); Hazard Ratio (HR) 0,50 (95 % CI 0,31–0,81); $p = 0,005$
- Subgruppe Europa: 16,0 Monate (95 % CI 9,1; nicht erreicht) vs. 11,6 Monate (95 % CI 8,0–16,9); HR 0,69 (95 % CI 0,36–1,34); $p = 0,272$
- Subgruppe Nordamerika: 17,7 Monate (95 % CI 6,4; nicht erreicht) vs. 18,9 Monate (95 % CI 5,8–25,5)

Die Subgruppenanalyse nach diesem Merkmal wird vom IQWiG in der vorliegenden Datensituation jedoch als unsicher angesehen. Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der gesamten Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil und das Ausmaß des Zusatznutzens wird als nicht quantifizierbar eingestuft. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Morbidität

Symptomatik (FKSI-DRS)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über den FKSI-DRS, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, hat das IQWiG eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) ähnlich zu Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD liegt hierbei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich für das IQWiG nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie Javelin Renal 101 wurde kein Endpunkt erhoben, der geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu den Endpunkten Mortalität und Morbidität insgesamt zu.

Nebenwirkungen

SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UE

- Immunvermittelte UE und infusionsbedingte Reaktionen

Für die Endpunkte immunvermittelte UE und infusionsbedingte Reaktionen liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Aufgrund des großen Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

- Hypertonie (PT, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Hypothyreose (PT, UE)

Für die Endpunkte Hypertonie (PT, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Hypothyreose (PT, UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu

Sunitinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zum Schaden von Avelumab insgesamt zu.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse hat das IQWiG die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab + Axitinib im Vergleich zur ZVT wie folgt bewertet: (IQWiG-Dossierbewertung S. 9–11)

Fragestellung 1: Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil

Es gibt für diese Subgruppe keinen Anhalt für eine Überlebenszeitverlängerung. In der Gesamtschau zeigen sich für Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, teils in Subgruppen, mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit. Diese betreffen ausschließlich Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads. In der Gesamtabwägung werden die positiven und negativen Effekte als ausgewogen angesehen.

Die Daten zu immunvermittelten UE, die von besonderer Bedeutung für die Nutzenbewertung von Avelumab sind, sind nur eingeschränkt verwertbar, da die vom pU gewählte Operationalisierung nach Zeit bis zum Ereignis nur bedingt aussagekräftig ist. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass ein Nachteil, der sich bei Betrachtung der kumulativen Raten statt der vom pU gewählten Operationalisierung (medianer Zeit bis zum Ereignis) für Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib z. B. für schwere immunvermittelte UE zeigen könnte, die Gesamtabwägung infrage stellt. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

Zusammenfassend sieht das IQWiG für erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib gegenüber Sunitinib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.

Fragestellung 2: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Es gibt einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich für Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit, die Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrades betreffen. Diese werden insgesamt als ausgewogen angesehen.

Die Daten zu immunvermittelten UE, die von besonderer Bedeutung für die Nutzenbewertung von Avelumab sind, sind nicht verwertbar, da die vom pU gewählte

Operationalisierung nur bedingt Aussagekräftig ist. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass ein potenziell zu erwartender Nachteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib bei den immunvermittelten UE den positiven Effekt beim Gesamtüberleben (21,2 Monate vs. 11,0 Monate) infrage stellt. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

Zusammenfassend sieht das IQWiG für erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib gegenüber Sunitinib. Das Ausmaß des Zusatznutzens begründet das IQWiG wie folgt: Hinsichtlich des positiven Effekts für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zu beachten, dass die Effektschätzung in der für die Nutzenbewertung relevanten Subgruppe Europa näher am Nulleffekt liegt als diejenige der gesamten Teilpopulation. Deshalb kann ein Einfluss der Region auf die Effektschätzung nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.

Fazit

Fragestellung 1

Die AkdÄ sieht übereinstimmend mit dem IQWiG für erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil keinen Anhaltspunkt für einen **Zusatznutzen** von Avelumab + Axitinib gegenüber Sunitinib. Ein Zusatznutzen ist damit **nicht belegt**.

Fragestellung 2

Die AkdÄ sieht übereinstimmend mit dem IQWiG für erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil einen **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Avelumab + Axitinib gegenüber Sunitinib.

Abschließend weist die AkdÄ darauf hin, dass die vom G-BA vorgegebene ZVT und die für dieses Verfahren der Nutzenbewertung gewählte Stratifizierung der Risikogruppen nicht mehr den aktuellen Leitlinien entsprechen.

Literaturverzeichnis

1. Choueiri TK, Motzer RJ: Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 354-366.
2. Merck Europe B.V.: Fachinformation "Bavencio® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2019.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.0, 2015, AWMF-Registernummer: 043/017OL. Langversion 2.01, Stand: September 2015.
4. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al.: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v58-v68.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Konsultationsfassung: Diagnose, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OL-l-KF_Nierenzellkarzinom_2020-02.pdf (letzter Zugriff: 12. März 2020; Link verfügbar bis 5. April 2020). AWMF-Register-Nummer: 043/017-OL. Langversion 2.01, Stand: Februar 2020.
6. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al.: Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30: 706-720.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - kidney cancer: <https://www.nccn.org/patients/default.aspx> (letzter Zugriff: 10. März 2020). Version 4.2019, Stand: 25. April 2019.
8. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y et al.: European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol* 2019; 75: 799-810.
9. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1277-1290.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung): https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/content-loader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=6b976a392a1c74234a4127620b88ca41&fts_search_list.destHistoryId=07286&fts_search_list.selected=93956609d2eef477&state.filename=BAAnz%20AT%2002.10.2019%20B5 (letzter Zugriff: 10. März 2020). Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 2. Oktober 2019.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung): https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/content-loader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=9539bacbd6f4ba1c30831b7e8146c370&fts_search_list.destHistoryId=05614&fts_search_list.selected=39b4c195d2c184bb&state.filename=BAAnz%20AT%2030.10.2019%20B1 (letzter Zugriff: 13. März 2020). Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 30. Oktober 2019.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 767 Ipilimumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A19-12 - Version 1.0: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2932/2019-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ipilimumab_nAWG_D-440.pdf (letzter Zugriff: 12. März 2020). Köln, Stand: 13. Mai 2019.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 766 Nivolumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A19-12 - Version 1.0: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2938/2019-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-439.pdf (letzter Zugriff: 19. März 2020). Köln, Stand: 13. Mai 2019.
14. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al.: Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1103-1115.