



IQWiG-Berichte – Nr. 901

**Avelumab
(Nierenzellkarzinom) –**

Addendum zum Auftrag A19-95

Addendum

Auftrag: A20-41
Version: 1.0
Stand: 23.04.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Avelumab (Nierenzellkarzinom) – Addendum zum Auftrag A19-95

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.04.2020

Interne Auftragsnummer

A20-41

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Seay
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Avelumab, Axitinib, Karzinom - Nierenzell-, Nutzenbewertung, NCT02684006

Keywords: Avelumab, Axitinib, Carcinoma - Renal Cell, Benefit Assessment, NCT02684006

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|-----------------------------------|--------------|
| Tabellenverzeichnis | iv |
| Abkürzungsverzeichnis..... | v |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 2 Bewertung..... | 2 |
| 2.1 Zusammenfassung..... | 5 |
| 3 Literatur | 6 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil) | 3 |
| Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)..... | 4 |
| Tabelle 3: Avelumab + Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 5 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| EQ-5D | European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions |
| FKSI-DRS | Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| IMDC | International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| MMRM | Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen) |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz) |
| VAS | visuelle Analogskala |

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.04.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-95 (Avelumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Avelumab in Kombination mit Axitinib (im Folgenden Avelumab + Axitinib) bei erwachsenen, nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] die Studie Javelin Renal 101 vorgelegt. Dabei hat er Auswertungen für 2 Teilpopulationen, entsprechend den 2 Fragestellungen der Nutzenbewertung vorgelegt, zum einen für die Patientenpopulation mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium[IMDC]-Score 0 bis 2) (Fragestellung 1), zum anderen für die Teilpopulation mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) (Fragestellung 2). Die Analysen dieser 2 Teilpopulationen wurden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU weitere Analysen der patientenberichteten Endpunkte Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms (FKSI-DRS) und European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS) vorgelegt. Nach der mündlichen Anhörung [4] hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der nachgereichten Analysen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In der Nutzenbewertung [1] wurden die Endpunkte Symptomatik, gemessen mit dem Instrument FKSI-DRS, und Gesundheitszustand, gemessen mit dem Instrument EQ-5D VAS, für beide Fragestellungen eingeschlossen.

In Übereinstimmung mit dem pU wurde das Verzerrungspotenzial dieser beiden patientenberichteten Endpunkte als hoch angesehen. Dies war durch das offene Studiendesign begründet. Darüber hinaus fehlten in den Mixed-Model-for-repeated-Measurements(MMRM)-Auswertungen des FKSI-DRS in beiden Teilpopulationen und der VAS des EQ-5D in der Teilpopulation 1 (günstiges und intermediäres Risikoprofil) über 10 % der Patientinnen und Patienten vollständig. In den MMRM-Auswertungen wurden, entgegen der ursprünglichen Planung in der Studie Javelin Renal 101, zudem nur Werte berücksichtigt, die unter Behandlung erhoben wurden.

In der Teilpopulation 2 (ungünstiges Risikoprofil) war die Differenz zwischen den Anteilen der Patientinnen und Patienten, die aus den beiden Armen vollständig in der MMRM-Auswertung der VAS des EQ-5D fehlten, größer als 15 %. Die Daten wurden deshalb nicht zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen.

Nähere Erläuterungen finden sich in der Dossierbewertung A19-95 von Avelumab [1].

Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU weitere Analysen der Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vorgelegt. In diese Analysen gehen alle verfügbaren Erhebungszeitpunkte auch nach Therapieabbruch ein. Somit wird in beiden Studienarmen ein größerer Anteil an Patientinnen und Patienten berücksichtigt.

Ergebnisse

Anteil der in den nachgelieferten Auswertungen zum FKSI-DRS und EQ-5D VAS berücksichtigten Patientinnen und Patienten

In der Teilpopulation 1 (günstiges und intermediäres Risikoprofil) gehen für beide Endpunkte in jedem Studienarm jeweils 92 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein. In der Teilpopulation 2 (ungünstiges Risikoprofil) sind es für den FKSI-DRS 90 % der randomisierten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 83 % im Kontrollarm, für die VAS des EQ-5D 90 % der randomisierten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 80 % im Kontrollarm.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in beiden Teilpopulationen weiterhin als hoch bewertet. Das ist für beide Endpunkte in der subjektiven Endpunkterhebung bei offenem Studiendesign begründet. In der Teilpopulation 2 (ungünstiges Risikoprofil) gehen zudem mehr als 10 % der Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung ein.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der Analysen zum FKSI-DRS und EQ-5D VAS bei Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Avelumab + Axitinib | | | Sunitinib | | | Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert |
|---|---------------------|--|--|-----------|--|--|--|
| | N | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung MW ^a [95 %-KI] | N | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung MW ^a [95 %-KI] | |
| Javelin Renal 101 | | | | | | | |
| Morbidity | | | | | | | |
| Symptomatik (FKSI-DRS) | 334 | k. A. | -1,33 [-1,65; -1,01] | 342 | k. A. | -1,22 [-1,55; -0,88] | -0,11 [-0,57; 0,35] 0,643 |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | 336 | k. A. | -1,17 [-2,39; 0,04] | 343 | k. A. | -1,53 [-2,80; -0,27] | 0,36 [-1,40; 2,11] 0,689 |
| <p>a. Least-Squares-Mittelwert [95 %-KI]; positive Werte stellen eine Verbesserung dar; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für Intervention.</p> <p>b. MMRM; Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung sind nicht im Modell enthalten. Keine Angabe dazu vorhanden, ob die Veränderungen pro Behandlungsgruppe und die MD sich auf die über den gesamten Studienverlauf gemittelten Änderungen im Vergleich zu Studienbeginn beziehen oder auf Änderungen im Vergleich zu Studienbeginn.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | | | |

Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Analysen zum FKSI-DRS und EQ-5D VAS für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Avelumab + Axitinib | | | Sunitinib | | | Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert |
|---|---------------------|--|---|-----------|--|---|--|
| | N | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung MW ^{a, b} [95 %-KI] | N | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung MW ^{a, b} [95 %-KI] | |
| Javelin Renal 101 | | | | | | | |
| Morbidität | | | | | | | |
| Symptomatik (FKSI-DRS) | 65 | k. A. | 1,36 [0,09; 2,64] | 59 | k. A. | -0,71 [-2,29; 0,87] | 2,07 [0,04; 4,10] 0,045 SMD 0,37 [0,01; 0,72] 0,043 |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | 65 | k. A. | 4,66 [0,48; 8,85] | 57 | k. A. | -5,27 [-10,3; -0,19] | 9,93 [3,36; 16,50] 0,036 SMD 0,55 [0,19; 91] 0,003 |
| <p>a. Least-Squares-Mittelwert; positive Werte stellen eine Verbesserung dar; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für Intervention.</p> <p>b. MMRM; Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung sind nicht im Modell enthalten. Keine Angabe dazu vorhanden, ob die Veränderungen pro Behandlungsgruppe und die MD sich auf die über den gesamten Studienverlauf gemittelten Änderungen im Vergleich zu Studienbeginn beziehen oder auf Änderungen zu nur einem Zeitpunkt im Vergleich zu Studienbeginn.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz, ähnlich zu Hedges' g; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | | | |

Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) ähnlich zu Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass diese Effekte relevant sind. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Avelumab aus der Dossierbewertung A19-95 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Avelumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-95 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Avelumab + Axitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|--|
| erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem und intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2) ^b | Bevacizumab in Kombination mit Interferon alpha-2a oder Monotherapie mit Pazopanib oder Monotherapie mit Sunitinib | Zusatznutzen nicht belegt |
| erwachsene, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b | Temsirolimus oder Sunitinib | Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. In der Studie Javelin Renal 101 wurden keine Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1, mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder aktiven Hirnmetastasen untersucht (siehe Abschnitt 2.7.4.1 der Dossierbewertung A19-95 [1]). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen werden können, die diese Charakteristika aufweisen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avelumab (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-95 [online]. 27.02.2020 [Zugriff: 02.03.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 885). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-95_Avelumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Merck Serono, Pfizer Pharma. Avelumab (Bavencio): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 20.11.2019 [Zugriff: 12.03.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/508/#dossier>.
3. Merck Serono, Pfizer Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 885: Avelumab (Nierenzellkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-95. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/508/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V; hier: Wirkstoff Avelumab (D-504); stenografisches Wortprotokoll [online]. 06.04.2020 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-508/2020-04-06_Wortprotokoll_Avelumab_D-504.pdf.