

Gemeinsamer Bundesausschuss

Guttensohnstraße 15

10623 Berlin

22. Juni 2021

**Gemeinsame Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Avelumab
(Urothelkarzinom)**

veröffentlicht am 1. Juni 2021

Vorgangsnummer 2021-03-01-D-646

IQWiG Bericht Nr. 1122

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. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Avelumab in der Erhaltungstherapie von Patient*innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom ist das erste Verfahren in dieser spezifischen Indikation. Avelumab wird als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Best Supportive Care	erheblich	Hinweis	gering	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Best Supportive Care. Das entspricht den Empfehlungen der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, auch im Rahmen ihrer Einbindung in die Beratungen des G-BA vom Mai 2020.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist JAVELIN Bladder 100, eine internationale, offene, randomisierte Phase-III-Studie mit 700 Patient*innen.
- Avelumab führte zu einer Steigerung der Ansprechrate, zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit.
- In der präspezifizierten Subgruppenanalyse zeigte sich der Unterschied zugunsten von Avelumab besonders deutlich bei Patient*innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (HR 0,56).
- Die Lebensqualität war in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich.
- Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen war im Avelumab-Arm höher als im Kontroll-Arm, die Nebenwirkungen waren substanzklassenspezifisch.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Avelumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Therapie mit Avelumab gehört jetzt zum Standard in der Behandlung von Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer Platin-haltigen Chemotherapie nicht progredient sind. Bei Patient*innen mit PD-L1-negativem Befund ist der Gewinn durch die Therapie besonders sorgfältig gegenüber dem Nebenwirkungsrisiko abzuwägen.

2. Einleitung

Die große Mehrzahl der fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinome hat ihren Ursprung in der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 30.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller Neuerkrankungen auf Männer entfällt. Damit ist der Harnblasenkrebs der vierthäufigste Tumor des Mannes und der neunthäufigste der Frau [1, 2]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt für Frauen 75, für Männer 73 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen).

3. Stand des Wissens

Bei fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumorthherapie indiziert. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbidität, Therapieziel und Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel [2, 3].

Bei fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumorthherapie indiziert. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbidität, Therapieziel und Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel [2, 3].

Standard in der Erstlinie ist eine Cisplatin-haltige Chemotherapie. Wenn eine Therapie mit Cisplatin nicht möglich ist, kann dieses durch Carboplatin ersetzt werden, was jedoch eine deutliche Effektivitätseinbuße bedeutet [4, 5, 6]. Bei Patient*innen mit gutem Allgemeinzustand und einer Kreatininclearance zwischen 40 und 60 ml/min ist es durchaus möglich, Cisplatin in geteilter Dosis z.B. über 2 Tage oder wöchentlich zu geben. Abhängig von der Verträglichkeit und dem Tumoransprechen werden in der Regel 4 bis 6 Therapiezyklen verabreicht.

Alternativ ist bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten eine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Atezolizumab oder Pembrolizumab) möglich, falls der Patient einen positiven PD-L1-Status aufweist. Wenn der klinische Zustand des Patienten keine Kombinations-Chemotherapie zulässt, kann eine Monochemotherapie erfolgen [3,4]

Bei Patienten, die zuvor eine systemische Chemotherapie erhalten haben, besteht im Falle eines Progresses die Indikation zu einer Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor. Bei Patienten, die zuvor mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor behandelt wurden, sind abhängig von weiteren Vorbehandlungen verschiedene Chemotherapien möglich [3,4]

Avelumab ist ein Anti-PD-L1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Avelumab war der fünfte, von der EMA zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitor, mit Atezolizumab der zweite PD-L1 Inhibitor. Er wurde zuerst für die Monotherapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms und für die Kombinationstherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen.

Die Ergebnisse der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinoms nach Platin-haltiger Chemotherapie finden sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen / metastasierten Urothelkarzinoms nach Platin-haltiger Chemotherapie

Studie	Indikation	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ³	ÜL ⁴
HCRN GU14-182 [7]	Urothelkarzinom, SD, PR oder CR ⁹	Placebo	Pembrolizumab	108	3,0 vs 5,4 ⁶ 0,65 ⁷ p = 0,04	18,7 vs 22,0 0,91 n. s.
JAVELIN Bladder 100 [8]	Urothelkarzinom, SD, PR oder CR ⁹ , alle	Best Supportive Care	Avelumab	700	2,0 vs 3,7 ⁶ 0,62 ⁷ p < 0,001	14,3 vs 21,4 0,69 p < 0,001
	Urothelkarzinom, SD, PR oder CR ⁹ , PD-L1 positiv			358	2,1 vs 5,7 ⁶ 0,56 ⁷	17,1 vs n.e. 0,56 (0,40-0,79)

	Urothelkarzinom, SD, PR oder CR⁹, PD-L1 negativ			270	1,9 vs 3,0⁶ 0,63	13,7 vs 18,8 0,85 (0,62-1,18)
--	---	--	--	------------	--	--

¹ N – Anzahl Patient*innen; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - Progressionsfreies Überleben in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben in Monaten; ⁵ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie;**

4. Dossier und Bewertung

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist Best Supportive Care, auch entsprechend der Stellungnahme der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften vom 4. Mai 2020 im Rahmen ihrer Einbindung in die Beratungen des G-BA vom 4. Mai 2020.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, offene Phase III-Studie JAVELIN Bladder 100. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Datenschnitt war der 21. Oktober 2019.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patient*innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Avelumab signifikant verlängert (HR 0,69; Median 7,1 Monate).

In der präspezifizierten Subgruppenanalyse zeigte sich ein deutlicher Unterschied zugunsten von Avelumab bei Patient*innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (HR 0,56), nicht bei Patient*innen mit negativer PD-L1-Expression (HR 0,85). Allerdings war die Studie nicht auf den Nachweis eines Unterschieds in den Subgruppen gepowert.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war sekundärer Endpunkt von JAVELIN Bladder 100. Es wurde durch Avelumab signifikant verlängert, allerdings ist die Zeit des progressionsfreien Überlebens auch unter Avelumab kurz. Das progressionsfreie Überleben war sowohl in der Gruppe der Patient*innen mit als auch ohne PD-L1-Expression signifikant verlängert.

Die Ansprechrate unter Avelumab lag bei 9,7%, im Kontrollarm bei 1,4%.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur krankheitsbezogenen Symptomatik und zur Lebensqualität wurden in JAVELIN Bladder 100 mittels des NFBISI-18-Fragebogens sowie der VAS des EQ-5D erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 lag mit 47,4% im Avelumab-Arm signifikant höher als im Kontrollarm mit 25,2%. 11,5% der Patient*innen im Avelumab-Arm brauchen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Keine der schweren Nebenwirkungen trat bei mehr als 5% der Patient*innen auf. Am häufigsten waren Harnwegsinfekte und Anämie. Substanzklassen-typische Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Fatigue (17,7%), Pruritus (17,2%), Diarrhöe (16,6%), Arthralgie (16,3%), Asthenia (16,3%), Asthenie (16,3%), Übelkeit (15,7%), Fieber (13,7%) und Appetitlosigkeit (13,7%). Hypothyreose und Hautausschlag traten jeweils bei 11,6% der Patient*innen auf.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der IQWiG-Bericht wurde mit Beteiligung eines medizinischen Fachexperten und von Patient*innen erstellt. Der als beträchtlich eingestufte Gewinn an Lebenszeit wird gegenüber den Nebenwirkungen abgewogen. Dabei gibt es hier möglicherweise ein Problem in der institutseigenen Methodik, wenn Neubildungen einschl. Zysten und Polypen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zugeordnet werden.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Avelumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9, 10].

ESMO-MCBS v1.1 für Avelumab: 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Dieses Verfahren wird in einer neuen Indikation durchgeführt. Bisher wurden Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach 4-6 Zyklen einer Platin-haltigen Chemotherapie beobachtet, nicht weiter aktiv behandelt. Der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren in dieser Situation ist konsequent angesichts ihrer Wirksamkeit bei Patient*innen in der Erstlinientherapie, die nicht für eine Platin-haltige Chemotherapie geeignet sind. Allerdings war eine vorherige, kleinere Phase-II-Studie mit Pembrolizumab negativ in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben [7]. Die Studie zeigte allerdings einen Vorteil im progressionsfreien Überleben, der ziemlich exakt dem Ergebnis von JAVELIN Bladder 100 entsprach. Möglicherweise wurde der Einfluss von Pembrolizumab auf das Gesamtüberleben dadurch unterschätzt, dass 27 von 52 Patient*innen im Kontrollarm im weiteren Krankheitsverlauf Pembrolizumab erhielten.

Das Ergebnis von JAVELIN Bladder 100 ist eindeutig. Avelumab führte zu einer signifikanten und klinischen relevanten Verlängerung der Überlebenszeit. Die Unterschiede zugunsten von Avelumab in der Ansprechrate und beim progressionsfreien Überleben belegen die Kausalität des Effektes.

Die Lebensqualität wurde in den gemessenen Parametern durch die Therapie mit Avelumab nicht beeinflusst. Hier ist kritisch anzumerken, dass in der Studie keine Beobachtung über den Progress hinaus stattfand. Aus klinischer Erfahrung wird die Lebensqualität im Rezidiv/Progress deutlich negativ aufgrund klinischer Symptomatik verschlechtert. Dies führt oftmals sogar dazu, dass im Falle eines Progress ein signifikanter Anteil der Patienten keine weitere Therapie mehr erhält bzw. erhalten kann. Eine Erfassung der Lebensqualität über den Progress hinaus hätte hier eine wesentliche und wertvolle Darstellung der Situation der Patient*innen ermöglichen können.

Kritisch und offen beim Urothelkarzinom ist die Bedeutung der PD-L1-Expression. Leider sind die Ergebnisse der bisherigen Studien uneinheitlich, siehe Verfahren zu Nivolumab und zu Pembrolizumab in

der Erstlinientherapie bei Patient*innen. Hier wurden unterschiedliche Testverfahren eingesetzt und auch die Grenzwerte für PD-L1 Positivität unterscheiden sich erheblich.

Auch in JAVELIN Bladder 100 zeigt sich ein deutlicher Effekt der PD-L1-Expression. Patient*innen ohne Nachweis einer PD-L1-Expression zeigten in der präspezifizierten Subgruppen-Analyse keinen signifikanten Einfluss von Avelumab auf die Gesamtüberlebenszeit. Avelumab hat bei diesen Patient*innen eine Wirksamkeit, wie die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit zeigt. Dennoch ist der Einsatz von Avelumab angesichts der relevanten Nebenwirkungen zu diskutieren.

Das Nebenwirkungsspektrum entspricht der Substanzklasse, sowohl in der Art der Nebenwirkungen als auch im Schweregrad. Schwere, immunvermittelte Nebenwirkungen traten selten auf und umfassen u.a. teils asymptomatische Laborwertveränderungen (Amylase, Lipase). Das Management dieser Nebenwirkungen ist inzwischen gut etabliert und standardisiert.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. de Wit M et al.: Blasenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2019. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/blasenkarzinom>
3. AWMF S3 Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, März 2020. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-038OL.html>
4. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M et al.: Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 17: 3173-3181, 1999. DOI:10.1200/JCO.1999.17.10.3173
5. Bellmunt J et al.: Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. Cancer 95:751-757, 2002. DOI:10.1002/cncr.10762
6. De Santis M et al.: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 30:191-199, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.37.3571
7. Powles T, Park SH, Voog E et al.: Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 383:1218-1230, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2002788](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788)
8. Galsky MD, Mortazavi A, Milowsky MI et al.: Randomized Double-Blind Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. J Clin Oncol 38:1797-1806, 2020. DOI: [0.1200/JCO.19.03091](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03091)

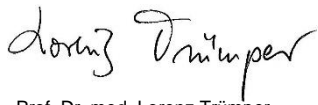
Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Günter Niegisch (Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Urologie, Düsseldorf) und Prof. Dr. Maïke de Wit (Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Berlin) erarbeitet.

für die Deutsche Gesellschaft für Urologie




Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm
Mitglied des Vorstands

für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand