

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V

## **hier: Wirkstoff Avelumab (D-504)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. April 2020  
von 14:57 Uhr bis 15:40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Laue  
Frau Storck

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

Herr Dr. Mundel  
Frau Dr. Osowski  
Herr Schlichting  
Frau Dr. Steinbach-Büchert

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Dr. Sahakyan  
Frau Dr. Wiczorek

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

Herr Dr. Bernhardt  
Frau Kauffmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Fecker  
Frau Dr. Thomas-ten Haaf

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer  
Herr Dr. Spehn

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:57 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, heute virtuell, Stellungnahmeverfahren Avelumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Basis der heutigen mündlichen Anhörung, die virtuell stattfindet, ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen Pfizer Pharma GmbH und Merck Serono GmbH als Hersteller, dann die DGHO, DGU, die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, MSD Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Eisai GmbH, Roche Pharma AG und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt die Anwesenheit kontrollieren. Es müssten da sein für den pharmazeutischen Unternehmer, Merck Serono GmbH, Herr Dr. Mundel, Frau Dr. Osowski, Herr Schlichting und Frau Dr. Steinbach-Büchert, ja, für Pfizer Herr Dr. Bernhardt und Frau Kauffmann, jawohl, für die AkdÄ wieder Herr Prof. Mühlbauer und Herr Dr. Spehn, beide noch da, für die DGHO und für die Deutsche Gesellschaft für Urologie wieder Herr Prof. Wörmann und Herr Prof. Dr. Grimm. Dann müssten Frau Laue und Frau Storck für Bristol-Myers da sein, ja, Frau Dr. Sahakyan und Frau Dr. Wieczorek für MSD, Herr Fecker und Frau Dr. Thomas-ten Haaf für Roche und Herr Dr. Werner für den vfa. – Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Gelegenheit geben, einleitend zur Dossierbewertung des IQWiG und zu den aus seiner Sicht wesentlichen Fragen Stellung zu nehmen. Wir führen wieder ein Wortprotokoll, nur damit das auch entsprechend vermerkt ist. Deshalb nennen Sie bitte Ihren Namen, wenn Sie das Wort ergreifen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Dr. Osowski.

**Frau Dr. Osowski (Merck Serono):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses. Mein Name ist Ulrike Osowski, ich bin Ärztin und als HTA im Bereich Market Access verantwortlich für alle Fragen rund um die Nutzenbewertung. Aufgrund der besonderen Situation heute stellt sich das Team, das mit mir an dieser Anhörung teilnimmt, selbst vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

**Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck Serono):** Ich habe mit meinem Team zusammen das Dossier geschrieben und verantworte heute die Fragen bezüglich des Dossiers.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Herr Dr. Mundel (Merck Serono):** Guten Tag zusammen! Mein Name ist Thomas Mundel, ich bin Arzt und leite bei Merck in der Medizin die Einführung neuer Substanzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke.

**Herr Schlichting (Merck Serono):** Mein Name ist Michael Schlichting, ich bin Statistiker und arbeite bei Merck als biostatistischer HTA-Lead. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jawohl, danke schön. – Dann bitte zur Einführung.

**Frau Dr. Osowski (Merck Serono):** Heute geht es um den von Merck und Pfizer gemeinsam entwickelten Wirkstoff Avelumab. Avelumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen PD-L1 und gehört zu den Immuncheckpointinhibitoren. Für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom stellt Avelumab seit 2017 die einzige zugelassene Therapieoption dar. Seit Oktober 2019 ist Avelumab außerdem in der Indikation des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen. Grundlage der heutigen Nutzenbewertung ist unsere Zulassungsstudie, in der die Wirkung von Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber der bisherigen Standardtherapie Sunitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nie-

renzellkarzinom nachgewiesen wurde. Dabei ist besonders wichtig, dass Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil von einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um zehn Monate profitieren. Dies entspricht einem erheblichen Zusatznutzen in dieser Patientengruppe.

Patienten mit einem günstigen oder intermediären Risikoprofil profitieren von den hohen Ansprechraten, der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Verlängerung des Gesamtüberlebens. Dieser Zusatznutzen ist noch nicht quantifizierbar. Das Nierenzellkarzinom ist eine der häufigen Krebserkrankungen in Deutschland. Der Verlauf ist lange Zeit symptomlos. Bis typische Symptome wie Blut im Urin auftreten, ist die Erkrankung meist schon weit fortgeschritten. Bei jedem siebten Patienten hat der Tumor bei Erstdiagnose bereits gestreut. Es liegen Fernmetastasen vor, sodass in der Regel nur noch eine palliative Therapie möglich ist. Hier wirkt Avelumab lebensverlängernd. Patienten werden einem prognostisch günstigen, intermediären oder ungünstigen Risikoprofil zugeordnet. Während Patienten mit einem günstigen oder intermediären Risikoprofil eine mediane Überlebensdauer von über 44 bzw. 22 Monaten haben, beträgt diese bei Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil weniger als acht Monate.

Nun zur ersten Teilpopulation, den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil: Sie haben einen erheblichen Zusatznutzen von einer Therapie mit Avelumab. Ein Drittel der Patienten mit Nierenzellkarzinom weisen ein ungünstiges Risikoprofil auf. Bei diesen Patienten halbiert Avelumab die Wahrscheinlichkeit, zu versterben. Konkret: Die Überlebenszeit der Patienten ist nahezu verdoppelt von elf Monaten unter Sunitinib auf mehr als 21 Monate unter Avelumab; insgesamt also ein erheblicher Vorteil.

Die Lebensqualität verbessert sich bei diesen Patienten nicht nur statistisch signifikant, sondern auch in klinisch relevantem Ausmaß. Die Patienten berichten, dass sie sich von den Nebenwirkungen der Avelumab-Therapie signifikant weniger beeinträchtigt fühlen. Die tumorbedingten Symptome und der allgemeine Gesundheitszustand verbessern sich bei mit Avelumab in Kombination mit Axitinib behandelten Patienten im Vergleich zu einer Monotherapie mit einem Thyrosinkinaseinhibitor. Dabei zeigte sich bei diesen schwerkranken Patienten ein gegenüber der Monotherapie besseres Verträglichkeitsprofil. Insgesamt überwiegen für diese Patienten die Vorteile der Therapie mit Avelumab deutlich.

Das IQWiG hat die signifikanten Ergebnisse der Studie gewürdigt und schlägt vor, den vorhandenen Zusatznutzen auf Basis der gesamten Teilpopulationen der Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil abzuleiten. Aufgrund eines singulären Signals bei dem Kriterium Region wurde der Zusatznutzen als nicht quantifizierbar bezeichnet. Allerdings tritt diese Effektmodifikation bei keinem weiteren Wirksamkeitsendpunkt in den beiden Teilpopulationen auf. Zum anderen gab es aus externen Studien keinen Anhaltspunkt für eine Wechselwirkung zwischen Behandlung und Region.

Daher sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil gegenüber der Standardtherapie. Diese Einschätzung stützen auch die Analysen der beobachteten unerwünschten Ereignisse. Diese sind konsistent zu den bereits bekannten Nebenwirkungen der Wirkstoffklasse der Checkpointinhibitoren. Anhaltspunkte liegen vor, dass bei Patienten unter Avelumab weniger häufig immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten. Die Patienten müssen seltener mit hochdosierten Kortikosteroiden behandelt werden als unter anderen Checkpointinhibitoren. Das Risiko der Patienten, eine Therapie mit Avelumab und Axitinib abzubrechen, war im Vergleich zu Patienten mit einer Monotherapie mit Sunitinib nahezu halbiert. Basierend auf der Halbierung des Mortalitätsrisikos, der Verbesserung der Lebensqualität und dem ausgewogenen Nebenwirkungsprofil sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen in der Teilpopulation der Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil.

In der zweiten Teilpopulation, den Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil, ist der Zusatznutzen noch nicht quantifizierbar. Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil profitieren von einer signifikanten und patientenrelevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um mehr als vier Monate bei gleichbleibender Lebensqualität. Doppelt so viele Patienten sprachen auf die Therapie mit Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu einer Monotherapie mit Sunitinib an. Das Risiko, zu versterben, wurde bei diesen Patienten durch Avelumab um 13 % reduziert. Bei der Bewertung des Gesamtüberlebens sind bei diesen Patienten die Folgetherapien zu berücksichtigen. Jeder dritte mit Avelumab behandelte Patient erhielt eine zielgerichtete Folgetherapie; im Sunitinib-Kontrollarm war es sogar jeder zweite Patient. Sieben von zehn dieser Patienten erhielten Nivolumab als Folgetherapie. Für dieses Ungleichgewicht der Folgetherapien haben wir mittels eines anerkannten Analyseverfahrens adjustiert, um den originären Effekt von Avelumab zu bewerten. Dabei ergibt sich auch für Patienten mit einem günstigen oder intermediären Risikoprofil eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 35 % für Avelumab und Axitinib.

Zusammenfassend möchte ich festhalten: Die Therapie mit Avelumab zeigt bei Patienten mit einem guten bzw. intermediären Risikoprofil bereits einen Zusatznutzen gegenüber der Standardtherapie Sunitinib, basierend auf den Ansprechraten und dem progressionsfreien Überleben. Bezüglich des Gesamtüberlebens ist der Zusatznutzen aktuell noch nicht quantifizierbar. Für Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil lässt sich dieser Zusatznutzen aufgrund einer Verdopplung der Überlebenszeit bereits als erheblich quantifizieren. – Vielen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Osowski, für diese Einführung. – Wer von den 42 Teilnehmern möchte mit den Fragen beginnen? – Herr Hastedt, bitte und dann Herr Völgyi.

**Herr Hastedt:** Ich habe die erste Frage an die Kliniker. Über die auffällig geringe Rate an geeigneten Folgetherapien wurde schon in der vorherigen Anhörung gesprochen. Hier stellt sich mir aber noch eine weitergehende Frage, und zwar: Könnte die festgestellte Effektmodifikation beim Gesamtüberleben anhand der Region mit dem je nach Region unterschiedlichen Einsatz und der unterschiedlichen Verfügbarkeit der empfohlenen Wirkstoffe für die Folgetherapien im Kontrollarm zusammenhängen? Im Anschluss habe ich die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Haben Sie das einmal untersucht? Gibt es Daten dazu, wie oft die für die Zweitlinie empfohlenen Wirkstoffe Nivolumab und Cabozantinib in welchen Regionen gegeben wurden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die AkdÄ hat als Erstes gewinkt. Dann können sich Herr Wörmann und Herr Grimm noch ein wenig entspannen. – Herr Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** An dieser Stelle hat die AkdÄ tatsächlich ein deutlich anderes Bild von der Datenlage als vom pharmazeutischen Unternehmer beschrieben. Wir sehen für die Fragestellung eins, also die Patienten mit günstigem oder intermediärem Risiko, tatsächlich keinen Überlebensvorteil, und wir finden auch, dass sozusagen die Annahmen der Übertragbarkeit der Patienten aus den schwereren Verlaufsformen und ..... (akustisch unverständlich) Risiko nicht notwendigerweise gerechtfertigt sind. Wir sehen auch, dass es die Gesamtschau der positiven und negativen Effekte zum gegenwärtigen Zeitpunkt für diese Patientengruppe nicht erlaubt, überhaupt einen Zusatznutzen zu definieren.

Für die Fragestellung zwei, die Patienten mit ungünstigem Risiko, sieht die AkdÄ selbstverständlich auch den Vorteil im Overall Survival, aber wie in der ersten Frage bereits angemerkt, sind wir durch die erheblichen Unterschiede etwas verunsichert, wenn man die verschiedenen Regionen ansieht: insbesondere Nordamerika ohne Effekt, Europa mit geringem Effekt. Dementsprechend halten wir an

dieser Stelle eine Zusatznutzenzuerkennung durchaus für vertretbar, aber allenfalls im Bereich der Nichtquantifizierbarkeit. Ich übergebe gerne für einige Zahlenuntermalungen an Herrn Spehn.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Dr. Spehn.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Es sind wenige Zahlen. USA: die Hazard Ratio fürs Überleben 0,9, in Europa 0,69, in Asien 0,45 und im Rest of the World, das sind dann Südamerika, Australien 0,15. Von daher die Frage, die Herr Dr. Marx hatte: Kann es sein, dass die Folgetherapie in Asien und dem Rest of the World weniger konsequent erfolgt ist mit dem Effekt einer Verzerrung des Gesamtüberlebens? Die Zahlen könnten doch vielleicht beim pU vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Spehn. Das, was Herr Marx gesagt hat, war in der vorherigen Anhörung; für die, die jetzt gewechselt haben. – Vielleicht noch Herr Wörmann oder Herr Prof. Grimm zu den unterschiedlichen Versorgungskontexten. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kann ich anfangen. – Die Daten sind so, wie sie sind. Es gibt einen Überlebensvorteil für die Patienten in der ungünstigen Prognosegruppe, und die Diskussion von eben geht letztlich über eine relativ kleine Gruppe von Patienten, die insgesamt 143 Patienten umfasst. Das heißt, wir reden in den jeweiligen Armen über 70 Patienten, und die werden in drei Untergruppen aufgeteilt. Das kann man machen, ist etwas problematisch, es wird wirklich sehr kleinteilig, und das Risiko ist relativ hoch, dass wir über zufällige Effekte reden. Ich sehe auch die Probleme der Folgetherapien. Man sollte kritischerweise dazu sagen, was Herr Grimm schon in der letzten Anhörung gesagt hat. Wir sind nicht ganz sicher, wie die Verteilung ist. In Ländern, in denen man für Nivolumab selbst zahlen muss, ist der Einsatz möglicherweise anders als in unseren Breiten. Der Unterschied, den das IQWiG ausgerechnet hat, bezog sich insgesamt auf 18 Patienten, die diese Effektmodifikation ausmachten. Das ist eine kleine Zahl, um darauf eine endgültige Festlegung zu gründen.

Deshalb waren wir etwas vorsichtig bezüglich dieser Effektmodifikation. Wir halten anders als in der eben geäußerten Einschätzung schon eine Remission und auch ein progressionsfreies Überleben für einen Gewinn für den Patienten, gerade bei Patienten mit zum Teil sehr fortgeschrittener Tumorerkrankung. Das heißt, wir sehen auch, dass gegenüber Sunitinib diese Kombination – Avelumab und Axitinib – einen Vorteil bringt, allerdings einen geringeren Vorteil als die vorhin diskutierte Kombination von Axitinib und Pembrolizumab, sodass wir es bei den Risikopatienten nachordnen würden, aber einen Gewinn, einen Zusatznutzen bei Patienten mit ungünstigem Risiko sehen würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Grimm, Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich denke, die Kombination, die wir hier sehen, ist relativ ähnlich zu dem, was wir in der vorherigen Anhörung besprochen haben. Die Substanzen sind sehr ähnlich. Diese Studie ist etwas später gelaufen, deshalb haben wir hier etwas stärker – und das geben auch die Zahlen zu den Folgetherapien her – den Vergleich Kombinationstherapie gegen Sequenztherapie. Hier sind mehr Folgetherapien gegeben worden. Da sehen Sie natürlich am ehesten den Effekt, den ich vorhin beschrieben habe: Sie verlieren Patienten, die keine Folgetherapie mehr bekommen können. Das sehen Sie am stärksten in der Gruppe mit ungünstigstem Risiko. Von daher ist das Ergebnis, dass es da einen Zusatznutzen gibt, und bei den anderen beiden Gruppen mag es noch irgendwann in einem späteren Datenschnitt einen geben oder nicht. Den sieht man einfach in dieser Gruppe am stärksten; da kommt das heraus. Ich glaube, es ist weit hergeholt, bei 18 Patienten zu sagen, den gibt es nicht. Die Substanzen sind sehr ähnlich zu dem, was wir vorher besprochen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Grimm. – Herr Hastedt, hat das Ihre Frage beantwortet? – Herr Mühlbauer, Sie haben sich noch mal gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ja, gerne. – Ich stimme den klinischen Kollegen zu, aber ich weise noch einmal darauf hin, dass wir nicht infrage stellen, dass es tatsächlich einen Vorteil beim OS, beim Overall Survival, gibt. Wir sagen nur, dass die Effektstärke hinterfragt werden muss und dementsprechend sagen wir als AkdÄ: Es ist allenfalls nicht quantifizierbar. Ich weise darauf hin, auch wenn es kleine Patientenpopulationen sein mögen, auf die sich das am Ende bezieht: Der einzige statistisch signifikante Interaktionstest waren die geografischen Regionen als Unterschiede, und ich finde, das rechtfertigt tatsächlich dazu, das Ausmaß des Zusatznutzens entsprechend zu reduzieren. Wir denken, es sind weitere Auswertungen, weitere Daten nötig, bis man tatsächlich mehr als „nicht quantifizierbar“ konstatieren kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Hastedt, jetzt noch mal die Frage an Sie: War das okay für Sie?

**Herr Hastedt:** Ja, vonseiten der Kliniker schon, vielen Dank. – Ich hatte mich auch an den pharmazeutischen Unternehmer gewandt und wollte wissen, ob er auch diese Fragestellung untersucht hat, ob es Daten dazu gibt, dass die empfohlenen Zweitlinientherapien in allen Regionen gleichermaßen eingesetzt wurden oder ob es da wesentliche Unterschiede gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt hat sich Frau Dr. Steinbach-Büchert für den pharmazeutischen Unternehmer gemeldet.

**Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck Serono):** Bezüglich Ihrer Nachfolgetherapien: Wir haben uns das Ganze angeschaut. Wir sehen auch in den einzelnen kleinen Gruppen, wobei wir ebenfalls sagen müssen, dass das sehr kleine Populationen sind – wir schauen uns hier Subgruppen aus einer Teilpopulation an –, dass die Nachfolgetherapien überall einheitlich gleich waren. Viele haben auch Nivolumab bekommen, wenn sie vorher Sunitinib erhalten haben oder Cabozantinib, wenn sie vorher Avelumab in Kombination mit Axitinib erhalten haben. Das ist das eine. Das andere ist: Wir sehen in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstiger Prognose bereits mehr als 50 % der Ereignisse. Das heißt, wir haben hier schon eine sehr aussagekräftige Ereignisrate vorliegen. Da sehen wir für die gesamte Teilpopulation eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 50 %. Dann haben wir uns auch noch Westeuropa angeschaut. Auch dort sehen wir eine Reduktion, ein Hazard Ratio von 0,58, was in der gleichen Größenordnung ähnlich ist wie das zu der gesamten Teilpopulation von 0,50. Das heißt, wir haben schon sehr aussagekräftige Daten, die zeigen, dass ein erheblicher Zusatznutzen für diese Patienten vorliegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Steinbach-Büchert. – Herr Hastedt, okay?

**Herr Hastedt:** Ja, okay. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich jetzt Herrn Vervölgyi und dann Frau Wenzel-Seifert.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe auch noch eine Nachfrage zu diesem Themenkomplex. In der Tat ist es so, dass wir den Zusatznutzen nicht infrage gestellt, sondern nur diese Effektmodifikation gesehen haben und dass das, wie Herr Mühlbauer ausgeführt hat, dazu geführt hat, dass eine Restunsicherheit bleibt, was die Quantifizierung des Zusatznutzens angeht. Ich habe eine Frage an den Hersteller. Sie haben mit der Stellungnahme mehrere andere Subgruppenanalysen zur Region vorgelegt, wo sich jeweils keine signifikante Interaktion zeigte. Mir ist die Auswahl nicht ganz klar. Einerseits haben Sie andere Tests verwendet, zum Beispiel den Q-Test, wo es mich nicht wundert, dass der nicht signifikant ist, weil er deutlich weniger Power hat. Andererseits haben Sie unterschiedliche Zuschnitte der Regionen gewählt. Jetzt habe ich noch eine Frage, warum Sie zum Beispiel nicht den Likelihood Ratio Test genommen haben, der eigentlich in der Studie für die Interaktion präspezifiziert war, zu-

mindest ist das dem SAP so zu entnehmen. Kurz gesagt: Mir ist nicht ganz klar, ob das, was Sie nachgeliefert haben, das auflöst, was das Problem ist oder was die Unsicherheit beschreibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Steinbach-Büchert.

**Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck Serono):** Sie haben nach Westeuropa oder nach Europa gefragt. Deshalb haben wir uns Westeuropa als Region noch einmal speziell angeschaut. Wir haben uns den Q-Test angeschaut, weil das auch häufig als Test verwendet wird, den Sie verwenden. Ansonsten war es so, dass in dem SAP vorselektiert war, dass die Subgruppenanalysen immer nicht stratifiziert gemacht werden. Das haben wir auch so durchgeführt. Wir haben dann aber gesehen, dass, wenn man sich fragt, ob hinter „Region“ vielleicht etwas anderes steckt, zum Beispiel der ECOG-Status – – Wenn wir nach dem stratifiziert haben, dann sehen wir diese singuläre Effektmodifikation, die Sie in der Region beschreiben, nicht mehr, dass wir aus mehreren Analysen, die wir sozusagen als zusätzlich dargestellt und eingereicht haben, wie gesagt, diese Effektmodifikation nicht mehr sehen. Wir sehen sie auch nicht in weiteren Effektivitätsparametern. Wir sehen sie auch nicht in der Patientenpopulation mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil, und wir sehen auch in anderen externen Studien nicht, dass eine Interaktion zwischen der Region und dem Gesamtüberleben besteht. Deshalb sagen wir: Der Zusatznutzen ist basierend auf der gesamten Teilpopulation nach wie vor quantifizierbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Steinbach-Büchert. – Herr Vervölgyi, ist das okay?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das ist okay soweit, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Genau zu demselben Komplex wollte ich auch etwas sagen. Es geht in die Richtung dessen, was gerade gesagt worden ist; das war auch meine Frage. Von Ihnen ist tatsächlich eine Adjustierung vorgenommen worden, nämlich nach diesem ECOG-Status, und damit hat sich dann die Effektmodifikation nicht mehr nachweisen lassen. Das sind relativ kleine Gruppen, daher noch mal die Frage an die Kliniker: Wir haben sehr ausführlich darüber diskutiert, ob die Nachfolge-therapien die Ursache dieses regionalen Effekts sein könnten, weil regional unterschiedlich behandelt wird. Könnten Sie sich auch vorstellen, dass der ECOG-Status hier eine Rolle spielt und uns angesichts der kleineren Gruppen statistisch zu einer Effektmodifikation geführt hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte von den Klinikern antworten? – Es bewegt sich keiner. Herr Mühlbauer, dann Herr Spehn, denn Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich habe mich für Herrn Spehn gemeldet, weil seine rechte Hand aus dem Bildrand hängt und nicht zu sehen ist. Gemeldet hat sich Herr Spehn.

(Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Seine rechte Hand hängt aus dem Bildrand. Wir hoffen, dass die rechte Hand aber noch funktionsfähig ist. – Herr Spehn, bitte.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Wir gehen eigentlich davon aus, dass der ECOG regelrecht verteilt ist, dass er über die verschiedenen Regionen keine groben Abweichungen hat. Wenn der ECOG in einem Land gleich verteilt ist, dann ist das eine eigene Variable. Uns geht eigentlich nicht ein, warum der ECOG einen regionalen Unterschied aufheben soll. Das ist uns nicht geläufig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich verstehe den Hintergrund der Frage auch, dass sich alle so sehr an dieser Subgruppen- oder Effektmodifikation aufhängen. Ich bleibe bei der Grundeinschätzung: Es sind so kleine Zahlen, dass mir weitere Erklärungen als sehr spekulativ vorkommen. Insofern würde ich eigentlich nicht in weitere Subgruppenanalysen hineingehen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Grimm, genauso? – Okay, Herr Schlichting, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Schlichting (Merck Serono):** Wir haben uns das natürlich genau angeschaut. Im Prinzip unterscheiden sich die Patientenpopulationen der europäischen Zentren nicht von dem Rest der Welt. Wir haben vorwiegend Kaukasier. Das Verhältnis der Geschlechter ist gleich. Dennoch muss man insbesondere in Subgruppen von Teilpopulationen damit rechnen, dass trotz stratifizierter Randomisierung der Behandlungsgruppen diese nicht mehr ausbalanciert sind. Es war tatsächlich so: In dem Rest of World haben wir im Vergleich zu Europa mehr ECOG-1-Patienten im Sunitinib-Arm gesehen, da haben wir weniger gesehen. Die singulären Subgruppeneffekte werden in einer Teilpopulation immer deutlicher überlagert. Wie gesagt, mittels einer um den Faktor ECOG-Performance-Status stratifizierten Analyse war dieser Effekt nicht mehr da. In der Gesamtheit kann man sagen, von den vielen Tests, die wir gemacht haben, war das ein Befund und aus unserer Sicht zufällig, dass da etwas angeschlagen ist. Deshalb sehen wir den Zusatznutzen in dieser Population dennoch als erheblich an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schlichting. – Frau Wenzel. – Hat sich erledigt?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja, ich habe nur vergessen, die Hand herunterzunehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. – Der oder die Nächste, bitte. – Herr Hastedt und dann ist aber schon wieder Frau Wenzel-Seifert da.

**Herr Hastedt:** Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Nebenwirkungen. Ich habe das immer noch nicht verstanden: Warum wurde hier für die Nebenwirkungen eine Nachbeobachtung von 90 Tagen geplant und dann für den G-BA aber nur eine Auswertung mit maximal 30 Tagen Nachbeobachtung vorgelegt? Können Sie dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Steinbach-Büchert, bitte schön.

**Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck Serono):** Wir haben im Dossier genau wie im klinischen Studienreport die Treatment-emergent-AEs dargestellt. Das sind unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosierung bzw. bis zum Beginn einer Folgetherapie erhoben wurden. Das liegt daran, dass wir in dieser Studie sehr viele Nachfolgetherapien haben. Wenn wir die Beobachtungsdauer für die unerwünschten Ereignisse jetzt noch länger machen und sogar so lange machen, dass die Nachfolgetherapie inkludiert ist, dann erfassen wir automatisch auch die Nebenwirkungen der Nachfolgetherapien. Aus diesem Grund haben wir die Treatment-emergent-AEs dargestellt, die Sie im Dossier sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hastedt.

**Herr Hastedt:** Ja, okay, aber dass es viele Folgetherapien geben würde, wussten Sie auch schon in der Studienplanung. Geplant war die Nachbeobachtung über 90 Tage. Das habe ich doch richtig verstanden, oder?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Steinbach-Büchert.

**Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck Serono):** Ja, die unerwünschten Ereignisse sind bis zu 90 Tage erhoben worden. Wir haben im Dossier Time-to-Event-Analysen, also Ereigniszeitanalysen darge-

stellt. Da werden sozusagen alle unerwünschten Ereignisse erhoben, die zum ersten Mal auftreten. Insofern haben wir in unserem Dossier alle unerwünschten Ereignisse, die aufgetreten und erfasst sind, dargestellt. Wir sehen im Vergleich zu Sunitinib, dass wir mindestens genauso gut sind wie Sunitinib oder in der Patientenpopulation der Patienten mit dem günstigen und intermediären Risikoprofil sogar signifikant weniger schwere unerwünschte Ereignisse haben als Sunitinib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hastedt noch mal.

**Herr Hastedt:** Ja. Aus dem, was Sie sagen, ist mir noch nicht ganz klar geworden, warum Sie initial die Nachbeobachtung über 90 Tage geplant und am Ende aber nur 30 Tage berichtet haben. Ich meine, dass es Folgetherapien gibt, wie gesagt, wussten Sie bei der Planung damals auch schon.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich habe diese Studie nicht konzipiert, aber üblicherweise werden bei diesen Antikörpern fünf Halbwertszeiten bei diesen Checkpointinhibitoren die Nebenwirkungen noch gemessen. Ich denke, das dürfte auch bei Avelumab in der Größenordnung liegen, und das ist der Grund, warum das so im Protokoll festgelegt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hastedt.

**Herr Hastedt:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Noch als kleine Anmerkung zum letzten Punkt: Trotzdem sollten natürlich auch die erhobenen UEs in die Auswertung eingehen. Das entbindet ihn nicht. Aber das stelle ich nicht in Frage. Ich habe noch eine andere Frage an den Hersteller, und die bezieht sich auf die Auswertung zum FKSI-DRS und zum EQ-5D. Geplant war in der Studie, diese Endpunkte so zu erheben, dass sie bis zur Progression erhoben werden und Patienten, die vorher ihre Therapie abbrechen, auch noch bis zum Auftreten einer Progression nachbeobachtet werden. Das hat dazu geführt, dass der Unterschied an Patienten, die nicht in die Auswertung eingegangen sind, sehr groß war, dass es teilweise dazu geführt hat, dass die Daten nicht mehr verwertbar waren.

Jetzt haben Sie in der Stellungnahme Daten nachgereicht, in die auch Ereignisse nach Therapieabbruch eingingen. Dazu habe ich eine Frage. Eigentlich müssten die schon in der ursprünglichen Analyse gewesen sein, wenn sie tatsächlich alle bis zum Progress erhoben worden sind, also auch nach Therapieabbruch vor Progress bis zum Progress. Die Daten müssten trotzdem drin gewesen sein. Was unterscheidet diese alte Analyse, also die Analyse aus dem Dossier, von der Analyse, die Sie jetzt nachgeliefert haben? Welche Patienten kommen dazu? Sind das Patienten, die vor Progression ihre Therapie abgebrochen haben und dann ihr Ereignis oder ihren ersten Messzeitpunkt haben? Aber die hätten, wie gesagt, auch schon vorher drin sein müssen. Das ist mir nicht ganz klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Schlichting, Frau Steinbach-Büchert und Frau Osowski, Sie waren eben auch schon auf der Liste. Dann nehme ich Sie drei hintereinander. – Womit fangen wir an? Herr Schlichting.

**Herr Schlichting (Merck Serono):** Ja, das ist richtig. Bisher wurden in dem initialen Dossier die Messzeitpunkte bis zum Therapieabbruch berücksichtigt, um in den Behandlungseffekten Avelumab auf die Lebensqualität bewerten zu können. Wir haben die Ergebnisse nachgereicht, indem wir die Ergebnisse nach dem Progress mit berücksichtigt haben. Es sind insbesondere im Sunitinib-Arm noch ein paar Patienten dazugekommen, in dem die Patienten die Therapie sehr schnell beendet haben. Deshalb kamen noch ein paar Patienten dazu.

Mit der neuen Analyse haben wir jetzt die Situation, dass die fehlenden Werte essenziell reduziert wurden. Wir haben jetzt Fallzahlen, und der Unterschied der Fallzahlen ist, der fehlenden Werte ist jetzt weniger als 10 Prozentpunkte, sodass man die bezüglich der Nutzenbewertung auch berücksichtigen kann. Interessanterweise sehen wir keinen großen Unterschied zu den bisherigen Ergebnissen. Wir sehen einen signifikanten Vorteil in der Überlegenheit von Avelumab gegenüber Sunitinib, und das ist eigentlich ein ganz gutes Zeichen für die Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Steinbach-Büchert und dann Frau Osowski.

**Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck Serono):** Herr Schlichting hat schon alles berichtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. – Frau Osowski. Sie waren, glaube ich, schon beim letzten Themenkomplex mit der Wortmeldung dran gewesen.

**Frau Dr. Osowski (Merck Serono):** Das hatte sich erledigt. Herr Schlichting und Frau Steinbach-Büchert haben alles gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, wunderbar. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. Um das noch einmal zusammenzufassen: Sie haben die Daten im Dossier anders ausgewertet, als Sie es ursprünglich geplant hatten und jetzt quasi die Auswertung an die Planung angepasst. So würde ich das einmal zusammenfassen. Noch zu den Ergebnissen, die Sie nachgeliefert haben: Das stimmt, es sind einige signifikante Ergebnisse dabei. Für keinen Endpunkt zeigt sich allerdings ein relevanter Unterschied, wenn man das Hedges' g berücksichtigt. – Das vielleicht noch als Ergänzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu Herr Schlichting. – Ich habe schon geahnt, dass Sie das Händchen nehmen, deshalb habe ich Sie drangenommen, bevor die Hand oben war. Bitte.

**Herr Schlichting (Merck Serono):** Hedges' g, aber die Ergebnisse sind so ähnlich, wie wir sie vorher hatten. Es zeigt sich aber auch, dass die Ergebnisse patientenrelevant sind. Wenn man die neueren Arbeiten von Zeller et al. heranzieht, sieht man, dass Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen von 1 Scorepunkt schon patientenrelevant sind. Deshalb denken wir, dass es doch eine bedeutende Eigenschaft von Avelumab ist, die Lebensqualität und Symptomatik gegenüber Sunitinib substanzial wesentlich zu verbessern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Osowski.

**Frau Dr. Osowski (Merck Serono):** Gerade bei den Patienten mit einem günstigen oder intermediären Risikoprofil haben wir nicht nur einen signifikanten Effekt, sondern auch einen klinisch relevanten. Speziell bei der Frage: „Fühlen sie sich von Nebenwirkungen besonders belastet?“ haben die Patienten berichtet, dass sie sich im Avelumab-Arm wesentlich seltener von den Nebenwirkungen belastet fühlen. Von daher sehen wir schon einen positiven Effekt bei Avelumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Osowski. – Herr Vervölgyi, war's das, oder?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das passt so, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Weitere Fragen? – Keine mehr? – Nein, wir haben keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, die letzten 37 Minuten aus seiner Sicht zusammenzufassen und die wesentlichen Punkte in den Fokus zu rücken. Wer möchte das machen? – Frau Osowski, bitte schön.

**Frau Dr. Osowski (Merck Serono):** Herzlichen Dank für diese Diskussion. – Ich möchte zusammenfassen, dass Patienten mit einem guten oder intermediären Risikoprofil von der Therapie mit Avelumab durch eine verdoppelte Ansprechrate und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens

um vier Monate bei einer gleichbleibenden Lebensqualität profitieren. Dieser patientenrelevante Zusatznutzen ist aktuell noch nicht quantifizierbar. Bei Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil ist der Zusatznutzen quantifizierbar. Bei diesen Patienten sehen wir eine Verdopplung der Überlebenszeit, eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität bei einem ausgewogenen und handhabbaren Nebenwirkungsprofil. Der Zusatznutzen ist, wie auch vom IQWiG vorgeschlagen, aufgrund der gesamten Teilpopulation abzuleiten und insgesamt als erheblich zu werten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Ganz herzlichen Dank allen, die an dieser Anhörung teilgenommen und uns die Fragen beantwortet haben, auch an die, die die Fragen gestellt haben. Wir werden das in die Bewertung einbeziehen, was hier besprochen worden ist. Danke, dass Sie im übertragenen Sinne hier waren, obwohl Sie in der heimischen Wohnstube oder wo sonst auch immer gesessen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15:40 Uhr