

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Avelumab

Vom 16. März 2018

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels .....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avelumab (Bavencio®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens .....	3
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	11
2.4	Therapiekosten.....	11
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten</b> .....	<b>13</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>13</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Avelumab ist der

1. Oktober 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 27. September 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Avelumab zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-09), der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> 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

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avelumab (Bavencio®) gemäß Fachinformation

Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.

### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Nutzenbewertung von Avelumab liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (EMR100070-003, JAVELIN) und die supportive Studie Obs001 Part A und Part B vor.

Bei der Studie JAVELIN handelt es sich um eine noch laufende, einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie, in der Patienten mit histologisch bestätigtem Merkelzellkarzinom im metastasierten Stadium eingeschlossen werden. Die Studienteilnehmer müssen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einen ECOG-Performance Status von < 2 und eine geschätzte Lebenserwartung von mehr als 12 Wochen aufweisen. Avelumab wird in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen verabreicht.

---

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

Die Studie JAVELIN untergliedert sich in die Studienteile A und B. Im Studienteil A wird die Sicherheit und Wirksamkeit von Avelumab bei 88 Patienten mit einem Progress nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium untersucht. Die Nutzenbewertung für den Studienteil A erfolgt auf der Grundlage von Daten zum 18- (Datenschnitt: 24. März 2017) und 24-Monats-Follow-up (Datenschnitt: 26. September 2017). Letzterer wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingereicht.

Der noch laufende Studienteil B untersucht Avelumab bei Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium. Insgesamt ist der Einschluss von 112 Patienten geplant. Die Grundlage der Nutzenbewertung des Studienteils B bilden ebenfalls die Datenschnitte vom 24. März 2017 und 26. September 2017 mit Daten zu 39 bzw. 74 Patienten, die mit mindestens einer Dosis Avelumab behandelt wurden. Bezogen auf beide Datenschnitte betrug die mediane Beobachtungsdauer im Studienteil B 5,1 Monate bzw. 6,7 Monate. Der Datenschnitt vom 26. September 2017 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht.

In beiden Studienteilen der JAVELIN werden u.a. Endpunkte zum Tumoransprechen, das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Aufgrund des offen, nicht-vergleichenden Studiendesigns der JAVELIN-Studie liegt ein hohes Verzerrungspotential vor. Zusätzlich sind die zugrundeliegenden Daten für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium (Studienteil B), unter Berücksichtigung der kurzen Beobachtungsdauer, mit weiteren Unsicherheiten behaftet.

Angesichts des einarmigen Designs der Studie JAVELIN wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend ein naiver indirekter Vergleich anhand retrospektiver Daten der Beobachtungsstudie Obs001 Part A und Part B in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität vorgelegt.

Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung zog der pharmazeutische Unternehmer als historische Kontrolle Patientendaten aus dem US Oncology Network heran (Obs001 Part A). Als historische Kontrolle für Patienten mit einem Progress nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium wertete der pharmazeutische Unternehmer Daten des deutschsprachigen MCC-Registers aus (Obs001 Part B).

In einem Vergleich der Ergebnisse zum Tumoransprechen von Chemotherapie-vorbehandelten Patienten zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen dem deutschsprachigen und dem US-amerikanischen Register (Objektive Ansprechrate: 10,3 % versus 28,6 %). Diese weisen auf große Unsicherheiten hinsichtlich der Verwertbarkeit der historischen Kontrollen zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens hin.

Des Weiteren ist insbesondere die Vergleichbarkeit zwischen den Studienpopulationen in Bezug auf den Gesundheitszustand und die geschätzte Lebenserwartung nicht gegeben. Demnach weisen ca. 70 % der Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium (Studienteil B) der JAVELIN einen ECOG-Performance Status von 0 auf, wohingegen dies lediglich bei 22 % der Patienten des US-amerikanischen Registers der Fall war. Weiterhin liegen keine Informationen zum ECOG-Performance Status der Patienten aus dem deutschsprachigen MCC-Register vor. Aufgrund der Relevanz des Gesundheitszustands (und der damit einhergehenden Lebenserwartung) für das Gesamtüberleben, ist von einer Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben auszugehen.

Daneben fehlen weitere Informationen zu den Patientencharakteristika der historischen Kontrollen, um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und damit des Krankheitsverlaufs sicherzustellen. Hierzu zählen z.B. das Ausmaß der Metastasierung, die bisherige Krankheitsdauer, die Zeit seit der Diagnose des metastasierten Stadiums, das Vorhandensein tumorinfiltrierender Lymphozyten und vorangegangene Therapien.

Zusammenfassend stellen die vorgelegten Daten der historischen Kontrolle aufgrund der genannten Limitationen keine hinreichend geeignete Datengrundlage für einen naiven indirekten Vergleich dar. Darüber hinaus liegt das Ausmaß der beobachteten Effekte nicht in einer Größenordnung, mit der ausgeschlossen werden kann, dass die Effekte allein auf systematischer Verzerrung oder Zufallsbefunden beruhen, weshalb der G-BA die vorgelegten naiven indirekten Vergleiche als nicht geeignet für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avelumab erachtet.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Avelumab wie folgt bewertet:

- a) Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium  
nicht quantifizierbar
  
- b) Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium  
nicht quantifizierbar

Begründung:

- a) Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium

#### Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie JAVLIN als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Gabe von Avelumab und dem Tod jeglicher Ursache operationalisiert.

Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung war das mediane Gesamtüberleben mit Datenschnitt vom 26. September 2017 und einer medianen Beobachtungsdauer von 6,7 Monaten noch nicht erreicht. Zu diesem Zeitpunkt waren 78,4 % der Patienten noch nicht verstorben.

#### Morbidität

##### *Tumoransprechen*

Das Tumoransprechen wurde in der Studie JAVELIN unter anderem mittels der Endpunkte Bestätigtes Bestes Ansprechen und Objektive Ansprechrare erhoben.

Die Erfassung des Tumoransprechens erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien. Im Fall von Hautläsionen fand zusätzlich auch eine Erfassung mittels Farbfotografien unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes statt.

Die Erhebung der Krankheitsprogression auf Grundlage der RECIST-Kriterien erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden weder Angaben bezüglich der Charakteristika der zu Studienbeginn vorliegenden Hautläsionen (z.B. Lokalisation, Ausmaß der Läsion, Ulzerationsgrad bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) noch zu deren Veränderungen unter der Therapie mit Avelumab gemacht (z.B. Ausmaß der Läsion oder des Ulzerationsgrades). Wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse des Tumoransprechens fehlen damit.

Insgesamt werden die Endpunkte zum Tumoransprechen in der vorliegenden Bewertung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.

Eine Validierung des Tumoransprechens als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS wurde als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat, operationalisiert. Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien.

Mit Datenschnitt vom 26. September 2017 lag das mediane PFS für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung bei 4,2 Monaten (95%-Konfidenzintervall (KI): 2,9; 12,7).

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 bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Progression der Erkrankung" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

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.

### *Gesundheitszustand*

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der Gesundheitszustand wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.

In den Auswertungen zum Gesundheitszustand mit Datenschnitt vom 24. März 2017 bleibt die Definition der angegebenen Rücklaufquote auf Basis der erwarteten Fragebögen unklar. Es wird davon ausgegangen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich die unter Behandlung stehende Population betrachtet wurde. Offen bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, welche die maßgeblichen Erhebungswochen noch nicht erreicht hatten, die Studienmedikation abgebrochen haben oder verstorben waren. Die Auswertungen beruhen folglich nicht auf der ITT-Population.

Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zum Anteil der Patienten nachgereicht, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, welcher Mindestzeitraum der Datenerhebung notwendig war, um für die Analysen berücksichtigt zu werden. Auch fehlen Informationen dazu, wie fehlende Werte definiert wurden. Auf Basis der Unterlagen wird angenommen, dass die nachgereichten Responderanalysen nicht den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten repräsentieren.

Vielmehr ist anzunehmen, dass das zweimalige Ausfüllen des Fragebogens ohne relevante Verschlechterung ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterungen gewertet zu werden. Die Nichtbeantwortung des Fragebogens im weiteren Studienverlauf führte hierbei nicht zu einer Klassifikation als „fehlend“. Die nachgereichten Analysen zum EQ-5D VAS werden aus diesen Gründen als nicht verwertbar betrachtet.

Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der unzureichenden Validität der nachgereichten Responderanalysen als nicht verwertbar angesehen.

## Lebensqualität

### *FACT-M*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-M Fragebogens ermittelt. Dieser wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.

Die im Zusammenhang mit dem EQ-5D VAS genannten Einschränkungen hinsichtlich des fehlenden Bezugs zur ITT-Population als auch zu den Auswertungen zu Patienten, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten, treffen gleichermaßen auf den FACT-M zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Gesundheitszustand“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.

## Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 36,5 % der Patienten beobachtet, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten bei 37,8 % der Patienten auf. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ereigneten sich bei 18,9 % der Patienten. Als *UE von besonderem Interesse* wurden bei 17,6 % der Patienten immunvermittelte UE und bei 27,0 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen beobachtet.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegen für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

## b) Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium

### Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie JAVLIN als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Gabe von Avelumab und dem Tod jeglicher Ursache operationalisiert.

Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie lag das mediane Gesamtüberleben mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei 12,6 Monaten (95%-KI: 7,5; 17,1).

### Morbidität

#### *Tumoransprechen*

Das Tumoransprechen wurde in der Studie JAVELIN unter anderem mittels der Endpunkte Bestätigtes Bestes Ansprechen und Objektive Ansprechrare erhoben.

Die Erfassung des Tumoransprechens erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien. Im Fall von Hautläsionen fand zusätzlich auch eine Erfassung mittels Farbfotografien unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes statt.

Die Erhebung der Krankheitsprogression auf Grundlage der RECIST-Kriterien erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden weder Angaben bezüglich der Charakteristika der zu Studienbeginn vorliegenden Hautläsionen (z.B. Lokalisation, Ausmaß der Läsion, Ulzerationsgrad bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) noch zu deren Veränderungen unter der Therapie mit Avelumab gemacht (z.B. Ausmaß der Läsion oder des Ulzerationsgrades). Wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse des Tumoransprechens fehlen damit.

Insgesamt werden die Endpunkte zum Tumoransprechen in der vorliegenden Bewertung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.

Eine Validierung des Tumoransprechens als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS wurde als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat, operationalisiert. Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien.

Mit Datenschnitt vom 26. September 2017 lag das mediane PFS für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie bei 2,7 Monaten (95%-KI: 1,4; 6,9).

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 bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Progression der Erkrankung" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

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.



## *Gesundheitszustand*

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der Gesundheitszustand wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.

In den Auswertungen zum Gesundheitszustand mit Datenschnitt vom 24. März 2017 bleibt die Definition der angegebenen Rücklaufquote auf Basis der erwarteten Fragebögen unklar. Es wird davon ausgegangen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich die unter Behandlung stehende Population betrachtet wurde. Offen bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, welche die maßgeblichen Erhebungswochen noch nicht erreicht hatten, die Studienmedikation abgebrochen haben oder verstorben waren. Die Auswertungen beruhen folglich nicht auf der ITT-Population.

Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zum Anteil der Patienten nachgereicht, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, welcher Mindestzeitraum der Datenerhebung notwendig war, um für die Analysen berücksichtigt zu werden. Auch fehlen Informationen dazu, wie fehlende Werte definiert wurden. Auf Basis der Unterlagen wird angenommen, dass die nachgereichten Responderanalysen nicht den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten repräsentieren.

Vielmehr ist anzunehmen, dass das zweimalige Ausfüllen des Fragebogens ohne relevante Verschlechterung ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterungen gewertet zu werden. Die Nichtbeantwortung des Fragebogens im weiteren Studienverlauf führte hierbei nicht zu einer Klassifikation als „fehlend“. Die nachgereichten Analysen zum EQ-5D VAS werden aus diesen Gründen als nicht verwertbar betrachtet.

Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der unzureichenden Validität der nachgereichten Responderanalysen als nicht verwertbar angesehen.

## Lebensqualität

### *FACT-M*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-M Fragebogens ermittelt. Dieser wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.

Die im Zusammenhang mit dem EQ-5D VAS genannten Einschränkungen hinsichtlich des fehlenden Bezugs zur ITT-Population als auch zu den Auswertungen zu Patienten, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten, treffen gleichermaßen auf den FACT-M zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Gesundheitszustand“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.

### *Semistrukturierte Patienteninterviews*

Der pharmazeutische Unternehmer stellte für die Subpopulation der Chemotherapievorbehandelten Patienten ergänzend die Ergebnisse semistrukturierter Patienteninterviews dar. In diesen mussten die Patienten Fragen zur Erkrankung (Symptome, Einfluss auf das tägliche Leben) und zu den empfundenen Behandlungseffekten beantworten. Die Teilnehmerquote lag unter 25 %. Insgesamt werden die Daten als nicht verwertbar angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen von Avelumab für die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzuleiten.

## Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 51,1 % der Patienten beobachtet, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten bei 71,6 % Patienten auf. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ereigneten sich bei 9,1 % der Patienten. Als UE von besonderem Interesse wurden bei 19,3 % der Patienten immunvermittelte UE und bei 21,6 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen beobachtet.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegen für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

### 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).

Dem Beschluss werden die Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die im Beschluss genannten Spannen berücksichtigen die Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Hierbei sind die minimalen Werte und die maximalen Werte mit Unsicherheiten behaftet.

Unsicherheiten liegen aufgrund der für die Bestimmung der Untergrenze und Obergrenze herangezogenen Metastasierungsraten vor. Diese führen zu einer Unterschätzung der Untergrenze und zu Unsicherheiten hinsichtlich der Obergrenze. Weitere Unsicherheiten ergeben sich unter anderem hinsichtlich der Aktualität und Übertragbarkeit der zugrunde gelegten Überlebensraten von Patienten mit Merkelzellkarzinom und dem Anteil der Patienten, die im Krankheitsverlauf Fernmetastasen entwickeln.

## 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: 22. Februar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004338/WC500236647.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004338/WC500236647.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avelumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Merkelzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Informationsmaterial sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen. Das Informationsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Avelumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

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-Taxe (Stand: 15. Februar 2018).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

Da sich sowohl die Behandlungsdauer als auch der Verbrauch von Avelumab in den jeweiligen Teilpopulationen a) und b) nicht unterscheiden, wird in den entsprechenden Tabellen aus Gründen der Übersichtlichkeit keine Unterteilung in die Teilpopulationen vorgenommen.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Avelumab	1 x alle 2 Wochen	26	1	26

### Verbrauch:

Die Dosierung von Bavencio erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts (KG) in mg pro kg KG. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des KG wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg)<sup>2</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Avelumab	10 mg/kg KG	763 mg	4 x 200 mg	26	104 DFL mit 200 mg

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Avelumab	1 165,88 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	1 100,17 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 63,94 € <sup>4</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018

#### 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 entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten 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.

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 5.11.2014. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. [Zugriff: 23.11.2017]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile)

<sup>3</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>4</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. 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 sowie 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**

Am 27. September 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Avelumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Februar 2018 statt.

Der G-BA hat eine ergänzende Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten durchgeführt und ein diesbezügliches Amendment zur Dossierbewertung am 9. Februar 2018 fertiggestellt.

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 6. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	30. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Februar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung, ergänzende Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Februar 2018 27. Februar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken