

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

23. Januar 2018

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V

Avelumab

veröffentlicht am 2. Januar 2018
Vorgangsnummer 2017-10-1-D-308
IQWiG Bericht Nr. 570

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Avelumab (Bavencio®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Bericht des IQWiG
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dies ist die erste frühe Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels zur Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms. Avelumab (Bavencio®) ist ein Anti-PD-L1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Avelumab wurde bisher in keiner anderen Indikation bewertet. Es ist auch das erste Arzneimittel, das in Deutschland überhaupt für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassen wurde.

Der G-BA hat zwei Subgruppen und aufgrund des Orphan-Drug-Status selbst den Bericht erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und Vorschläge des pharmazeutischen Unternehmers zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Avelumab

Subgruppe	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Metastasiertes Merkelzellkarzinom, nicht vorbehandelt	-	nicht quantifizierbar	-	-	-
Metastasiertes Merkelzellkarzinom, vorbehandelt	-	beträchtlich	-	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung von Avelumab in der Erst- und in der Zweitlinientherapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms sind nicht-randomisierte Studien. Die Studie in der Erstlinientherapie ist nicht abgeschlossen.
- Avelumab führt in der Erstlinientherapie zu Ansprechraten von etwa 60%, in der Zweitlinientherapie von etwa 30%.
- Das mediane progressionsfreie Überleben liegt in der Erstlinientherapie bei 9 Monaten, die Gesamtüberlebenszeit in beiden Therapiesituationen >12 Monaten. Diese Ergebnisse sind deutlich besser als in allen bisherigen Studien mit Einsatz von Zytostatika.
- Die Verträglichkeit von Avelumab ist gut, häufigste Nebenwirkungen sind Fatigue, Infusionsreaktionen und Diarrhoe, alle im CTCAE Grad 1/2.

Trotz des Fehlens von Daten aus Phase-III-Studien ist Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom aufgrund der hohen Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit heute das Arzneimittel der ersten Wahl. Das Merkelzellkarzinom ist eine heterogene Erkrankung. Weitere Studien müssen klären, welche Patienten von den Immuncheckpoint-Inhibitoren am meisten profitieren.

2. Einleitung

Das Merkelzellkarzinom ist ein seltener, aggressiver Hauttumor. Er gehört zu den neuroendokrinen Tumoren. In der Genese des Merkelzellkarzinoms spielen der Merkel Cell Polyoma Virus (MCV oder MCPyV) und UV Exposition eine wichtige Rolle. Weitere Risikofaktoren sind Immunsuppression und höheres Lebensalter. Die Inzidenz nimmt zu, sie beträgt zurzeit etwa 0,4 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner in Europa. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 75 Jahren, Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Das Merkelzellkarzinom ist charakterisiert durch lokal infiltratives Wachstum und Metastasierung. Das lokale Rezidivrisiko liegt bei 25-30%. 5-12% der Patienten weisen bereits bei der Erstdiagnose eine Metastasierung auf.

Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 30 und 64%.

3. Stand des Wissens

Die Prognose hängt vom Stadium der Erkrankung ab. Standard der Therapie bei der Erstmanifestation ist die Operation mit einem weiten Sicherheitsabstand von 2 cm unter Berücksichtigung lokaler funktioneller Aspekte [1]. Wächterlymphknotenbiopsien gehören aktuell zum Standard des chirurgischen Vorgehens. Sie komplettieren das Staging, Mikrometastasen werden bei bis zu einem Drittel der Patienten nachgewiesen. Allerdings ist der Einfluss der Wächterlymphknotenbiopsie auf die Prognose unklar. Die meisten Rezidive manifestieren sich in den ersten 2 Jahren nach Erstdiagnose. Nach vollständiger chirurgischer Resektion wird eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen. Sie senkt die lokoregionäre Rezidivrate, die Gesamtüberlebenszeit wird nicht beeinflusst.

Das Merkelzellkarzinom gehört zu den chemosensitiven Tumoren. Der Wert einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht gesichert [1]. In der metastasierten Situation werden unterschiedlichen Zytostatika eingesetzt, am häufigsten Platin-basierte Schemata in Kombination mit Etoposid. Ein alternatives Regime ist Cyclophosphamid in Kombination mit Doxorubicin und Vincristin. Die Ansprechraten liegen zwischen 20 und 70%, das mediane progressionsfreie Überleben aber nur bei 2-3 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 8-9 Monaten. In der Zweitlinie eingesetzte Zytostatika sind (liposomale) Antracycline, Topotecan und Taxane, die alle durch eine geringe Wirksamkeit (Ansprechrates 10%, medianes PFS 2 Monate) bei kurzen medianen Überlebenszeiten von 5 Monaten gekennzeichnet sind [1 – 3]. Eine Verlängerung der Überlebenszeit durch Chemotherapie wurde nicht nachgewiesen und stellt daher keinen Evidenz-basierten Versorgungsstandard dar. Beim Einsatz der Chemotherapie ist vor allem auch die Komorbidität der meist älteren Patienten zu berücksichtigen und damit die Toxizität gegen den möglichen Gewinn einer zytostatischen Therapie abzuwägen.

Merkelzellkarzinome sind sehr immunogen [4]. Im Tumorgewebe können Tumor-infiltrierende Lymphozyten nachgewiesen werden, auf den Tumorzellen findet sich eine PD-L1-Expression. Dabei zeigt sich eine ausgeprägte intra- aber auch interindividuelle Heterogenität. Das hat u. a. dazu geführt, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit Merkelzellkarzinom eingesetzt wurden. Ergebnisse von nicht-randomisierten Studien sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Immuncheckpoint-Inhibitoren beim metastasierten Merkelzellkarzinom

Erstautor / Jahr	Patienten	Neue Therapie	N ¹	RR ² (%)	PFÜ ⁴ (Monate)	ÜL ⁵ (Monate)
Nghiem, 2016 [5]	Stadium IV, keine Vortherapie	Pembrolizumab	26	56	9	
Kaufman, 2017 [6, 7]	Stadium IV,	Avelumab	88	33,0	2,7	12,9

Dossier	Chemotherapie-refraktär					
Dossier	Stadium IV, keine Vortherapie	Avelumab	39	62,1	9,1	n. e.

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**;

Avelumab ist der fünfte, von der EMA zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitor, mit Atezolizumab der zweite PD-L1 Inhibitor. Für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms wurde Avelumab von der FDA im Mai 2017, von der EMA im September 2017 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Avelumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im klinischen Alltag wären folgende Vergleiche sinnvoll:

- Nicht vorbehandelt, guter Allgemeinzustand: Platin-haltige Kombination, z. B. mit Etoposid oder Kombinationen mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin
- Nicht vorbehandelt, reduzierter Allgemeinzustand: Monochemotherapie, Best Supportive Care
- Vorbehandelt: Best Supportive Care, Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung sind zwei nicht-randomisierte Studien

- JAVELIN Merkel 200 Teil A, Patienten nach Chemotherapie [5, 6]
- JAVELIN Merkel 200 Teil B, Patienten ohne Vortherapie

In der Studie JAVELIN Merkel 200 Teil B wurden erst 39 der geplanten 112 Patienten ausgewertet.

Deutschen Zentren sind an JAVELIN beteiligt. Daten von JAVELIN wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller primärer Endpunkt bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Die mediane Gesamtüberlebenszeit liegt sowohl in der Erstlinien- als auch in der Zweitlinientherapie bei mehr als 12 Monaten. Das ist länger als in allen nicht-randomisierten Studien zur Chemotherapie [1, 2, 3].

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt für nicht-vorbehandelte Patienten bei 9 Monaten, für vorbehandelte Patienten bei 2,7 Monaten.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate für nicht vorbehandelte Patienten liegt bei 62%, für vorbehandelte Patienten bei 33%. Ein komplettes Ansprechen wurde in beiden Populationen bei 11-13% dokumentiert.

4. 3. 2. 3. Endpunkt Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind relativ selten. Schwere Nebenwirkungen im Schweregrad CDTAE Grad 3/4 betrafen ausschließlich Laborwerte: Erhöhung der CK (1%), Lymphozytopenie (2%), Erhöhung des Cholesterins (1%), Erhöhung der GOT (1%). Häufigste Nebenwirkungen aller Grade waren Fatigue (24%), Infusionsreaktion (17%), Diarrhoe (9%), Asthenie (8%), Exanthem (7%) und Appetitlosigkeit (6%). Mögliche immunvermittelte Reaktionen traten im Grad 1/2 auf: Hypothyreose (3%), Hyperthyreose (2%), Pneumonitis (1%), Typ 1 Diabetes mellitus (1%).

4. 3. 2. 4. Endpunkt Lebensqualität

Für die Erhebung der Lebensqualität wurden die Fragebögen von FACT-M und EQ-5D-VAS verwendet. Die Daten sind nicht vollständig.

5. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist detailliert. Aufgrund der fehlenden Kontrolle wird das Ausmaß des Einflusses von Avelumab auf die Gesamtüberlebenszeit nicht berechnet. Die Parameter progressionsfreies Überleben und Ansprechraten werden als nicht patientenrelevante Parameter der Morbidität klassifiziert und ausgewertet.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das Merkelzellkarzinom ist eine seltene Erkrankung. Die Zahl der Patienten wird in Deutschland auf 150-400/Jahr geschätzt. Mangels größerer randomisierter Studien gibt es für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms keinen international etablierten Standard. In der Erstlinientherapie werden Platin-haltige Kombinationen eingesetzt, wenn der Allgemeinzustand des Patienten das erlaubt. Die Ergebnisse der zytostatischen Therapie sind durch hohe Remissionsraten, aber kurze Remissionsdauern und eine mediane Gesamtüberlebenszeit von <1 Jahr charakterisiert [1, 2, 3]

Demgegenüber wirken die neuen Ergebnisse der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren sehr ermutigend. Die Remissionsraten unter Avelumab liegen in der Erstlinientherapie bei 60%, auch in der Zweitlinientherapie bei 30%. Das progressionsfreie Überleben in der Erstlinientherapie ist mit einem Median von 9 Monaten bisher unerreicht, auch die Gesamtüberlebenszeit ist mit 12,9 Monaten erfreulich.

Die Plausibilität der Ergebnisse von Avelumab wird durch die Ergebnisse einer kleinen nicht-randomisierten Studie mit Pembrolizumab und einer weiteren Studie mit Nivolumab [8] unterstützt.

Trotz des Fehlens von Daten aus Phase-III-Studien ist Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom aufgrund der hohen Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit heute das Arzneimittel der ersten Wahl. Weitere Studien müssen klären, welche Patienten von den Immuncheckpoint-Inhibitoren am meisten profitieren.

7. Literatur

1. AWMF S2k Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2012. Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut, Update 2012. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-023I_S2k_Merkelzellkarzionom_2012-abgelaufen.pdf
2. Nghiem P, Kaufman, H, Bharmal, M, et al.: Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Future Oncology, Future Oncology 13:14, 1263-1279, 2017. DOI: [10.2217/fon-2017-0072](https://doi.org/10.2217/fon-2017-0072)
3. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget*, 8(45):79731-79741, 2017. DOI: [10.18632/oncotarget.19218](https://doi.org/10.18632/oncotarget.19218)
4. Becker J, Stang A, Hausen AZ et al.: Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMEK. *Cancer Immunol Immunother* 2017, Nov 30. DOI: [0.1007/s00262-017-2099-3](https://doi.org/10.1007/s00262-017-2099-3)
5. Nghiem, PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al: PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 374:2542-2552, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1603702](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603702)
6. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al.: Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:1374-1385, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30364-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3)
7. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al.: Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 6:7, 2018. DOI: [10.1186/s40425-017-0310-x](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0310-x)
8. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A et al.: Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/13_Supplement/CT074.

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. M. Fluck (Fachklinik Hornheide, Münster) und Dr. Jörg Hense (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.

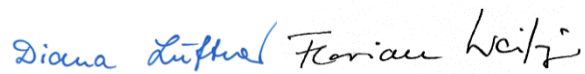
Mit freundlichen Grüßen



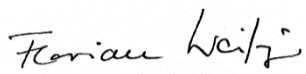
Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand