

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von
Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a
(SGB V):
Avelumab (Urothelkarzinom)

Vom 19. August 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss	17
B.	Bewertungsverfahren	27
1.	Bewertungsgrundlagen	27
2.	Bewertungsentscheidung.....	27
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
2.2	Nutzenbewertung	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	36
5.1	Stellungnahme der Merck Serono GmbH	36

5.2	Stellungnahme Roche Pharma AG	63
5.3	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	70
5.4	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	75
5.5	Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH.....	81
5.6	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	108
5.7	Stellungnahme Astellas Pharma GmbH	123
5.8	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	129
D.	Anlagen.....	146
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	146
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	166

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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

Der Wirkstoff Avelumab (Bavencio) wurde am 1. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 21. Januar 2021 hat Bavencio die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. Februar 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Avelumab mit

dem neuen Anwendungsgebiet (Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Avelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avelumab (Bavencio) gemäß Fachinformation

Bavencio wird als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.08.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind; Erstlinienerhaltungstherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinflunin, Pembrolizumab, Atezolizumab und Nivolumab zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Pembrolizumab (Beschluss vom 16. März 2018, in der Fassung der Änderungsbeschlüsse vom 2. August 2018 und vom 20. Juni 2019),
 - Atezolizumab (Beschluss vom 16. März 2018, in der Fassung der Änderungsbeschlüsse vom 2. August 2018 und vom 20. Juni 2019),
 - Nivolumab (Beschluss vom 21. Dezember 2017).

Zusätzlich liegt folgender Beschluss über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen Off-Label) vor:

- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt (19. April 2018).

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Demnach finden sich weder in nationalen oder internationalen Leitlinien noch in der Beteiligung der Fachgesellschaften Empfehlungen hinsichtlich einer Erhaltungstherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist.

Nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse ist in dieser spezifischen Behandlungssituation keine Standardtherapie etabliert. Der G-BA geht davon aus, dass insbesondere angesichts des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums der Patienten, in

dieser Situation eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität erfolgt. Im Ergebnis wird somit Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Avelumab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind; Erstlinienerhaltungstherapie:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der offenen randomisierten, kontrollierten Studie JAVELIN Bladder 100 zum Vergleich von Avelumab + Best Supportive Care (BSC) gegenüber BSC vor.

In die Studie wurden Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom im Tumorstadium IV eingeschlossen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie von 4 bis 6 Zyklen progressionsfrei waren. Die Patientinnen und Patienten mussten nach Beendigung der Erstlinientherapie mindestens 4 und maximal 10 Wochen progressionsfrei bleiben und bei Studieneinschluss einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn die Behandlung der Metastasen abgeschlossen war und die Metastasen stabil waren.

Insgesamt wurden 700 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, welche 1:1 auf den Interventionsarm Avelumab + BSC (N = 350) und den Kontrollarm BSC (N = 350) randomisiert verteilt wurden. Die Randomisierung wurde nach dem Grad des Ansprechens auf die platinbasierte Erstlinientherapie (komplettes oder partielles Ansprechen vs. stabile Krankheit) und nach der Lokalisation der Metastasen (viszeral vs. nicht viszeral) stratifiziert. Im Rahmen der Studie wurden in zwei co-primäre Patientenpopulationen die Population der PD-L1-positiven Patientinnen und Patienten und die Gesamtpopulation betrachtet. Für die Nutzenbewertung wird die Gesamtpopulation herangezogen, da Avelumab unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen ist.

Im Rahmen der Studie wurde Avelumab abweichend von den Vorgaben in der Fachinformation, welche eine Dosierung von 800 mg alle 2 Wochen unabhängig vom Körpergewicht vorsieht, in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen verabreicht. Für den in der Nutzenbewertung untersuchten Vergleich wird davon ausgegangen, dass die Abweichung von der Dosierung gemäß Fachinformation keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte hat.

Die Patientinnen und Patienten erhalten sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm Best Supportive Care. Die Umsetzung der BSC erfolgt patientenindividuell und gemäß lokaler Praxis. Aktive Tumorthérapien waren nicht erlaubt, wohingegen eine palliative lokale Strahlentherapie isolierter Läsionen erlaubt war.

Die Behandlung erfolgt in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder Studienende. Die Behandlung mit Avelumab kann nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes und in Absprache mit dem Sponsor auch nach einer Krankheitsprogression (wenn auch zwischenzeitlich die Behandlung abgebrochen war) weiter fortgesetzt werden, solange die Patientinnen und Patienten weiterhin von der Behandlung profitieren.

Primärer Endpunkt der Studie JAVELIN Bladder 100 war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschten Ereignissen (UE).

Für Studie JAVELIN Bladder 100 liegen Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (21.10.2019): geplante Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach 345 Todesfällen in der Gesamtpopulation und 146 Todesfällen in Population der PD-L1-positiven Patientinnen und Patienten,
- 2. Datenschnitt (19.01.2020): 90-Tage-Sicherheits-Aktualisierung, welche im Rahmen der FDA-Zulassung nachgereicht wurde.

Der pharmazeutische Unternehmer stützt sich in seinen Aussagen im Dossier ausschließlich auf die Ergebnisse des 1. Datenschnitts. Für den 2. Datenschnitt wurden vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich aktualisierte Daten zum Gesamtüberleben und den unerwünschten Ereignissen vorgelegt. Für die unerwünschten Ereignisse lässt sich abschätzen, dass nur wenige zusätzliche Ereignisse zwischen dem 1. und dem 2. Datenschnitt aufgetreten sind. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 21.10.2019 herangezogen, bei dem es sich um eine geplante Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach 345 Todesfällen in der Gesamtpopulation handelt. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 19.01.2020 zum Gesamtüberleben werden ergänzend dargestellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie JAVELIN Bladder 100 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das radiologische progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie JAVELIN Bladder 100 operationalisiert als Zeit bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels bildgebender Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Die Evaluation erfolgte durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR).

Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS durch die Behandlung mit Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatik (NFB1SI-18)

Der „NCCN/FACT Bladder Symptom Index-18“ (NFB1SI-18) gehört zum FACT-Fragebogensystem und fragt die Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Blasenkarzinom ab. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 18 Items für Männer bzw. 17 Items für Frauen, die in die 4 Subskalen „Disease related Symptoms-Physical“ (DRS-P), „Disease related Symptoms-Emotional“ (DRS-E), „Treatment Side Effects“ (TSE) und „Function/Well-Being“ (FWB), unterteilt sind. Die Subskala DRS-P enthält 1 Item, das nur bei Männern abgefragt wird.

Die beiden Subskalen „Disease-related Symptoms-Physical“ (DRS-P) und „Treatment Side Effects“ (TSE) können der Symptomatik zugeordnet werden.

„Disease-related Symptoms-Physical“ (DRS-P) Subskala:

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer stetige Auswertungen basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) unter Berücksichtigung des gesamten Erhebungszeitraums vor. Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

„Treatment Side Effects“ (TSE) Subskala:

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer stetige Auswertungen basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) unter Berücksichtigung des gesamten Erhebungszeitraums vor. Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie JAVELIN Bladder 100 wurde der Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens erhoben.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer stetige Auswertungen basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) unter Berücksichtigung des gesamten Erhebungszeitraums vor. Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt zeigen sich im Bereich der Morbidität keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität legt pharmazeutische Unternehmer den „NCCN/FACT Bladder Symptom Index-18“ (NFB1SI-18) vor, welcher jedoch nicht geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Da in der Studie JAVELIN Bladder 100 keine weiteren Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden, liegen für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Daten zu dieser Endpunktkategorie vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

In der Studie JAVELIN Bladder 100 haben 98,3 % der Patienten im Interventionsarm und 78,8 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren.

Schwerwiegende UE

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Avelumab + BSC.

Abbruch wegen UE

Für den Therapieabbruch aufgrund eines UE liegen keine verwertbaren Daten vor.

Spezifische UE

Bei Betrachtung der spezifischen UE im Detail zeigt sich für die spezifischen UE „Hypothyreose“ (PT, UE), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, UE), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SOC, UE), „Arthralgie“ (PT, UE), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (SOC, UE), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (SOC, UE), „Lipase erhöht“ (PT, schwere UE), „Amylase erhöht“ (PT, schwere UE), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SOC, schwere UE) jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Avelumab + BSC. Für den Endpunkt „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen einschl. Zysten und Polypen“ (SOC, schwere UE) zeigt

sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Für den Endpunkt „Infusionsbedingte Reaktionen“ liegen keine verwertbaren Daten vor.

In seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für den Endpunkt „Immunvermittelte UE“ basierend auf den a priori definierten PT-Listen ohne eine weitere kausale, stufenweise ausschließende Verknüpfung, getrennt nach UE, schweren UE und schwerwiegenden UE, vorgelegt. Die Gesamtrate der immunvermittelten UE wird jedoch lediglich ergänzend dargestellt, da keine für die Einschätzung der Patientenrelevanz notwendige Darstellung der CTCAE-Grade der eingehenden PTs vorliegt und daher der Anteil an Ereignissen, die nicht patientenrelevant sind, unklar ist. Für den Endpunkt „Immunvermittelte SUE“ zeigt sich auf Basis der nachgereichten Auswertungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Immunvermittelte schwere UEs“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + BSC.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Avelumab beim Endpunkt schwere UE und im Detail überwiegend bei den spezifischen UE. Insgesamt wird ein Nachteil für die Behandlung mit Avelumab + BSC gegenüber BSC im Bereich der unerwünschten Ereignisse festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Avelumab als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Studie JAVELIN Bladder 100 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vorgelegt. In dieser Studie wurde Avelumab + Best Supportive Care mit alleiniger Best Supportive Care verglichen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Avelumab, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt Nachteile für Avelumab bei den schweren UE, sowie im Detail überwiegend auch bei den spezifischen UE.

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zeigt sich eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben. Für die Krankheitssymptomatik ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Avelumab. Es liegen keine geeigneten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den schweren UE, sowie im Detail überwiegend auch bei den spezifischen UE. Das Ausmaß dieser Nachteile wird jedoch nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung im Ausmaß des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre. Somit wird für Avelumab + Best Supportive Care im Vergleich zu alleiniger Best Supportive Care ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie JAVELIN Bladder 100.

Das Verzerrungspotential wird für das Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotential für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand wird als hoch eingestuft, zum einen aufgrund der fehlenden Verblindung und zum anderen da einige Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung eingegangen sind. Für die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen wird insgesamt kein erhöhtes Verzerrungspotential abgeleitet.

Eine relevante Unsicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen besteht zum einen darin, dass keine Daten zur Lebensqualität vorliegen, denen insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation bei fortgeschrittener Erkrankung ein hoher Stellenwert beigemessen wird. Zum anderen korrespondiert der deutlich positive Therapieeffekt auf das Gesamtüberleben nicht mit entsprechend positiven Auswirkungen auf die untersuchte Krankheitssymptomatik, die im vorliegenden Anwendungsgebiet von Avelumab, auch laut diesbezüglicher Äußerungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren, in der Versorgungsrealität ausgeprägt ist. Darüber hinaus hat, im Vergleich zur aktuellen Versorgungsrealität, ein verhältnismäßig geringer Anteil an Patientinnen und Patienten aus der Studie eine Folgetherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor erhalten. Diese Limitationen führen dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Avelumab:

„Bavencio wird als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.“

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Studie JAVELIN Bladder 100 vor, einer randomisierten, kontrollierten Studie mit unverblindeter Studienbehandlung, in der Avelumab in Kombination mit Best Supportive Care gegen Best Supportive Care verglichen wird.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Avelumab, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den schweren UE, sowie im Detail überwiegend auch bei den spezifischen UE. Das Ausmaß dieser Nachteile wird jedoch nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung im Ausmaß des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre. Aufgrund relevanter Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Avelumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

2.2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Die Angabe ist mit Unsicherheiten behaftet und als Obergrenze zu bewerten. Die Unsicherheiten gehen insbesondere darauf zurück, dass ein hoher Anteilswert für das Stadium IV bei Erstdiagnose festgesetzt wurde, sämtliche Patientinnen und Patienten mit Lokalrezidiv der Zielpopulation zugerechnet wurden und implizit die Annahme getroffen wurde, dass sämtliche Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium eine Chemotherapie erhalten.

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: 27. Mai 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avelumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Urologie 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 Schulungsmaterial sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientinnen und Patienten sind aufgefordert, die Patientenkarte immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Avelumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avelumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avelumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	26,1	104,4 x 200 mg
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130 a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avelumab	1 IFK	834,55 €	1,77 €	45,59 €	787,19 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2021

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede 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.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. 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, die

Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 5. Januar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 18. Februar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Avelumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Februar 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Avelumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Mai 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Juli 2021 statt.

Mit Schreiben vom 9. Juli 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Juli 2021 übermittelt.

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 10. August 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. August 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	5. Januar 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Juli 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Juli 2021 21. Juli 2021 4. August 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. August 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Avelumab (Neues Anwendungsgebiet: Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom)

Vom 19. August 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. August 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Juni 2021 (BAnz AT 01.09.2021 B2), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Avelumab gemäß dem Beschluss vom 1. Oktober 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Avelumab

Beschluss vom: 19. August 2021

In Kraft getreten am: 19. August 2021

BAnz AT 14.09.2021 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Januar 2021):

Bavencio wird als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. August 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind; Erstlinienerhaltungstherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avelumab gegenüber Best Supportive Care:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind; Erstlinienerhaltungstherapie:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile bei den schweren UE und im Detail überwiegend Nachteile bei den spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-23) und dem Addendum (A21-92) sofern nicht anders indiziert.

Studie JAVELIN Bladder 100: Avelumab + Best Supportive Care (BSC) vs. Best Supportive Care

Studiendesign: randomisiert, kontrolliert, offen

1. Datenschnitt vom 21.10.2019

Mortalität

Endpunkt	Avelumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt (21.10.2019)	350	21,4 [18,9; 26,1] 145 (41,4)	350	14,3 [12,9; 17,9] 179 (51,1)	0,69 [0,56; 0,86]; 0,001 AD: 7,1 Monate
Ergänzend dargestellt:					
2. Datenschnitt 90-Tage-Sicherheits-Aktualisierung (19.01.2020)	350	22,1 [19,0; 26,1] 156 (44,6)	350	14,6 [12,8; 17,8] 190 (54,3)	0,70 [0,56; 0,86]; < 0,001 AD: 7,5 Monate

Morbidität

Endpunkt	Avelumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
	350	3,7 [3,5; 5,5] 225 (64,3)	350	2,0 [1,9; 2,7] 260 (74,3)	0,62 [0,52; 0,75]; <0,0001 AD: 1,7 Monate

Endpunkt	Avelumab + BSC			BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert Hedges' g
Symptomatik (NFBISI-18)							
DRS-P	328	27,2 (4,8)	-2,42 [-3,03; -1,82]	319	27,2 (4,8)	-2,89 [-3,60; -2,17]	0,46 [-0,47; 1,40]; 0,329
TSE	328	15,9 (3,1)	-0,79 [-1,13; -0,46]	319	15,8 (2,9)	-0,90 [-1,30; -0,50]	0,11 [-0,42; 0,63]; 0,688
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
	331	74,9 (18,9)	-5,21 [-7,29; -3,14]	316	74,9 (16,3)	-7,60 [-10,04; -5,16]	2,39 [-0,81; 5,58]; 0,143

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Avelumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	344	0,5 [0,4; 0,5] 338 (98,3)	345	1,3 [1,0; 1,7] 272 (78,8)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	344	28,3 [20,4; n. b.] 114 (33,1)	345	n. e. [15,2; n. b.] 76 (22,0)	1,32 [0,98; 1,76]; 0,066
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	344	8,8 [6,8; 14,8] 177 (51,5)	345	18,8 [13,4; n. b.] 101 (29,3)	1,80 [1,41; 2,30]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					

	Keine verwertbaren Daten.				
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UE (ergänzend dargestellt)	344	4,5 [3,6; 6,4] 206 (59,9)	345	n. e. [18,9; n. b.] 63 (18,3)	-
Immunvermittelte SUE	344	n. e. 30 (8,7)	345	n. e. 13 (3,8)	1,86 [0,97; 3,60]; 0,059
Immunvermittelte schwere UE	344	n. e. 45 (13,1)	345	n. e. 16 (4,6)	2,45 [1,38; 4,35]; 0,002
Infusionsbedingte Reaktionen	Keine verwertbaren Daten.				
Hypothyreose (PT, UE)	344	n. e. 40 (11,6)	345	n. e. 2 (0,6)	19,37 [4,68; 80,21]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	344	8,2 [6,7; 10,6] 179 (52,0)	345	24,9 [12,4; n. b.] 102 (29,6)	1,80 [1,41; 2,30]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	344	7,4 [5,6; 8,7] 186 (54,1)	345	19,1 [14,0; n. b.] 105 (30,4)	1,80 [1,41; 2,28]; < 0,001

Arthralgie (PT, UE)	344	n. e. 57 (16,6)	345	n. e. 20 (5,8)	2,59 [1,55; 4,32]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UE)	344	20,2 [14,8; n. b.] 101 (29,4)	345	n. e. 36 (10,4)	2,53 [1,72; 3,70]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	344	15,1 [9,6; 24,1] 144 (41,9)	345	n. e. 28 (8,1)	5,94 [3,96; 8,91]; < 0,001
Lipase erhöht (PT, schwere UE)	344	n. e. 14 (4,1)	345	n. e. 1 (0,3)	12,83 [1,68; 97,85]; 0,002
Amylase erhöht (PT, schwere UE)	344	n. e. 12 (3,5)	345	n. e. 2 (0,6)	5,28 [1,17; 23,73]; 0,015
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE)	344	n. e. 29 (8,4)	345	n. e. 11 (3,2)	2,24 [1,11; 4,50]; 0,021
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UE)	344	n. e. 9 (2,6)	345	n. e. [26,0; n. b.] 17 (4,9)	0,40 [0,18; 0,91]; 0,023

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Daten aus dem Dossier (Modul 4) des pharmazeutischen Unternehmers

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BSC = Best Supportive Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DRS-P = Disease related Symptoms-Physical; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; NFBISI-18 = NCCN/FACT Bladder Symptom Index-18; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie, SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSE = Treatment Side Effects; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind; Erstlinienerhaltungstherapie:

ca. 4 125 Patientinnen und Patienten

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: 27. Mai 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avelumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie, Onkologie, Urologie und weiterer an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Facharztgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientinnen und Patienten sind aufgefordert, die Patientenkarte immer bei sich zu tragen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Avelumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind; Erstlinienerhaltungstherapie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avelumab	82 182,64 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Avelumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. August 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?1>

BAnz AT 14.09.2021 B3

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Februar 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Avelumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 30. Juli 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung (sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, Erstlinie) - Gemeinsamer



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, Erstlinie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Avelumab
- **Handelsname:** Bavencio
- **Therapeutisches Gebiet:** Urothelkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-03-01-D-646)

Modul 1

(pdf 715,74 kB)

Modul 2

(pdf 752,08 kB)

Modul 3

(pdf 1,87 MB)

Modul 4

(pdf 7,70 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/658/>

01.06.2021 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Avelumab (Bavencio®)

Bavencio wird als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind; Erstlinienerhaltungs-therapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Avelumab als Monotherapie:

Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Mai 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 924.54 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2021
 - Mündliche Anhörung: 06.07.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.06.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**
(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.06.2021** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Avelumab - 2021-03-01-D-646*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.07.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.06.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.10.2017 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 01.12.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.04.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Juli 2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Avelumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Merck Serono GmbH	22.06.2021
Roche Pharma AG	17.06.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	21.06.2021
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.06.2021
Pfizer Pharma GmbH	22.06.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	22.06.2021
Astellas Pharma GmbH	22.06.2021
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	22.06.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Merck Serono GmbH						
Osowski, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schlichting, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Trescher, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nei
Mundel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Ellinghausen, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Buhck, Hr. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Kusick, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Popfinger, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH						
Bölke, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schmitter, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Mühlbauer, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Astellas Pharma GmbH						
Utzinger, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Reusch, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V						
Grimm, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	22.06.2021
Stellungnahme zu	Avelumab (Bavencio®)
Stellungnahme von	Merck Serono GmbH <u>Hinweis:</u> Der Wirkstoff Avelumab wird in einer Zusammenarbeit der pharmazeutischen Unternehmen Merck und Pfizer entwickelt. Die Pfizer Pharma GmbH gibt eine inhaltsgleiche Stellungnahme ab.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Folgenden nimmt die Merck Serono GmbH zur IQWiG-Bewertung von Avelumab (Bavencio®) Stellung. Dabei sind aus Sicht der Merck Serono GmbH die folgenden Punkte relevant und hervorzuheben: 1. Hoher therapeutischer Bedarf in der Indikation lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Patienten, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind 2. Erheblicher Zusatznutzen für die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie basierend auf einer bislang unerreichten Verlängerung des Gesamtüberlebens in Kombination mit Vorteilen in der Morbidität und Erhaltung der Lebensqualität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit Auf weitere Details der IQWiG-Bewertung wird im spezifischen Teil der Stellungnahme eingegangen. Hintergrund Avelumab (Bavencio®) ist seit dem 21. Januar 2021 als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, zugelassen. Für die Nutzenbewertung in dieser Indikation liegt mit der Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 eine methodisch hochwertige RCT der Phase III vor. In der Studie wurden Patienten, die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit Gemcitabin progressionsfrei sind, eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Avelumab (plus BSC) oder BSC randomisiert. BSC wurde im Rahmen einer Beratung durch den G-BA am 09. Juli 2020 als zVT bestimmt [1]. Dies entspricht	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dem von den Fachgesellschaften als bisherigen Behandlungsstandard beschriebenen Vorgehen eines abwartenden und beobachtenden Verhaltens mit engmaschigen Kontrollen [1]. Ein direkter Vergleich von Avelumab gegenüber der zVT BSC ist somit auf Basis der Studie JAVELIN Bladder 100 möglich. Gemäß der Klassifizierung der Evidenzstufen in § 5 Absatz 6 der AM-NutzenV entspricht die Studie JAVELIN Bladder 100 dem Evidenzlevel Ib. Das IQWiG folgt dem pharmazeutischen Unternehmer und schätzt das Verzerrungspotenzial der Studie insgesamt als niedrig ein [2]. Die im Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant. 1. Hoher therapeutischer Bedarf in der Indikation lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Patienten, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind Das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Urothelkarzinom ist eine aggressive Krebserkrankung; das Fünf-Jahres-Überleben liegt in Deutschland unter 20% [3]. Auch frühe Stadien rezidivieren häufig und frühzeitig, trotz radikaler Zystektomie, was die Prognose deutlich verschlechtert [4]. Es besteht demnach ein hoher Bedarf an wirksamen Therapieoptionen; die letzte therapeutische Innovation mit Verlängerung des Gesamtüberlebens stellte die Einführung der platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Gemcitabin im Jahr 1978 dar. Mit der Zulassung von Avelumab steht den Patienten erstmals eine Erstlinien-Erhaltungstherapie als neuartiger Therapieansatz im Anwendungsgebiet zur Verfügung. Die Behandlung mit Avelumab setzt vor dem Versagen der platinbasierten Erstlinienchemotherapie an und ermöglicht den Patienten die Chance	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auf ein längeres Leben. Ein statistisch signifikanter, erheblicher Überlebensvorteil durch die Behandlung mit Avelumab wurde in einer RCT belegt, auf deren Grundlage die Zulassung erfolgte. Diese Ergebnisse haben bereits kurz nach Zulassung zur Aufnahme von Avelumab in internationale Leitlinien mit starkem Empfehlungsgrad geführt [5-8]. 2. Erheblicher Zusatznutzen für die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie basierend auf einer bislang unerreichten Verlängerung des Gesamtüberlebens in Kombination mit Vorteilen in der Morbidität und Erhaltung der Lebensqualität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit Das IQWiG sieht einen beträchtlichen Zusatznutzen für Avelumab basierend auf der Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens im Vergleich zur zVT um 50%. Unter Berücksichtigung der per se bekannten und gut handhabbaren Nebenwirkungen stuft das IQWiG den Zusatznutzen insgesamt als gering ein. Im Folgenden wird erläutert, warum der Zusatznutzen für Avelumab – abweichend von der Einschätzung des IQWiG – als erheblich gegenüber BSC einzustufen ist. a) Die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie erzielt eine bislang unerreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens. Für Avelumab zeigte sich eine bislang unerreichte Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mehr als sieben Monate gegenüber BSC; dies entspricht einer 50%igen Verlängerung des Gesamtüberlebens (siehe Tabelle 1). Dieser statistisch signifikante Vorteil für Avelumab gegenüber der zVT hinsichtlich der Mortalität zeigte sich in der Gesamtpopulation bereits in der geplanten Interimanalyse vom 21. Oktober 2019. Damit war das Studienziel	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
erreicht und der konfirmatorische Wirksamkeitsnachweis erbracht. In der Folge wurde die Zulassung basierend auf diesen reifen Ergebnissen ausgesprochen. Eine auf Anforderung der FDA 90 Tage später durchgeführte Auswertung der Verträglichkeit und des Gesamtüberlebens bestätigte die Ergebnisse der Interimanalyse auch hinsichtlich des Überlebensvorteils. Tabelle 1: Ergebnisse zur Mortalität <table border="1"> <tr> <td rowspan="2">JAVELIN Bladder 100 (FAS)</td><td>Avelumab vs. BSC</td></tr> <tr> <td>HR [95%-KI]; p-Wert Mediane Verlängerung des OS</td></tr> <tr> <td colspan="2">Mortalität</td></tr> <tr> <td>OS</td><td>0,69 [0,56; 0,86]; 0,0010 7,1 Monate</td></tr> <tr> <td colspan="2">BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben.</td></tr> </table> b) Vorteile in der Morbidität sowie valide Daten zum Erhalt der symptom- und gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterstreichen den Zusatznutzen der Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie. Zusätzlich zum signifikanten Überlebensvorteil konnte der positive Nutzen der Behandlung mit Avelumab für die Patienten auch durch signifikante Vorteile hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bei einem erhaltenen Gesundheitszustand und gleichbleibender Lebensqualität belegt werden. Das progressionsfreie Überleben inklusive der Zeit bis zur Folgetherapie, die Symptomkontrolle und	JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab vs. BSC	HR [95%-KI]; p-Wert Mediane Verlängerung des OS	Mortalität		OS	0,69 [0,56; 0,86]; 0,0010 7,1 Monate	BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben.		
JAVELIN Bladder 100 (FAS)		Avelumab vs. BSC								
	HR [95%-KI]; p-Wert Mediane Verlängerung des OS									
Mortalität										
OS	0,69 [0,56; 0,86]; 0,0010 7,1 Monate									
BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben.										

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)											
der Erhalt der Lebensqualität sind in der palliativen Therapiesituation des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms wichtige Parameter für den Patienten. Avelumab erzielte sowohl eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als auch der Zeit bis zur Folgetherapie (siehe Tabelle 2). Tabelle 2: Ergebnisse zur Morbidität <table border="1" data-bbox="259 622 985 1110"> <tr> <td data-bbox="259 622 560 794" rowspan="2">JAVELIN Bladder 100 (FAS)</td><td data-bbox="560 622 985 671">Avelumab vs. BSC</td></tr> <tr> <td data-bbox="560 671 985 794">HR [95%-KI]; p-Wert Mediane Verlängerung der Zeit bis zum Ereignis</td></tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="259 794 985 847">Morbidität</td></tr> <tr> <td data-bbox="259 847 560 940">PFS</td><td data-bbox="560 847 985 940">0,62 [0,52; 0,75]; 0,0001 1,7 Monate</td></tr> <tr> <td data-bbox="259 940 560 1032">Zeit bis zur Folgetherapie</td><td data-bbox="560 940 985 1032">0,50 [0,42; 0,60]; 0,0001 5,3 Monate</td></tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="259 1032 985 1110">BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben.</td></tr> </table> Patienten im Interventionsarm bewerteten ihren Gesundheitszustand ohne signifikante Abweichungen zu den Patienten unter BSC, gemessen anhand der EQ-5D VAS, sowie die symptom- und gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des NFBISI-18. Dies zeigt deutlich, dass die erhebliche Wirksamkeit von Avelumab ohne Auswirkungen auf den	JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab vs. BSC	HR [95%-KI]; p-Wert Mediane Verlängerung der Zeit bis zum Ereignis	Morbidität		PFS	0,62 [0,52; 0,75]; 0,0001 1,7 Monate	Zeit bis zur Folgetherapie	0,50 [0,42; 0,60]; 0,0001 5,3 Monate	BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben.		
JAVELIN Bladder 100 (FAS)		Avelumab vs. BSC										
	HR [95%-KI]; p-Wert Mediane Verlängerung der Zeit bis zum Ereignis											
Morbidität												
PFS	0,62 [0,52; 0,75]; 0,0001 1,7 Monate											
Zeit bis zur Folgetherapie	0,50 [0,42; 0,60]; 0,0001 5,3 Monate											
BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben.												

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesundheitszustand wie auch die symptom- und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erreicht wird. Das IQWiG zieht aus dem validierten Fragebogen NFBISI-18 nur die Ergebnisse zu den Subskalen DRS-P und TSE für die symptombezogene Lebensqualität heran. Daneben umfasst der NFBISI-18 die Subskalen DRS-E und FWB, die wichtige Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abfragen. Über die Einzelitems „Ich mache mir Sorgen, dass sich mein Zustand verschlechtern wird“ und „Ich bin traurig“ der Subskala DRS-E sowie die Einzelitems „Ich kann mein Leben genießen“ und „Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden“ der Subskala FWB werden körperliche, geistige und soziale Gesundheitswahrnehmungen sowie funktionale Fähigkeiten erfasst. Es wurde gezeigt, dass der Gesamtfragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, nicht nur der symptombezogenen Lebensqualität, reliabel, valide und änderungssensitiv ist [9-11]. Mit dem Dossier wurden neue Daten zur Bestätigung der psychometrischen Validität des Fragebogens für alle 18 Items eingereicht [9-12], womit die Anforderungen des G-BA erfüllt werden [13]. Die Erfassung von Symptomatik und Lebensqualität sind relevante Endpunkte, die aus Sicht des Patienten erhoben und bewertet werden sollten. Aufgrund der nachgewiesenen Validität des NFBISI-18 sollten die Ergebnisse zur symptombezogenen wie auch gesundheitsbezogenen Lebensqualität in die Bewertung des Zusatznutzens eingehen. c) Die unter der Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie aufgetretenen Nebenwirkungen sind bekannt und gut handhabbar.	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die positiven Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität werden durch die aufgetretenen bekannten und gut handhabbaren Nebenwirkungen, die hauptsächlich als nicht schwer eingeordnet wurden, nicht gemindert. Bei der Bewertung der Verträglichkeit von Avelumab für die frühe Nutzenbewertung ist zu berücksichtigen, dass hier eine aktive Therapie mit einem immunonkologischen Wirkstoff gegen BSC verglichen wird, also gegen ein lediglich abwartendes und beobachtendes Verhalten mit unterstützenden und lindernden Therapien u. a. zur Symptomkontrolle. Die unter Avelumab aufgetretenen unerwünschten Ereignisse entsprechen sowohl den bereits aus anderen Anwendungsgebieten von Avelumab bekannten, als auch den mit der Wirkstoffklasse der PD-1/PD-L1-Immunchekpoint-Inhibitoren einhergehenden Nebenwirkungen [14]. In der Fachinformation von Avelumab werden präventive Maßnahmen sowie Handlungsempfehlungen bei Auftreten solcher Nebenwirkungen aufgelistet [5]. Diese Nebenwirkungen gelten insgesamt als gut erkenn- und handhabbar. Hervorzuheben ist, dass sich das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Avelumab statistisch nicht von dem von BSC unterscheiden hat. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse waren überwiegend von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Weiterhin wirken sich die unerwünschten Nebeneffekte der Behandlung mit Avelumab im Vergleich zu BSC nach Einschätzung der Patienten nicht nachteilig auf ihre Lebensqualität aus, wie aus den Ergebnissen der Subskala TSE des Fragebogens NFBISI-18 zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutlich wird: Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungen. Für das Einzelitem „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ aus der Subskala TSE zeigte sich sogar ein	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
statistisch signifikanter Vorteil für Avelumab. Die Einschätzung der Patienten hinsichtlich der Auswirkungen der Nebenwirkungen spricht für eine im Vergleich zur zVT verringerte Belastung durch die Therapie und somit für eine wichtige Verbesserung der Therapiesituation für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom durch Avelumab. Dies unterstreicht den erheblichen Zusatznutzen basierend auf der Verlängerung des Gesamtüberlebens. Insgesamt hat sich die gute Verträglichkeit von Avelumab auch in der Indikation Urothelkarzinom bestätigt. Durch eine Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie bleibt der Behandlungserfolg der Erstlinienchemotherapie im Vergleich zu BSC erheblich länger bestehen. Unter Berücksichtigung der hohen Aggressivität und Letalität des Urothelkarzinoms stellt die 50%ige Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Avelumab gegenüber BSC einen erheblichen Zusatznutzen für den Patienten dar. Zusätzlich sind die Ergebnisse in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität ebenfalls als ein erheblicher Vorteil für die Patienten zu werten. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprechen dem bereits bekannten und gut charakterisierten Nebenwirkungsprofil von Avelumab und sind gut handhabbar. Nach Einschätzung der Patienten anhand der Subskala TSE des Fragebogens NFBISI-18 zeigte sich zudem, dass die unerwünschten Nebeneffekte der Behandlung die Lebensqualität nicht beeinträchtigen. Zusammenfassend ergibt sich für die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber BSC. Während bislang ein abwartendes und beobachtendes Verhalten mit engmaschigen Kontrollen, in der Studie JAVELIN Bladder 100 als BSC-Therapie umgesetzt, als Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet galt [1], stellt die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie einen bisher nicht	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bekannten Therapieansatz dar und bietet den Patienten die Chance durch eine aktive Therapie mit einer hochwirksamen Behandlung den aktuellen Therapieerfolg längerfristig aufrecht zu erhalten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6, Z. 16-25 S. 7 Z. 13-36	Erheblicher Zusatznutzen auf Basis des Gesamtüberlebens bei guter Verträglichkeit der lebenszeitverlängernden Therapie mit Avelumab <u>Anmerkung:</u> Aus Sicht des IQWiG führen die Ergebnisse einzelner unerwünschter Ereignisse zu einer Herabstufung des Zusatznutzens. <u>Position der Merck Serono GmbH:</u> Die gute Verträglichkeit von Avelumab in den zugelassenen Anwendungsgebieten Merkelzellkarzinom und Nierenzellkarzinom hat sich in der Indikation Urothelkarzinom bestätigt. Auch die EMA bescheinigt die gute Verträglichkeit der Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie [15]. Das Nebenwirkungsprofil von Avelumab erweist sich als vergleichbar mit dem anderer Immuncheckpoint-Inhibitoren in anderen Tumorentitäten und ist gut handhabbar [14]. Die in der Studie JAVELIN Bladder 100 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse entsprechen den bekannten, gut erkenn- und handhabbaren Nebenwirkungen. Die meisten mit	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Nutzenbewertung von Avelumab als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Studie JAVELIN Bladder 100 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vorgelegt. In dieser Studie wurde Avelumab + Best Supportive Care mit alleiniger Best Supportive Care verglichen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Avelumab, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Behandlung mit Avelumab assoziierten unerwünschten Ereignisse klingen nach Einleitung geeigneter Maßnahmen ab [5]. Dies gilt auch für die Ereignisse, die unter den durch das IQWiG betrachteten SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zusammengefasst werden. Ereignisse, wie z. B. unerwünschte Ereignisse mit den PT Obstipation, Harnwegsinfektion, Husten oder Trockene Haut, sind gut erkennbar und können mit geeigneten medizinischen Maßnahmen effektiv behandelt werden. Die in der Studie JAVELIN Bladder 100 beobachteten unerwünschten Ereignisse waren meist von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und wurden auch durch das IQWiG „der Kategorie nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen“ zugeordnet [2]. Die unter Behandlung mit Avelumab aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignisse aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen waren nahezu ausschließlich von Grad 3 (27 von 29 Ereignissen) und damit definitionsgemäß nicht unmittelbar lebensbedrohlich. Zudem umfasst auch diese SOC vorrangig Ereignisse, die gut erkenn- und handhabbar sind, wie z. B. unerwünschte Ereignisse mit den PT Appetit vermindert, Hyperglykämie und	In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt Nachteile für Avelumab bei den schweren UE, sowie im Detail überwiegend auch bei den spezifischen UE. In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zeigt sich eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben. Für die Krankheitssymptomatik ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Avelumab. Es liegen keine geeigneten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den schweren UE, sowie im Detail überwiegend auch bei den spezifischen UE. Das Ausmaß dieser Nachteile wird jedoch nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung im Ausmaß des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre. Somit wird für Avelumab + Best Supportive Care im Vergleich zu alleiniger Best Supportive Care ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie JAVELIN Bladder 100. Das Verzerrungspotential wird für das Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hypertriglyzeridämie. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass hier die Verträglichkeit des aktiven, hochwirksamen, immunonkologischen Wirkstoffes Avelumab mit einer unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen im Rahmen einer BSC-Therapie verglichen wird. Arzneimittel-assoziierte Nebenwirkungen sind daher generell im Interventionsarm häufiger als im Kontrollarm zu erwarten. Das IQWiG zieht in seiner Bewertung zudem schwere unerwünschte Ereignisse mit den PT Lipase erhöht und Amylase erhöht heran. Bei diesen Ereignissen handelt es sich um Laborparameter, die nicht zwangsläufig mit für den Patienten spürbaren Symptomen verbunden sind und daher als nicht patientenrelevant gelten [16]. Darüber hinaus hat sich die Einteilung der Schweregrade nach NCI-CTCAE für die Laborwerte zur Diagnose erhöhter Lipase- und Amylase-Werte während der Studienlaufzeit geändert. Die aktuelle Version 5.0 (2017) differenziert im Gegensatz zu der in der Studie JAVELIN Bladder 100 verwendeten Version 4.03 (2010) hinsichtlich begleitender Symptomatik. Asymptomatische Patienten, die bei Laborwerten $>2,0-5,0 \times \text{ULN}$ gemäß Version 4.03 mit NCI-CTCAE-Grad 3 bewertet wurden, fallen gemäß der aktuellen Version 5.0 in den NCI-CTCAE-Grad 2 (siehe Tabelle 3).	Das Verzerrungspotential für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand wird als hoch eingestuft, zum einen aufgrund der fehlenden Verblindung und zum anderen da einige Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung eingegangen sind. Für die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen wird insgesamt kein erhöhtes Verzerrungspotential abgeleitet. Eine relevante Unsicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen besteht zum einen darin, dass keine Daten zur Lebensqualität vorliegen, denen insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation bei fortgeschrittener Erkrankung ein hoher Stellenwert beigemessen wird. Zum anderen korrespondiert der deutlich positive Therapieeffekt auf das Gesamtüberleben nicht mit entsprechend positiven Auswirkungen auf die untersuchte Krankheitssymptomatik, die im vorliegenden Anwendungsgebiet von Avelumab, auch laut diesbezüglicher Äußerungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren, in der Versorgungsrealität ausgeprägt ist. Darüber hinaus hat, im Vergleich zur aktuellen Versorgungsrealität, ein verhältnismäßig geringer Anteil an Patientinnen und Patienten aus der Studie eine Folgetherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor erhalten. Diese Limitationen führen dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

Tabelle 3: Unterschiedliche Schweregradeinteilung gemäß NCI-CTCAE Version 4.03 und 5.0 für die PT Lipase erhöht bzw. Amylase erhöht

NCI-CTCAE	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Version 4.03 [17]	>ULN- 1,5 x ULN	>1,5- 2,0 x ULN	>2,0- 5,0 x ULN	>5,0 x ULN
Version 5.0 [18]	>ULN- 1,5 x ULN	>1,5- 2,0 x ULN; >2,0- 5,0 x ULN und asymptoma tisch	>2,0- 5,0 x ULN mit Anzeichen oder Symptomen ; >5,0 x ULN und asymptoma tisch	>5,0 x ULN und mit Anzeichen oder Symptomen
NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, ULN: Upper Limit of Normal.				

Die in der Studie JAVELIN Bladder 100 erhobenen Daten erlauben keinen Rückschluss darauf, wie viele Patienten während der Studie erhöhte Lipase- bzw. Amylase-Werte mit begleitenden Symptomen aufwiesen.

Insgesamt ist bei der Abwägung des Zusatznutzens von Avelumab zu beachten, dass es im Anwendungsgebiet des

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms derzeit keine Behandlungsalternative für die schwer kranken Patienten gibt und ein abwartendes und beobachtendes Verhalten mit engmaschigen Kontrollen als bisheriger Behandlungsstandard galt [1]. Darüber hinaus konnte auch anhand der Ergebnisse des Fragebogens NFBISI-18 gezeigt werden, dass es keinen Unterschied hinsichtlich der symptom- und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der Therapie mit Avelumab und BSC gab. Obwohl die Patienten mit Avelumab eine hochwirksame immunonkologische Therapie erhielten und dadurch im Vergleich zur nicht zielgerichteten Behandlung mit BSC generell mehr Nebenwirkungen zu erwarten hatten, zeigte insbesondere die Auswertung der Subskala TSE, dass die Lebensqualität der Patienten ihrer eigenen Einschätzung nach unter Therapie mit Avelumab im Vergleich zur zVT erhalten bleibt. Für das Einzelitem „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ aus der Subskala TSE zeigte sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil für Avelumab. Auf dieser Basis ist unter Berücksichtigung der palliativen Behandlungssituation ohne Aussicht auf Verbesserung des Gesundheitszustands, dem bekannten und gut handhabbaren Sicherheitsprofil von Avelumab sowie der Abwägung der gezeigten Behandlungsunterschiede in den	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verträglichkeitsendpunkten die Ableitung eines geringeren Nutzens von Avelumab gegenüber BSC für die Endpunktkategorie Verträglichkeit nicht gerechtfertigt. Trotz des erheblichen Überlebensvorteils durch die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie sieht das IQWiG durch die einzelnen, mehrheitlich jeweils nicht schwerwiegenden/nicht schweren und gut handhabbaren unerwünschten Ereignisse negative Auswirkungen für die Gesamtbewertung. Diese Einzelergebnisse stellen den erheblichen Überlebensvorteil jedoch nicht in Frage. Eine Herabstufung des Zusatznutzens von Avelumab gegenüber der zVT aufgrund von Anhaltspunkten für vereinzelt vermehrt auftretende unerwünschte Ereignisse unter Therapie mit Avelumab ist nicht haltbar und eine Relativierung der erheblichen Vorteile hinsichtlich der Mortalität und Morbidität basierend auf Ergebnissen zu einzelnen unerwünschten Ereignissen nicht begründet. Die unter Avelumab erzielte Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 50% im Vergleich zu BSC stellt zweifelsfrei eine erhebliche Verbesserung für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet dar. Durch die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie kann der Behandlungserfolg der Erstlinienchemotherapie im Vergleich zu BSC erheblich länger aufrechterhalten werden. Nach Abwägen der Ergebnisse aller betrachteter	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunktkategorien und vor dem Hintergrund, dass durch die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie erstmals eine Behandlungsoption mit einem signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom verfügbar ist, sind in der Gesamtschau die deutlichen Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit hervorzuheben. Insgesamt ergibt sich daraus für die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber BSC. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Unter Berücksichtigung des Vergleichs einer hochaktiven immunonkologischen Therapie gegenüber der zVT BSC und der Abwägung aller Ergebnisse ist in der Endpunktkategorie Verträglichkeit insgesamt kein Zusatznutzen von Avelumab im Vergleich zur zVT abzuleiten. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen der Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie gegenüber der zVT aufgrund der erheblichen Vorteile hinsichtlich der Mortalität und Morbidität bei gleichzeitigem Erhalt der symptom- und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einem bekannten und gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil als erheblich einzustufen.	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5 Z. 24-28	Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des validierten Fragebogens NFBISI-18 und Erhalt der Lebensqualität unter der lebenszeitverlängernden Therapie mit Avelumab <u>Anmerkung:</u> Aus Sicht des IQWiG stellt der Fragebogen NFBISI-18 kein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Das IQWiG postuliert, dass keine Daten zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität vorliegen. <u>Position der Merck Serono GmbH:</u> Die Bedeutung der Symptomkontrolle bei Krebserkrankungen ist aufgrund der außerordentlich hohen Prävalenz von körperlichen und psychischen Symptomen und der Auswirkungen dieser Symptome auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität weithin anerkannt [19]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird zumeist als ein multidimensionales Konzept definiert, das selbstberichtete Symptome, funktionale Fähigkeiten sowie körperliche, geistige und soziale Gesundheitswahrnehmungen umfasst und stellt eine wesentliche, patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Der NFBISI-18, ein auf	Zur Erfassung der Lebensqualität legt pharmazeutische Unternehmer den „NCCN/FACT Bladder Symptom Index-18“ (NFB1SI-18) vor, welcher jedoch nicht geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Da in der Studie JAVELIN Bladder 100 keine weiteren Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden, liegen für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Daten zu dieser Endpunktkategorie vor.

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem FACT-BI basierendes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik von Patienten mit Blasenkrebs, wurde innerhalb des FACT-Systems entwickelt und wird als valides Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen [9-12, 20]. Der vom Patienten selbst auszufüllende Fragebogen besteht aus insgesamt 18 Items und wird in die folgenden drei Subskalen eingeteilt: DRS, TSE und FWB. Die Subskala DRS wird weiter unterteilt in die Subskalen DRS-E und DRS-P [21]. Die für den NFBISI-18 verantwortliche FACIT.org schließt auch eine separate Auswertung von Einzelitems nicht aus [21]. Neben der Symptomatik wird über den Fragebogen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst. Im Rahmen des G-BA-Beratungsgesprächs zu Avelumab wurden für die Akzeptanz des NFBISI-18 genauere Angaben zu den Kriterien, wie die Auswahl der Items des FACT-BI für den NFBISI-18 vorgenommen wurden, gefordert [13]. Zu diesem Zeitpunkt lagen ausschließlich Untersuchungen zur Reliabilität, (Konstrukt-)Validität und Änderungssensitivität der Fragebogenversion mit 16 Items vor. Für die Nutzenbewertung sollten diese Untersuchungen für den NFBISI-18 vorgelegt werden. In der bereits mit dem Dossier in Modul 5 eingereichten Studie von Peipert et al. konnte die Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität der Skalen des	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	NFBISI-18 nachgewiesen werden. Dies bestätigt die Validität des NFBISI-18, insbesondere des NFBISI-18 Gesamtscore, als Instrument der Wahl zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [9-11]. Der NFBISI-18 wurde in seiner neuen Zusammenstellung in dieser Studie nachvalidiert. Die Anforderung des G-BA, die Validität des NFBISI-18 Fragebogens zu zeigen, wurde damit erfüllt. Bereits in früheren Verfahren wurden diverse FACT-Fragebögen innerhalb der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität akzeptiert und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [22-28]. Darüber hinaus wurde der NFBISI-18 bereits von anderen Behörden als Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität akzeptiert. Sowohl das CADTH als auch die EMA werten den NFBISI-18 im Rahmen der Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus und bestätigen dabei, dass Avelumab keine nachteiligen Effekte auf die Lebensqualität der Patienten hat [15, 29]. Insgesamt ist damit der NFBISI-18 als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anzusehen. In der Studie JAVELIN Bladder 100 zeigten sich für den NFBISI-18 Gesamtscore über die gesamte Erhebungsdauer in der MMRM-Analyse für beide Studienarme vergleichbare Ergebnisse. Dies bestätigt den Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit Avelumab im Vergleich zur zVT. Innerhalb des NFBISI-18 ist vor allem die Subskala FWB eine wichtige Größe zur Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die zwei Items dieser Subskala („Ich kann mein Leben genießen“ und „Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden“) bilden dabei den Grad des subjektiven Wohlbefindens eines Patienten ab und sind ähnlich zu den Items des von IQWiG und G-BA akzeptierten globalen Gesundheitsstatus des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 („Wie würden Sie Ihren allgemeinen Gesundheitszustand während der letzten Woche bewerten“ und „Wie würden Sie Ihre allgemeine Lebensqualität in der letzten Woche bewerten“). Indem die Subskala FWB des NFBISI-18 vor allem das psychische Befinden der Patienten untersucht, deckt sie eine der wichtigsten Dimensionen des multidimensionalen Konzepts der Lebensqualität ab, in dem die Patienten selbst ihre Zufriedenheit beurteilen. Diese Erfassung der Patientenzufriedenheit ist als patientenrelevant einzustufen. Für die Subskala FWB zeigten sich in der Studie JAVELIN Bladder 100 über die gesamte Erhebungsdauer in der MMRM-Analyse vergleichbare Ergebnisse für beide Studienarme, wodurch der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Avelumab nochmals verdeutlicht wird.	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fließen verschiedene Aspekte ein, die das körperliche, psychische und soziale Befinden eines Patienten betrachten. Der Fragebogen NFBISI-18 deckt eben diese Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels seiner verschiedenen Subskalen ab, weshalb der NFBISI-18 Gesamtscore als patientenrelevanter Endpunkt in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt und in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden sollte. Basierend auf den Ergebnissen des Fragebogens NFBISI-18 gibt es keinen Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der Therapie mit Avelumab und BSC. Dieses Ergebnis wird erreicht, obwohl es sich bei Avelumab um eine hochwirksame immunonkologische Therapie handelt. Dies zeigt, dass die Lebensqualität der Patienten ihrer eigenen Einschätzung nach unter der Therapie mit Avelumab im Vergleich zur zVT erhalten bleibt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der NFBISI-18 Gesamtscore des patientenberichteten Fragebogens NFBISI-18 stellt einen patientenrelevanten Endpunkt in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebensqualität dar, der in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist.0	
-	Hinweis zur Änderung der Angaben in Modul 3, Abschnitt 3.3.3. und Abschnitt 3.3.5 Mit Stand der Lauer-Taxe vom 15. Juli 2021 ergeben sich Änderungen in Bezug auf Modul 3. Der aktuelle Apothekenverkaufspreis für eine Durchstechflasche Avelumab à 200 mg zur Herstellung einer Infusionslösung beträgt 834,55 €. Die Arzneimittelkosten für Avelumab für die GKV belaufen sich insgesamt auf 81.867,76 € bei einem fiktiven Jahresverbrauch von 104 Vials und auf 39.359,50 € bei einer Behandlungsdauer von 25 Wochen (mediane Behandlungsdauer in der Studie JAVELIN Bladder 100). Dahingehend sind die jährlichen Kosten für die zusätzlich notwendigen Leistungen bei Anwendung des Arzneimittels gemäß Fachinformation unverändert geblieben.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best Supportive Care
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DRS	Disease-Related Symptoms
DRS-E	Disease-Related Symptoms– Emotional
DRS-P	Disease-Related Symptoms – Physical
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FACT-BI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FWB	Function and Well-Being
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model for Repeated Measures)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NFBISI-18	National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmierter Zelltod-Rezeptor 1 (Programmed Cell Death Protein 1)
PD-L1	Programmierter Zelltod-Ligand 1 (Programmed Cell Death Ligand 1)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PT	Preferred Term
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class
TSE	Treatment Side Effects
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visual Analogue Scale
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - 2020-B-106 Avelumab. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4500/2021-03-01_Informationen-zVT_Avelumab_D-646.pdf. [Zugriff am: 15.06.2021]
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avelumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. IQWiG-Berichte – Nr. 1122. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4499/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Avelumab_D-646.pdf. [Zugriff am: 15.06.2021]
3. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.01.2021]
4. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
5. Merck Europe BV. Fachinformation Bavencio®. Stand: Januar. 2021.
6. ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations. 2020. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations4>. [Zugriff am: 15.06.2021]
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Bladder Cancer – NCCN Evidence Blocks™. Version 3. 2021.
8. Witjes JAC, Bruins HM, Cathomas R, Compérat E, Cowan NC, Efstathiou JA, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2021.
9. Peipert JD, Cella D. Cross-sectional Validation, Responsiveness to Change, and Responder Definition for the NCCN/FACT Bladder Symptom Index (NFBISI-18) Among Individuals with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (UC) – Final Report. 2021.
10. Peipert JD, Chang J, Li S, Di Pietro A, Cislo P, Cappelleri JC, et al. Responsiveness and Responder Definitions for the NCCN/FACT Bladder Symptom Index (NFBISI-18)

- in Individuals With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (UC). Conference Abstract ISPOR. 2021.
11. Peipert JD, Chang J, Li S, Di Pietro A, Cislo P, Cappelleri JC, et al. Reliability, validity, and clinically important differences (CIDs) on the NCCN/FACT Bladder Symptom Index (NFBISI-18) among individuals with locally advanced or metastatic urothelial cancer (UC). Abstract No. 408. Presented at the 2021 Genitourinary Cancers Symposium, February 11-13. 2021.
 12. Jensen SE, Beaumont JL, Jacobsen PB, Abernethy A, Syrjala KL, Cella D. Measuring priority symptoms in advanced bladder cancer: development and initial validation of a brief symptom index. *J Support Oncol*. 2013;11(2):86-93.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-106 – Avelumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. 2020.
 14. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95.
 15. European Medicines Agency (EMA). Bavencio-H-C-004338-II: EPAR - Assessment Report - Variation. 2021. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>. [Zugriff am: 04.01.2021]
 16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0. 2020. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf>. [Zugriff am: 15.06.2021]
 17. U.S.Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. 2004. Verfügbar unter: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. [Zugriff
 18. U.S.Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. 2017. Verfügbar unter: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_QuickReference_5x7.pdf. [Zugriff am: 15.06.2021]
 19. Cella D, Rosenbloom SK, Beaumont JL, Yount SE, Paul D, Hampton D, et al. Development and validation of 11 symptom indexes to evaluate response to chemotherapy for advanced cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(3):268-78.
 20. Degboe A, Ivanescu C, Rohay JM, Turner RR, Cella D. Validity and performance of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder (FACT-BI) among advanced urothelial cancer patients. *Support Care Cancer*. 2019;27(11):4189-98.
 21. Cella D. FACT Symptom Indexes for regulatory and other purposes. FACIT Organization Manual. 2014.
 22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 – Palbociclib. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.06.2021]

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 – Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4157/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.06.2021]
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.06.2021]
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 – Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: nicht vor-behandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4914/2018-04-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_nAWG_D-305_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.06.2021]
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.06.2021]
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6286/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.06.2021]
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7015/2020-11-05_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-541_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.06.2021]
29. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). pCODR Expert Review Committee (PERC) Final Recommendation for Avelumab (Bavencio). 2021.

5.2 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	22. Juni 2021
Stellungnahme zu	Avelumab (Bavencio®) Vorgangsnummer 2021-03-01-D-646 Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC), die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressions-frei sind.
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.06.2021 wurde die Nutzenbewertung zu Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind) veröffentlicht (1). Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vermarktet den Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®) zur Behandlung des metastasierten UC in Deutschland (2) und nimmt folgend Stellung zur Nutzenbewertung von Avelumab. Im Einzelnen wird dabei zu folgenden Punkten Stellung genommen: • Vorliegen von Daten zur Lebensqualität (Seite 5) • Bewertung der immunvermittelten UE (Seite 6)	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5, 24-28 39, 10-11	Vorliegen von Daten zur Lebensqualität Anmerkung: Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass „in der Studie JAVELIN Bladder 100 [...] kein Endpunkt erhoben [wurde], der für die Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet“ sei. Diese Feststellung ist zumindest in dieser kategorischen Form aus Sicht von Roche nicht nachvollziehbar. Vorgeschlagene Änderung: Die Tatsache, dass in der Subskala FWB (Function and Well-Being) des verwendeten PRO-Instruments NFBISI-18 (3) im Prüfarm gegenüber dem Kontrollarm keine Verschlechterung zu beobachten war, ist ein deutlicher Hinweis auf die erhaltene Lebensqualität unter aktiver Therapie und sollte in der Bewertung Berücksichtigung finden.	Zur Erfassung der Lebensqualität legt pharmazeutische Unternehmer den „NCCN/FACT Bladder Symptom Index-18“ (NFB1SI-18) vor, welcher jedoch nicht geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Da in der Studie JAVELIN Bladder 100 keine weiteren Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden, liegen für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Daten zu dieser Endpunktkategorie vor.

<i>Roche begründet dies wie folgt:</i> Der Fragebogen NFBISI-18 (3) ist vom NCCN-FACT als eines von 3 Instrumenten zur Erfassung der Patient-Reported Outcomes (PRO) von Patienten mit Blasenkarzinom entwickelt worden, da generische Instrumente der Erfassung der Lebensqualität der besonderen Situation der betroffenen Patienten nicht ausreichend Rechnung tragen (4). 16 der 18 Fragen dieses Instruments sind auch im deutlich umfangreicheren Bogen FACT-BI (5) mit insgesamt 39 Fragen enthalten, es gibt auch noch eine kürzere Version mit 7 Fragen, die ausschließlich Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Therapie abdeckt. Der FACT-BI enthält generische (entsprechend dem FACT-G) und entitätsspezifische Fragen zur Morbidität und den Nebenwirkungen sowie Fragen zur Lebensqualität (jeweils zu beantworten auf einer 5-stufigen NRS (Numerische Ratingskala) von 0=„überhaupt nicht“ bis 4=„sehr“); letztere sind auch Bestandteil des NFBISI-18: • Ich bin in der Lage, mein Leben zu genießen. • Ich bin derzeit zufrieden mit meiner Lebensqualität. Es liegen ausführliche Untersuchungen der psychometrischen Eigenschaften von FACT-BI und NFBISI-18 vor (6–8), und auch in klinischen Studien werden die Instrumente zur Messung von Morbidität und Lebensqualität häufig eingesetzt. Sicherlich ist die Aussagekraft eines kurzen PRO-Inventars für Studien, in denen die Frage nach der Lebensqualität im Vordergrund steht, begrenzt, dies gilt allerdings aus methodisch-wissenschaftlicher Sicht auch für die validierten, umfangreicheren Fragebögen (4)	
---	--

	Im hier vorliegenden Verfahren geht es aber in der Hauptsache um die Frage, ob durch die – gegenüber Best Supportive Care allein naturgemäß – häufigeren Nebenwirkungen der aktiven Therapie die Lebensqualität der Patienten relevant beeinträchtigt ist. Dies ist auf Basis der vorliegenden Daten zur Subskala FWB des NFBISI-18 offensichtlich nicht der Fall.	
6, 12-13 40, 4	Bewertung der immunvermittelten UE Anmerkung: Das IQWiG stellt unter dem Punkt „Spezifische UEs“ fest: „Immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen: Für die Endpunkte immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. [...] Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.“ Vorgeschlagene Änderung: Dieser Absatz kann nach Auffassung von Roche entfallen. <i>Roche begründet dies wie folgt:</i> Die Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) unter Checkpoint-Inhibitoren war aufgrund der dynamischen Entwicklung und dem raschen Erkenntnisgewinn mit dieser Wirkstoffgruppe in den letzten Jahren immer wieder Änderungen und Ergänzungen unterworfen.	Für den Endpunkt „Infusionsbedingte Reaktionen“ liegen keine verwertbaren Daten vor. In seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für den Endpunkt „Immunvermittelte UE“ basierend auf den a priori definierten PT-Listen ohne eine weitere kausale, stufenweise ausschließende Verknüpfung, getrennt nach UE, schweren UE und schwerwiegenden UE, vorgelegt. Die Gesamtrate der immunvermittelten UE wird jedoch lediglich ergänzend dargestellt, da keine für die Einschätzung der Patientenrelevanz notwendige Darstellung der CTCAE-Grade der eingehenden PTs vorliegt und daher der Anteil an Ereignissen, die nicht patientenrelevant sind, unklar ist. Für den Endpunkt „Immunvermittelte SUE“ zeigt sich auf Basis der nachgereichten Auswertungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Immunvermittelte schwere UEs“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + BSC.

	Ganz unabhängig von der Frage der Bewertbarkeit der immunvermittelten UE in der Studie JAVELIN Bladder 100 ist die separate Bewertung der Gesamtraten von AESI und Infusionsreaktionen (infusion-related symptoms, IRR) beim Vergleich von Studienarmen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus (z. B. Checkpointblockade gegenüber Chemotherapie) bzw. unterschiedlicher Verabreichung (z. B. i. v.- vs. orale Therapie) nicht zielführend, was natürlich ganz besonders im vorliegenden Fall relevant ist, in dem im Kontrollarm keine aktive Therapie stattfand. AESI werden vom Hersteller speziell für das zu prüfende Arzneimittel definiert, und insofern treten diese Ereignisse im Prüfarm gegenüber dem Kontrollarm zwangsläufig gehäuft auf. Falls die einzelnen AESI für den Patienten relevant waren (z. B. weil sie schwer oder schwerwiegend waren bzw. zum Abbruch der Behandlung führten), wurden sie in den entsprechenden Kategorien der Verträglichkeit bereits bewertet, eine separate Bewertung der AESI als eigene Kategorie führt damit zu einer „Doppelzählung“ und verfälscht die Saldierung von Nutzen und Risiken einer Behandlung.	
--	---	--

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Avelumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4499/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Avelumab_D-646.pdf [aufgerufen am: 07.06.2021].
2. Roche Pharma AG. Fachinfo Tecentriq: Stand: April 2021 [aufgerufen am: 01.06.2021].
3. Jensen SE, Beaumont JL, Jacobsen PB, Abernethy A, Syrjala KL, Cella D. Measuring priority symptoms in advanced bladder cancer: development and initial validation of a brief symptom index. *J Support Oncol*; 11(2):86–93, 2013. doi: 10.1016/j.suponc.2012.07.002.
4. Zimmermann K, Mostafaei H, Heidenreich A, Schmelz HU, Shariat SF, Mori K. Health-related quality of life in bladder cancer patients: general and cancer-specific instruments. Part 1. *Curr Opin Urol*; 31(4):297–303, 2021. doi: 10.1097/MOU.0000000000000893.
5. Degboe A, Ivanescu C, Rohay JM, Turner RR, Cella D. Validity and performance of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder (FACT-BI) among advanced urothelial cancer patients. *Support Care Cancer*; 27(11):4189–98, 2019. doi: 10.1007/s00520-019-04709-0.
6. Peipert J, Chang J, Li S, Di Pietro A, Cislo P, Cappelleri JC et al. PCN214 Responsiveness and Responder Definitions for the NCCN/FACT Bladder Symptom Index (NFBISI-18) in Individuals With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (UC). *Value in Health*; 24:S59-S60, 2021. doi: 10.1016/j.jval.2021.04.305.
7. Peipert J, Chang J, Li S, Di Pietro A, Cislo P, Cappelleri JC et al. Reliability, validity, and clinically important differences (CIDs) on the NCCN/FACT Bladder Symptom Index (NFBISI-18) among individuals with locally advanced or metastatic urothelial cancer (UC). *JCO*; 39(6_suppl):408, 2021. doi: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.408.
8. Zimmermann K, Mostafaei H, Heidenreich A, Schmelz HU, Shariat SF, Mori K. Health-related quality of life in bladder cancer patients: bladder cancer-specific instruments and domains. Part 2. *Curr Opin Urol*; 31(4):304–14, 2021. doi: 10.1097/MOU.0000000000000894.

5.3 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	21.06.2021
Stellungnahme zu	Avelumab (Bavencio®), Urothelkarzinom (IQWiG-Berichte – Nr. 1122, Dossierbewertung A21-23, Version 1.0, 28.05.2021)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Avelumab (Bavencio®) wird als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.¹ Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens, erfolgte am 01.06.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).² Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) hat den Wirkstoff Nivolumab in der Indikation des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie in Verkehr gebracht und die frühe Nutzenbewertung durchlaufen. BMS möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Avelumab Stellung zu nehmen.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung zur Gewichtung des Gesamtüberlebens: Das IQWiG sieht in seiner Empfehlung zum Zusatznutzen für Avelumab als Erstlinienerhaltungstherapie in Kombination mit Best supportive Care (BSC) im Vergleich zu BSC in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Avelumab (Bavencio®) konnte in der für die Nutzenbewertung einen medianen Überlebensvorteil von mehr als sieben Monaten zeigen. Die Bewertung erfolgte auf Grundlage der herangezogenen offenen, randomisierten, kontrollierten Studie JAVELIN Bladder 100. Ausschlaggebend für die Bewertung sind laut IQWiG die positiven Effekte für den Endpunkt Gesamtüberleben: O Median (Monate): 21,4 vs. 14,3 (HR: 0,69 [0,56; 0,86]; p = 0,001) Diesem Überlebensvorteil stehen sowohl positive als auch negative Effekte bei den Nebenwirkungen gegenüber. In der Gesamtschau wiegt das IQWiG den signifikanten medianen Überlebensvorteil von 7,1 Monaten mit den gegenüberstehenden	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Nutzenbewertung von Avelumab als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Studie JAVELIN Bladder 100 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vorgelegt. In dieser Studie wurde Avelumab + Best Supportive Care mit alleiniger Best Supportive Care verglichen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Avelumab, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nachteilen in den Nebenwirkungen auf und sieht daher einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Position B-MS: Die Abwägungsentscheidung des Instituts in Bezug auf den Zusatznutzen von Avelumab (Bavencio®) wurde ohne Beteiligung von medizinischen Fachgesellschaften oder auch Patientenvertretern erstellt. Gerade bei diesen Interessenvertretern könnte eine andere Gewichtung des medianen Gesamtüberlebens von 7,1 Monaten erfolgen. Eine stärkere Gewichtung des Endpunktes Überleben gegenüber potentiellen, reversiblen Nebenwirkungen wurde bereits von Fachgesellschaften adressiert.³ In dem kommenden Stellungnahmeverfahren sollten daher die Positionen von Patientenvertretern und relevanten Fachgesellschaften gehört werden, um die getroffene Abwägungsentscheidung des IQWiG aus Patienten- und Behandler Sicht kritisch zu würdigen.	Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt Nachteile für Avelumab bei den schweren UE, sowie im Detail überwiegend auch bei den spezifischen UE. In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zeigt sich eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben. Für die Krankheitssymptomatik ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Avelumab. Es liegen keine geeigneten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den schweren UE, sowie im Detail überwiegend auch bei den spezifischen UE. Das Ausmaß dieser Nachteile wird jedoch nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung im Ausmaß des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre. Somit wird für Avelumab + Best Supportive Care im Vergleich zu alleiniger Best Supportive Care ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Literaturverzeichnis

1. Merck Europe B.V. (2021): Fachinformation Bavencio® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2021. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, abgerufen am 09.06.2021.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Avelumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4499/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Avelumab_D-646.pdf, abgerufen am 09.06.2021.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2016): Pressemitteilung - Neue Krebsmedikamente: Entfernt sich die Nutzenbewertung vom Nutzen für den Patienten?. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/aktuelles/presse/pressearchiv/2016/neue-krebsmedikamente-entfernt-sich-die-nutzenbewertung-vom-nutzen-fuer-den-patienten/@@download/pdfupload>, abgerufen am 09.06.2021.

5.4 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.6.2021
Stellungnahme zu	Avelumab (Bavencio®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Avelumab (Bavencio®) von Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht. Avelumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Best-Supportive-Care fest. In seiner Bewertung sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Die Einstufung erfolgt aus einer Abwägung der Vorteile beim Gesamtüberleben sowie positiven und negativen Effekte bei Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen insb. angesichts des großen medianen Überlebensvorteils von mehr als sieben Monate.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Avelumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten. Das IQWiG begründete dieses Vorgehen zu Beginn mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Insb. nach über einem Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar, insb. da die verkürzten Bewertungen sich somit offenkundig zum dauerhaften Standard entwickeln. Eine Rückkehr zur vollständigen und sorgfältigen Kommentierung ist zwingend erforderlich, da nur so die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sichergestellt werden kann. Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden und sorgfältigen Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	22.06.2021
Stellungnahme zu	Avelumab (Bavencio®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH <u>Hinweis:</u> Der Wirkstoff Avelumab wird in einer Zusammenarbeit der pharmazeutischen Unternehmen Merck und Pfizer entwickelt. Die Merck Serono GmbH gibt eine inhaltsgleiche Stellungnahme ab.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Folgenden nimmt die Pfizer Pharma GmbH zur IQWiG-Bewertung von Avelumab (Bavencio®) Stellung. Dabei sind aus Sicht der Pfizer Pharma GmbH die folgenden Punkte relevant und hervorzuheben: 3. Hoher therapeutischer Bedarf in der Indikation lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Patienten, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind 4. Erheblicher Zusatznutzen für die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie basierend auf einer bislang unerreichten Verlängerung des Gesamtüberlebens in Kombination mit Vorteilen in der Morbidität und Erhaltung der Lebensqualität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit Auf weitere Details der IQWiG-Bewertung wird im spezifischen Teil der Stellungnahme eingegangen. Hintergrund Avelumab (Bavencio®) ist seit dem 21. Januar 2021 als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, zugelassen. Für die Nutzenbewertung in dieser Indikation liegt mit der Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 eine methodisch hochwertige RCT der Phase III vor. In der Studie wurden Patienten, die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit Gemcitabin progressionsfrei sind, eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Avelumab	Die Ausführung werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(plus BSC) oder BSC randomisiert. BSC wurde im Rahmen einer Beratung durch den G-BA am 09. Juli 2020 als zVT bestimmt [1]. Dies entspricht dem von den Fachgesellschaften als bisherigen Behandlungsstandard beschriebenen Vorgehen eines abwartenden und beobachtenden Verhaltens mit engmaschigen Kontrollen [1]. Ein direkter Vergleich von Avelumab gegenüber der zVT BSC ist somit auf Basis der Studie JAVELIN Bladder 100 möglich. Gemäß der Klassifizierung der Evidenzstufen in § 5 Absatz 6 der AM-NutzenV entspricht die Studie JAVELIN Bladder 100 dem Evidenzlevel Ib. Das IQWiG folgt dem pharmazeutischen Unternehmer und schätzt das Verzerrungspotenzial der Studie insgesamt als niedrig ein [2]. Die im Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant. 3. Hoher therapeutischer Bedarf in der Indikation lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom bei Patienten, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind Das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Urothelkarzinom ist eine aggressive Krebserkrankung; das Fünf-Jahres-Überleben liegt in Deutschland unter 20% [3]. Auch frühe Stadien rezidivieren häufig und frühzeitig, trotz radikaler Zystektomie, was die Prognose deutlich verschlechtert [4]. Es besteht demnach ein hoher Bedarf an wirksamen Therapieoptionen; die letzte therapeutische Innovation mit Verlängerung des Gesamtüberlebens stellte die Einführung der platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Gemcitabin im Jahr 1978 dar. Mit der Zulassung von Avelumab steht den Patienten erstmals eine Erstlinien-Erhaltungstherapie als neuartiger	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapieansatz im Anwendungsgebiet zur Verfügung. Die Behandlung mit Avelumab setzt vor dem Versagen der platinbasierten Erstlinienchemotherapie an und ermöglicht den Patienten die Chance auf ein längeres Leben. Ein statistisch signifikanter, erheblicher Überlebensvorteil durch die Behandlung mit Avelumab wurde in einer RCT belegt, auf deren Grundlage die Zulassung erfolgte. Diese Ergebnisse haben bereits kurz nach Zulassung zur Aufnahme von Avelumab in internationale Leitlinien mit starkem Empfehlungsgrad geführt [5-8]. 4. Erheblicher Zusatznutzen für die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie basierend auf einer bislang unerreichten Verlängerung des Gesamtüberlebens in Kombination mit Vorteilen in der Morbidität und Erhaltung der Lebensqualität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit Das IQWiG sieht einen beträchtlichen Zusatznutzen für Avelumab basierend auf der Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens im Vergleich zur zVT um 50%. Unter Berücksichtigung der per se bekannten und gut handhabbaren Nebenwirkungen stuft das IQWiG den Zusatznutzen insgesamt als gering ein. Im Folgenden wird erläutert, warum der Zusatznutzen für Avelumab – abweichend von der Einschätzung des IQWiG – als erheblich gegenüber BSC einzustufen ist. d) Die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie erzielt eine bislang unerreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens. Für Avelumab zeigte sich eine bislang unerreichte Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mehr als sieben Monate gegenüber BSC; dies entspricht einer 50%igen Verlängerung des Gesamtüberlebens (siehe Tabelle 1). Dieser statistisch signifikante	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
Vorteil für Avelumab gegenüber der zVT zeigte sich in der Gesamtpopulation bereits in der geplanten Interimanalyse vom 21. Oktober 2019. Damit war das Studienziel erreicht und der konfirmatorische Wirksamkeitsnachweis erbracht. In der Folge wurde die Zulassung basierend auf diesen reifen Ergebnissen ausgesprochen. Eine auf Anforderung der FDA 90 Tage später durchgeführte Auswertung der Verträglichkeit und des Gesamtüberlebens bestätigte die Ergebnisse der Interimanalyse, auch hinsichtlich des Überlebensvorteils. Tabelle 3: Ergebnisse zur Mortalität <table border="1"> <tr> <td rowspan="2">JAVELIN Bladder 100 (FAS)</td><td>Avelumab vs. BSC</td></tr> <tr> <td>HR [95%-KI]; p-Wert Mediane Verlängerung des OS</td></tr> <tr> <td colspan="2">Mortalität</td></tr> <tr> <td>OS</td><td>0,69 [0,56; 0,86]; 0,0010 7,1 Monate</td></tr> <tr> <td colspan="2">BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben.</td></tr> </table> b) Vorteile in der Morbidität sowie valide Daten zum Erhalt der symptom- und gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterstreichen den Zusatznutzen der Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie. Zusätzlich zum signifikanten Überlebensvorteil konnte der positive Nutzen der Behandlung mit Avelumab für die Patienten auch durch	JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab vs. BSC	HR [95%-KI]; p-Wert Mediane Verlängerung des OS	Mortalität		OS	0,69 [0,56; 0,86]; 0,0010 7,1 Monate	BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben.		
JAVELIN Bladder 100 (FAS)		Avelumab vs. BSC								
	HR [95%-KI]; p-Wert Mediane Verlängerung des OS									
Mortalität										
OS	0,69 [0,56; 0,86]; 0,0010 7,1 Monate									
BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben.										

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)											
signifikante Vorteile hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bei einem erhaltenen Gesundheitszustand und gleichbleibender Lebensqualität belegt werden. Das progressionsfreie Überleben inklusive der Zeit bis zur Folgetherapie, die Symptomkontrolle und der Erhalt der Lebensqualität sind in der palliativen Therapiesituation des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms wichtige Parameter für den Patienten. Avelumab erzielte sowohl eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als auch der Zeit bis zur Folgetherapie (siehe Tabelle 2). Tabelle 4: Ergebnisse zur Morbidität <table border="1"> <tr> <td rowspan="2">JAVELIN Bladder 100 (FAS)</td><td>Avelumab vs. BSC</td></tr> <tr> <td>HR [95%-KI]; p-Wert Mediane Verlängerung der Zeit bis zum Ereignis</td></tr> <tr> <td colspan="2">Morbidität</td></tr> <tr> <td>PFS</td><td>0,62 [0,52; 0,75]; 0,0001 1,7 Monate</td></tr> <tr> <td>Zeit bis zur Folgetherapie</td><td>0,50 [0,42; 0,60]; 0,0001 5,3 Monate</td></tr> <tr> <td colspan="2">BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben.</td></tr> </table> Patienten im Interventionsarm bewerteten ihren Gesundheitszustand ohne signifikante Abweichungen zu den	JAVELIN Bladder 100 (FAS)	Avelumab vs. BSC	HR [95%-KI]; p-Wert Mediane Verlängerung der Zeit bis zum Ereignis	Morbidität		PFS	0,62 [0,52; 0,75]; 0,0001 1,7 Monate	Zeit bis zur Folgetherapie	0,50 [0,42; 0,60]; 0,0001 5,3 Monate	BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben.		
JAVELIN Bladder 100 (FAS)		Avelumab vs. BSC										
	HR [95%-KI]; p-Wert Mediane Verlängerung der Zeit bis zum Ereignis											
Morbidität												
PFS	0,62 [0,52; 0,75]; 0,0001 1,7 Monate											
Zeit bis zur Folgetherapie	0,50 [0,42; 0,60]; 0,0001 5,3 Monate											
BSC: Best Supportive Care; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben.												

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten unter BSC, gemessen anhand der EQ-5D VAS, sowie die symptom- und gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des NFBISI-18. Dies zeigt deutlich, dass die erhebliche Wirksamkeit von Avelumab ohne Auswirkungen auf den Gesundheitszustand wie auch die symptom- und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erreicht wird. Das IQWiG zieht aus dem validierten Fragebogen NFBISI-18 nur die Ergebnisse zu den Subskalen DRS-P und TSE für die symptombezogene Lebensqualität heran. Daneben umfasst der NFBISI-18 die Subskalen DRS-E und FWB, die wichtige Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abfragen. Über die Einzelitems „Ich mache mir Sorgen, dass sich mein Zustand verschlechtern wird“ und „Ich bin traurig“ der Subskala DRS-E sowie die Einzelitems „Ich kann mein Leben genießen“ und „Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden“ der Subskala FWB werden körperliche, geistige und soziale Gesundheitswahrnehmungen sowie funktionale Fähigkeiten erfasst. Es wurde gezeigt, dass der Gesamtfragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, nicht nur der symptombezogenen Lebensqualität, reliabel, valide und änderungssensitiv ist [9-11]. Mit dem Dossier wurden neue Daten zur Bestätigung der psychometrischen Validität des Fragebogens für alle 18 Items eingereicht [9-12], womit die Anforderungen des G-BA erfüllt werden [13]. Die Erfassung von Symptomatik und Lebensqualität sind relevante Endpunkte, die aus Sicht des Patienten erhoben und bewertet werden sollten. Aufgrund der nachgewiesenen Validität des NFBISI-18 sollten die Ergebnisse zur symptombezogenen wie auch gesundheitsbezogenen Lebensqualität in die Bewertung des Zusatznutzens eingehen.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
c) Die unter der Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie aufgetretenen Nebenwirkungen sind bekannt und gut handhabbar. Die positiven Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität werden durch die aufgetretenen bekannten und gut handhabbaren Nebenwirkungen, die hauptsächlich als nicht schwer eingeordnet wurden, nicht gemindert. Bei der Bewertung der Verträglichkeit von Avelumab für die frühe Nutzenbewertung ist zu berücksichtigen, dass hier eine aktive Therapie mit einem immunonkologischen Wirkstoff gegen BSC verglichen wird, also gegen ein lediglich abwartendes und beobachtendes Verhalten mit unterstützenden und lindernden Therapien u. a. zur Symptomkontrolle. Die unter Avelumab aufgetretenen unerwünschten Ereignisse entsprechen sowohl den bereits aus anderen Anwendungsgebieten von Avelumab bekannten, als auch den mit der Wirkstoffklasse der PD-1/PD-L1-Immunchekpoint-Inhibitoren einhergehenden Nebenwirkungen [14]. In der Fachinformation von Avelumab werden präventive Maßnahmen sowie Handlungsempfehlungen bei Auftreten solcher Nebenwirkungen aufgelistet [5]. Diese Nebenwirkungen gelten insgesamt als gut erkenn- und handhabbar. Hervorzuheben ist, dass sich das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Avelumab statistisch nicht von dem von BSC unterscheiden hat. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse waren überwiegend von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Weiterhin wirken sich die unerwünschten Nebeneffekte der Behandlung mit Avelumab im Vergleich zu BSC nach Einschätzung der Patienten nicht nachteilig auf ihre Lebensqualität aus, wie aus den Ergebnissen der Subskala TSE des Fragebogens NFBISI-18 zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutlich wird:	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungen. Für das Einzelitem „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ aus der Subskala TSE zeigte sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil für Avelumab. Die Einschätzung der Patienten hinsichtlich der Auswirkungen der Nebenwirkungen spricht für eine im Vergleich zur zVT verringerte Belastung durch die Therapie und somit für eine wichtige Verbesserung der Therapiesituation für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom durch Avelumab. Dies unterstreicht den erheblichen Zusatznutzen basierend auf der Verlängerung des Gesamtüberlebens. Insgesamt hat sich die gute Verträglichkeit von Avelumab auch in der Indikation Urothelkarzinom bestätigt. Durch eine Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie bleibt der Behandlungserfolg der Erstlinienchemotherapie im Vergleich zu BSC erheblich länger bestehen. Unter Berücksichtigung der hohen Aggressivität und Letalität des Urothelkarzinoms stellt die 50%ige Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Avelumab gegenüber BSC einen erheblichen Zusatznutzen für den Patienten dar. Zusätzlich sind die Ergebnisse in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität ebenfalls als ein erheblicher Vorteil für die Patienten zu werten. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprechen dem bereits bekannten und gut charakterisierten Nebenwirkungsprofil von Avelumab und sind gut handhabbar. Nach Einschätzung der Patienten anhand der Subskala TSE des Fragebogens NFBISI-18 zeigte sich zudem, dass die unerwünschten Nebeneffekte der Behandlung die Lebensqualität nicht beeinträchtigen. Zusammenfassend ergibt sich für die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber BSC. Während bislang ein abwartendes und	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
beobachtendes Verhalten mit engmaschigen Kontrollen, in der Studie JAVELIN Bladder 100 als BSC-Therapie umgesetzt, als Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet galt [1], stellt die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie einen bisher nicht bekannten Therapieansatz dar und bietet den Patienten die Chance durch eine aktive Therapie mit einer hochwirksamen Behandlung den aktuellen Therapieerfolg längerfristig aufrecht zu erhalten.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6, Z. 16-25 S. 7 Z. 13-36	Erheblicher Zusatznutzen auf Basis des Gesamtüberlebens bei guter Verträglichkeit der lebenszeitverlängernden Therapie mit Avelumab <u>Anmerkung:</u> Aus Sicht des IQWiG führen die Ergebnisse einzelner unerwünschter Ereignisse zu einer Herabstufung des Zusatznutzens. <u>Position der Pfizer Pharma GmbH:</u> Die gute Verträglichkeit von Avelumab in den zugelassenen Anwendungsgebieten Merkelzellkarzinom und Nierenzellkarzinom hat sich in der Indikation Urothelkarzinom bestätigt. Auch die EMA bescheinigt die gute Verträglichkeit der Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie [15]. Das Nebenwirkungsprofil von Avelumab erweist sich als vergleichbar mit dem anderer Immuncheckpoint-Inhibitoren in anderen Tumorentitäten und ist gut handhabbar [14]. Die in der Studie JAVELIN Bladder 100 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse entsprechen den bekannten, gut erkenn- und handhabbaren Nebenwirkungen. Die meisten mit	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Nutzenbewertung von Avelumab als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Studie JAVELIN Bladder 100 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vorgelegt. In dieser Studie wurde Avelumab + Best Supportive Care mit alleiniger Best Supportive Care verglichen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Avelumab, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Behandlung mit Avelumab assoziierten unerwünschten Ereignisse klingen nach Einleitung geeigneter Maßnahmen ab [5]. Dies gilt auch für die Ereignisse, die unter den durch das IQWiG betrachteten SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zusammengefasst werden. Ereignisse, wie z. B. unerwünschte Ereignisse mit den PT Obstipation, Harnwegsinfektion, Husten oder Trockene Haut, sind gut erkennbar und können mit geeigneten medizinischen Maßnahmen effektiv behandelt werden. Die in der Studie JAVELIN Bladder 100 beobachteten unerwünschten Ereignisse waren meist von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und wurden auch durch das IQWiG „der Kategorie nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen“ zugeordnet [2]. Die unter Behandlung mit Avelumab aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignisse aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen waren nahezu ausschließlich von Grad 3 (27 von 29 Ereignissen) und damit definitionsgemäß nicht unmittelbar lebensbedrohlich. Zudem umfasst auch diese SOC vorrangig Ereignisse, die gut erkenn- und handhabbar sind, wie z. B. unerwünschte Ereignisse mit den PT Appetit vermindert, Hyperglykämie und	In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt Nachteile für Avelumab bei den schweren UE, sowie im Detail überwiegend auch bei den spezifischen UE. In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zeigt sich eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben. Für die Krankheitssymptomatik ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Avelumab. Es liegen keine geeigneten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den schweren UE, sowie im Detail überwiegend auch bei den spezifischen UE. Das Ausmaß dieser Nachteile wird jedoch nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung im Ausmaß des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre. Somit wird für Avelumab + Best Supportive Care im Vergleich zu alleiniger Best Supportive Care ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie JAVELIN Bladder 100. Das Verzerrungspotential wird für das Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hypertriglyzeridämie. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass hier die Verträglichkeit des aktiven, hochwirksamen, immunonkologischen Wirkstoffes Avelumab mit einer unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen im Rahmen einer BSC-Therapie verglichen wird. Arzneimittel-assoziierte Nebenwirkungen sind daher generell im Interventionsarm häufiger als im Kontrollarm zu erwarten. Das IQWiG zieht in seiner Bewertung zudem schwere unerwünschte Ereignisse mit den PT Lipase erhöht und Amylase erhöht heran. Bei diesen Ereignissen handelt es sich um Laborparameter, die nicht zwangsläufig mit für den Patienten spürbaren Symptomen verbunden sind und daher als nicht patientenrelevant gelten [16]. Darüber hinaus hat sich die Einteilung der Schweregrade nach NCI-CTCAE für die Laborwerte zur Diagnose erhöhter Lipase- und Amylase-Werte während der Studienlaufzeit geändert. Die aktuelle Version 5.0 (2017) differenziert im Gegensatz zu der in der Studie JAVELIN Bladder 100 verwendeten Version 4.03 (2010) hinsichtlich begleitender Symptomatik. Asymptomatische Patienten, die bei Laborwerten $>2,0-5,0 \times \text{ULN}$ gemäß Version 4.03 mit NCI-CTCAE-Grad 3 bewertet wurden, fallen gemäß der aktuellen Version 5.0 in den NCI-CTCAE-Grad 2 (siehe Tabelle 3).	Das Verzerrungspotential für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand wird als hoch eingestuft, zum einen aufgrund der fehlenden Verblindung und zum anderen da einige Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung eingegangen sind. Für die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen wird insgesamt kein erhöhtes Verzerrungspotential abgeleitet. Eine relevante Unsicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen besteht zum einen darin, dass keine Daten zur Lebensqualität vorliegen, denen insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation bei fortgeschrittener Erkrankung ein hoher Stellenwert beigemessen wird. Zum anderen korrespondiert der deutlich positive Therapieeffekt auf das Gesamtüberleben nicht mit entsprechend positiven Auswirkungen auf die untersuchte Krankheitssymptomatik, die im vorliegenden Anwendungsgebiet von Avelumab, auch laut diesbezüglicher Äußerungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren, in der Versorgungsrealität ausgeprägt ist. Darüber hinaus hat, im Vergleich zur aktuellen Versorgungsrealität, ein verhältnismäßig geringer Anteil an Patientinnen und Patienten aus der Studie eine Folgetherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor erhalten. Diese Limitationen führen dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

Tabelle 3: Unterschiedliche Schweregradeinteilung gemäß NCI-CTCAE Version 4.03 und 5.0 für die PT Lipase erhöht bzw. Amylase erhöht

NCI-CTCAE	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Version 4.03 [17]	>ULN- 1,5 x ULN	>1,5- 2,0 x ULN	>2,0- 5,0 x ULN	>5,0 x ULN
Version 5.0 [18]	>ULN- 1,5 x ULN	>1,5- 2,0 x ULN; >2,0- 5,0 x ULN und asymptoma tisch	>2,0- 5,0 x ULN mit Anzeichen oder Symptomen ; >5,0 x ULN und asymptoma tisch	>5,0 x ULN und mit Anzeichen oder Symptomen
NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, ULN: Upper Limit of Normal.				

Die in der Studie JAVELIN Bladder 100 erhobenen Daten erlauben keinen Rückschluss darauf, wie viele Patienten während der Studie erhöhte Lipase- bzw. Amylase-Werte mit begleitenden Symptomen aufwiesen.

Insgesamt ist bei der Abwägung des Zusatznutzens von Avelumab zu beachten, dass es im Anwendungsgebiet des

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms derzeit keine Behandlungsalternative für die schwer kranken Patienten gibt und ein abwartendes und beobachtendes Verhalten mit engmaschigen Kontrollen als bisheriger Behandlungsstandard galt [1]. Darüber hinaus konnte auch anhand der Ergebnisse des Fragebogens NFBISI-18 gezeigt werden, dass es keinen Unterschied hinsichtlich der symptom- und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der Therapie mit Avelumab und BSC gab. Obwohl die Patienten mit Avelumab eine hochwirksame immunonkologische Therapie erhielten und dadurch im Vergleich zur nicht zielgerichteten Behandlung mit BSC generell mehr Nebenwirkungen zu erwarten hatten, zeigte insbesondere die Auswertung der Subskala TSE, dass die Lebensqualität der Patienten ihrer eigenen Einschätzung nach unter Therapie mit Avelumab im Vergleich zur zVT erhalten bleibt. Für das Einzelitem „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ aus der Subskala TSE zeigte sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil für Avelumab. Auf dieser Basis ist unter Berücksichtigung der palliativen Behandlungssituation ohne Aussicht auf Verbesserung des Gesundheitszustands, dem bekannten und gut handhabbaren Sicherheitsprofil von Avelumab sowie der Abwägung der gezeigten Behandlungsunterschiede in den	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verträglichkeitsendpunkten die Ableitung eines geringeren Nutzens von Avelumab gegenüber BSC für die Endpunktkategorie Verträglichkeit nicht gerechtfertigt. Trotz des erheblichen Überlebensvorteils durch die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie sieht das IQWiG durch die einzelnen, mehrheitlich jeweils nicht schwerwiegenden/nicht schweren und gut handhabbaren unerwünschten Ereignisse negative Auswirkungen für die Gesamtbewertung. Diese Einzelergebnisse stellen den erheblichen Überlebensvorteil jedoch nicht in Frage. Eine Herabstufung des Zusatznutzens von Avelumab gegenüber der zVT aufgrund von Anhaltspunkten für vereinzelt vermehrt auftretende unerwünschte Ereignisse unter Therapie mit Avelumab ist nicht haltbar und eine Relativierung der erheblichen Vorteile hinsichtlich der Mortalität und Morbidität basierend auf Ergebnissen zu einzelnen unerwünschten Ereignissen nicht begründet. Die unter Avelumab erzielte Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 50% im Vergleich zu BSC stellt zweifelsfrei eine erhebliche Verbesserung für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet dar. Durch die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie kann der Behandlungserfolg der Erstlinienchemotherapie im Vergleich zu BSC erheblich länger aufrechterhalten werden. Nach Abwägen der Ergebnisse aller betrachteter	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunktkategorien und vor dem Hintergrund, dass durch die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie erstmals eine Behandlungsoption mit einem signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom verfügbar ist, sind in der Gesamtschau die deutlichen Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit hervorzuheben. Insgesamt ergibt sich daraus für die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber BSC. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Unter Berücksichtigung des Vergleichs einer hochaktiven immunonkologischen Therapie gegenüber der zVT BSC und der Abwägung aller Ergebnisse ist in der Endpunktkategorie Verträglichkeit insgesamt kein Zusatznutzen von Avelumab im Vergleich zur zVT abzuleiten. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen der Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie gegenüber der zVT aufgrund der erheblichen Vorteile hinsichtlich der Mortalität und Morbidität bei gleichzeitigem Erhalt der symptom- und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einem bekannten und gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil als erheblich einzustufen.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5 Z. 24-28	Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des validierten Fragebogens NFBISI-18 und Erhalt der Lebensqualität unter der lebenszeitverlängernden Therapie mit Avelumab <u>Anmerkung:</u> Aus Sicht des IQWiG stellt der Fragebogen NFBISI-18 kein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Das IQWiG postuliert, dass keine Daten zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität vorliegen. <u>Position der Pfizer Pharma GmbH:</u> Die Bedeutung der Symptomkontrolle bei Krebserkrankungen ist aufgrund der außerordentlich hohen Prävalenz von körperlichen und psychischen Symptomen und der Auswirkungen dieser Symptome auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität weithin anerkannt [19]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird zumeist als ein multidimensionales Konzept definiert, das selbstberichtete Symptome, funktionale Fähigkeiten sowie körperliche, geistige und soziale Gesundheitswahrnehmungen umfasst und stellt eine wesentliche, patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Der NFBISI-18, ein auf	Zur Erfassung der Lebensqualität legt pharmazeutische Unternehmer den „NCCN/FACT Bladder Symptom Index-18“ (NFB1SI-18) vor, welcher jedoch nicht geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Da in der Studie JAVELIN Bladder 100 keine weiteren Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden, liegen für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Daten zu dieser Endpunktkategorie vor.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem FACT-BI basierendes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik von Patienten mit Blasenkrebs, wurde innerhalb des FACT-Systems entwickelt und wird als valides Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen [9-12, 20]. Der vom Patienten selbst auszufüllende Fragebogen besteht aus insgesamt 18 Items und wird in die folgenden drei Subskalen eingeteilt: DRS, TSE und FWB. Die Subskala DRS wird weiter unterteilt in die Subskalen DRS-E und DRS-P [21]. Die für den NFBISI-18 verantwortliche FACIT.org schließt auch eine separate Auswertung von Einzelitems nicht aus [21]. Neben der Symptomatik wird über den Fragebogen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst. Im Rahmen des G-BA-Beratungsgesprächs zu Avelumab wurden für die Akzeptanz des NFBISI-18 genauere Angaben zu den Kriterien, wie die Auswahl der Items des FACT-BI für den NFBISI-18 vorgenommen wurden, gefordert [13]. Zu diesem Zeitpunkt lagen ausschließlich Untersuchungen zur Reliabilität, (Konstrukt-)Validität und Änderungssensitivität der Fragebogenversion mit 16 Items vor. Für die Nutzenbewertung sollten diese Untersuchungen für den NFBISI-18 vorgelegt werden. In der bereits mit dem Dossier in Modul 5 eingereichten Studie von Peipert et al. konnte die Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität der Skalen des	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	NFBISI-18 nachgewiesen werden. Dies bestätigt die Validität des NFBISI-18, insbesondere des NFBISI-18 Gesamtscore, als Instrument der Wahl zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [9-11]. Der NFBISI-18 wurde in seiner neuen Zusammenstellung in dieser Studie nachvalidiert. Die Anforderung des G-BA, die Validität des NFBISI-18 Fragebogens zu zeigen, wurde damit erfüllt. Bereits in früheren Verfahren wurden diverse FACT-Fragebögen innerhalb der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität akzeptiert und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [22-28]. Darüber hinaus wurde der NFBISI-18 bereits von anderen Behörden als Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität akzeptiert. Sowohl das CADTH als auch die EMA werten den NFBISI-18 im Rahmen der Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus und bestätigen dabei, dass Avelumab keine nachteiligen Effekte auf die Lebensqualität der Patienten hat [15, 29]. Insgesamt ist damit der NFBISI-18 als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anzusehen. In der Studie JAVELIN Bladder 100 zeigten sich für den NFBISI-18 Gesamtscore über die gesamte Erhebungsdauer in der MMRM-Analyse für beide Studienarme vergleichbare Ergebnisse. Dies bestätigt den Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit Avelumab im Vergleich zur zVT. Innerhalb des NFBISI-18 ist vor allem die Subskala FWB eine wichtige Größe zur Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die zwei Items dieser Subskala („Ich kann mein Leben genießen“ und „Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden“) bilden dabei den Grad des subjektiven Wohlbefindens eines Patienten ab und sind ähnlich zu den Items des von IQWiG und G-BA akzeptierten globalen Gesundheitsstatus des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 („Wie würden Sie Ihren allgemeinen Gesundheitszustand während der letzten Woche bewerten“ und „Wie würden Sie Ihre allgemeine Lebensqualität in der letzten Woche bewerten“). Indem die Subskala FWB des NFBISI-18 vor allem das psychische Befinden der Patienten untersucht, deckt sie eine der wichtigsten Dimensionen des multidimensionalen Konzepts der Lebensqualität ab, in dem die Patienten selbst ihre Zufriedenheit beurteilen. Diese Erfassung der Patientenzufriedenheit ist als patientenrelevant einzustufen. Für die Subskala FWB zeigten sich in der Studie JAVELIN Bladder 100 über die gesamte Erhebungsdauer in der MMRM-Analyse vergleichbare Ergebnisse für beide Studienarme, wodurch der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Avelumab nochmals verdeutlicht wird.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fließen verschiedene Aspekte ein, die das körperliche, psychische und soziale Befinden eines Patienten betrachten. Der Fragebogen NFBISI-18 deckt eben diese Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels seiner verschiedenen Subskalen ab, weshalb der NFBISI-18 Gesamtscore als patientenrelevanter Endpunkt in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt und in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden sollte. Basierend auf den Ergebnissen des Fragebogens NFBISI-18 gibt es keinen Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der Therapie mit Avelumab und BSC. Dieses Ergebnis wird erreicht, obwohl es sich bei Avelumab um eine hochwirksame immunonkologische Therapie handelt. Dies zeigt, dass die Lebensqualität der Patienten ihrer eigenen Einschätzung nach unter der Therapie mit Avelumab im Vergleich zur zVT erhalten bleibt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der NFBISI-18 Gesamtscore des patientenberichteten Fragebogens NFBISI-18 stellt einen patientenrelevanten Endpunkt in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebensqualität dar, der in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist.	
-	Hinweis zur Änderung der Angaben in Modul 3, Abschnitt 3.3.3. und Abschnitt 3.3.5 Mit Stand der Lauer-Taxe vom 15. Juli 2021 ergeben sich Änderungen in Bezug auf Modul 3. Der aktuelle Apothekenverkaufspreis für eine Durchstechflasche Avelumab à 200 mg zur Herstellung einer Infusionslösung beträgt 834,55 €. Die Arzneimittelkosten für Avelumab für die GKV belaufen sich insgesamt auf 81.867,76 € bei einem fiktiven Jahresverbrauch von 104 Vials und auf 39.359,50 € bei einer Behandlungsdauer von 25 Wochen (mediane Behandlungsdauer in der Studie JAVELIN Bladder 100). Dahingehend sind die jährlichen Kosten für die zusätzlich notwendigen Leistungen bei Anwendung des Arzneimittels gemäß Fachinformation unverändert geblieben.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best Supportive Care
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DRS	Disease-Related Symptoms
DRS-E	Disease-Related Symptoms– Emotional
DRS-P	Disease-Related Symptoms – Physical
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FACT-BI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FWB	Function and Well-Being
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model for Repeated Measures)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NFBISI-18	National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmierter Zelltod-Rezeptor 1 (Programmed Cell Death Protein 1)
PD-L1	Programmierter Zelltod-Ligand 1 (Programmed Cell Death Ligand 1)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PT	Preferred Term
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class
TSE	Treatment Side Effects
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visual Analogue Scale
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - 2020-B-106 Avelumab. 2020. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4500/2021-03-01-Informationen-zVT-Avelumab-D-646.pdf>. [Zugriff am: 15.06.2021]
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Avelumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. IQWiG-Berichte – Nr. 1122. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4499/2021-03-01-Nutzenbewertung-IQWiG-Avelumab-D-646.pdf>. [Zugriff am: 15.06.2021]
3. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.01.2021]
4. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 20.01.2021]
5. Merck Europe BV. Fachinformation Bavencio®. Stand: Januar. 2021.
6. ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations. 2020. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations4>. [Zugriff am: 15.06.2021]
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Bladder Cancer – NCCN Evidence Blocks™. Version 3. 2021.
8. Witjes JAC, Bruins HM, Cathomas R, Compérat E, Cowan NC, Efstathiou JA, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2021.
9. Peipert JD, Cella D. Cross-sectional Validation, Responsiveness to Change, and Responder Definition for the NCCN/FACT Bladder Symptom Index (NFBISI-18) Among Individuals with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (UC) – Final Report. 2021.
10. Peipert JD, Chang J, Li S, Di Pietro A, Cislo P, Cappelleri JC, et al. Responsiveness and Responder Definitions for the NCCN/FACT Bladder Symptom Index (NFBISI-18)

- in Individuals With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (UC). Conference Abstract ISPOR. 2021.
11. Peipert JD, Chang J, Li S, Di Pietro A, Cislo P, Cappelleri JC, et al. Reliability, validity, and clinically important differences (CIDs) on the NCCN/FACT Bladder Symptom Index (NFBISI-18) among individuals with locally advanced or metastatic urothelial cancer (UC). Abstract No. 408. Presented at the 2021 Genitourinary Cancers Symposium, February 11-13. 2021.
 12. Jensen SE, Beaumont JL, Jacobsen PB, Abernethy A, Syrjala KL, Cella D. Measuring priority symptoms in advanced bladder cancer: development and initial validation of a brief symptom index. *J Support Oncol*. 2013;11(2):86-93.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-106 – Avelumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. 2020.
 14. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95.
 15. European Medicines Agency (EMA). Bavencio-H-C-004338-II: EPAR - Assessment Report - Variation. 2021. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>. [Zugriff am: 04.01.2021]
 16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0. 2020. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf>. [Zugriff am: 15.06.2021]
 17. U.S.Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. 2004. Verfügbar unter: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. [Zugriff
 18. U.S.Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. 2017. Verfügbar unter: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_QuickReference_5x7.pdf. [Zugriff am: 15.06.2021]
 19. Cella D, Rosenbloom SK, Beaumont JL, Yount SE, Paul D, Hampton D, et al. Development and validation of 11 symptom indexes to evaluate response to chemotherapy for advanced cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(3):268-78.
 20. Degboe A, Ivanescu C, Rohay JM, Turner RR, Cella D. Validity and performance of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder (FACT-BI) among advanced urothelial cancer patients. *Support Care Cancer*. 2019;27(11):4189-98.
 21. Cella D. FACT Symptom Indexes for regulatory and other purposes. FACIT Organization Manual. 2014.
 22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 – Palbociclib. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.06.2021]
 23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 – Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4157/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.06.2021]
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.06.2021]
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 – Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: nicht vor-behandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4914/2018-04-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_nAWG_D-305_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.06.2021]
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.06.2021]
 27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib (neues Anwendungsgebiet: high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, BRCA-Mutation, Erhaltungstherapie). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6286/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-464_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.06.2021]
 28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7015/2020-11-05_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-541_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.06.2021]
 29. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). pCODR Expert Review Committee (PERC) Final Recommendation for Avelumab (Bavencio). 2021.

5.6 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. Juni 2021
Stellungnahme zu	Avelumab (Urothelkarzinom), Nr. 1122, A21-23, Version 1.0, Stand: 28.05.2021
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Avelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulinklasse G1 (IgG1), der gegen den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) gerichtet ist. Avelumab bindet an PD-L1 und hemmt die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 (programmierter Zelltod 1) und B7.1. Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf zytotoxische CD8+ T-Zellen aufgehoben, was zur Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antworten führt. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Avelumab mittels antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität (ADCC) eine direkte Tumorzelllyse, die durch natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vermittelt ist, induziert (1). Avelumab wurde zugelassen als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom („urothelial carcinoma“, UC), die nach einer Platin-basierten Chemotherapie progressionsfrei sind. Im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Avelumab in o. g. Indikation bewertet.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt: Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Avelumab <table border="1"> <tr> <th>Fragestellung</th><th>Indikation</th><th>ZVT^a</th></tr> <tr> <td>1</td><td>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.</td><td>Best Supportive Care (BSC)^b</td></tr> </table> a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die AkdÄ stimmt der Festlegung zu, merkt allerdings an, dass eine Heterogenität in der Folgebehandlung (Best Supportive Care, BSC) der Patienten dieser Studie vorhanden ist und dass im deutschen Versorgungskontext ein größerer Anteil an Patienten einen Checkpoint-Inhibitor (CI) im Rahmen der BSC erhalten hätte.	Fragestellung	Indikation	ZVT ^a	1	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.	Best Supportive Care (BSC) ^b	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind; Erstlinienerhaltungstherapie:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – Best Supportive Care
Fragestellung	Indikation	ZVT ^a						
1	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.	Best Supportive Care (BSC) ^b						
	<u>Eingeschlossene Studie</u> Es wurde die zulassungsrelevante Studie JAVELIN Bladder 100 (2) eingeschlossen. Es handelt sich um eine noch laufende, multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, kontrollierte klinische Studie der Phase III. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Urothelkarzinom im Tumorstadium IV eingeschlossen, die nach einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie progressionsfrei waren. Die Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Insgesamt wurden 700 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Avelumab + BSC oder BSC randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Grad des besten Ansprechens auf die Induktionschemotherapie in der Erstlinie (komplettes oder partielles Ansprechen vs. stabile Krankheit) sowie Lokalisation der Metastasen (viszeral vs. nicht viszeral). Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) in der Gesamtpopulation und der präspezifizierten PD-L1-positiven Subpopulation. Folgende patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden durch das IQWiG ebenfalls in die Bewertung eingeschlossen: Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UE). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) wurden in der Studie nicht erhoben. Durch das offene Studiendesign besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für die sekundären Endpunkte. Durch die Beschränkung auf Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 kommt es zu einer Selektion von Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Das Studiendesign ist aus heutiger Sicht nur bedingt zielführend. Im Wesentlichen wird im Avelumab-Arm (AVE-A) eine potenzielle Zweitlinientherapie mit einem CI als „Erhaltungstherapie“	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorgezogen. Im BSC-Arm (BSC-A) wurde keine Zweitlinientherapie definiert. Aus dem Gesamtkollektiv der Kontrollgruppe erhielten insgesamt 61,7 % eine systemische Folgetherapie, darunter 44 % einen CI. Bezogen auf die Patienten mit Progress (N = 263) (3) sind dies 58,6 % (154/263). Dies sind weniger Patienten als im deutschen Versorgungskontext mit CI behandelt worden wären, daher bestehen Zweifel an der Übertragbarkeit der Ergebnisse. Es wäre aus heutiger Sicht relevanter gewesen, ein Vorziehen der CI-Therapie ohne Progress mit einer definierten CI-Therapie erst bei Progress zu vergleichen. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass es keine präspezifizierte Subgruppenanalysen für die PD-L1-negativen Patienten gab und keine Daten zur HRQoL erhoben wurden. Die Ausgewogenheit der Patientenkohorten in den zwei Therapiearmen ist etwas unklar, da im AVE-A mehr Patienten mit PD-L1-Positivität eingeschlossen wurden (AVE-A 54 % vs. BSC-A 48 %). Für die Beurteilung anhaltender Remissionen mit langem progressionsfreiem Überleben (PFS), die einen wesentlichen Zusatznutzen darstellen würde, ist die Beobachtungszeit (noch) zu kurz. Die Operationalisierung des Endpunktes Sicherheit als „medianer Zeit bis zum Ereignis“ für das Auftreten von UE ist nicht zielführend. Für die klinische Bewertung der Toxizität sind primär die kumulativen Inzidenzen der UE in den beiden Therapiearmen wichtig. Insbesondere bei der Beurteilung von CI führt diese	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Operationalisierung zu einer sehr hohen Verzerrung, da bekannt ist, dass viele der Nebenwirkungen von CI, wie die typischen immunvermittelten UE, erst verzögert auftreten. Aus diesem Grund werden durch die AkdÄ für die Beurteilung des Endpunktes Sicherheit nur die kumulativen Inzidenzen herangezogen.	
	<u>Eingeschlossene Endpunkte</u> Mortalität <u>OS</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: • AVE-A 22,1 vs. BSC-A 14,6 (Hazard Ratio [HR] 0,7 (95 % Konfidenz-intervall (0,56–0,86), $p < 0,01$) Für das OS ergibt sich somit ein statisch signifikanter Vorteil für Avelumab gegenüber BSC. Morbidität <u>Symptomatik und Gesundheitszustand</u> Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen. Sicherheit Kumulative Inzidenzen: <u>UE</u>	<u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben war in der Studie JAVELIN Bladder 100 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet. <u>Morbidität</u> <i>Progressionsfreies Überleben</i> Das radiologische progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie JAVELIN Bladder 100 operationalisiert als Zeit bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels bildgebender Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• AVE-A 98,3 % vs. BSC-A 78,8 % <u>Schwerwiegende UE (SUE)</u> • AVE-A 33,1 % vs. BSC-A 22 % <u>Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3+)</u> • AVE-A 51,5 % vs. BSC-A 29,3 % Das IQWiG hat die kumulativen Inzidenzen spezifischer Nebenwirkungen, die bei mindestens zehn Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, in einer Tabelle aufgeführt (Tabelle 24, IQWiG Dossierbewertung S. 70ff.). Alle Nebenwirkungen traten häufiger im AVE-A auf, außer „Hämaturie“ und „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“, die in beiden Studienarmen gleich häufig waren, und „Schmerz in einer Extremität“, sowie „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die im BSC-A geringfügig häufiger waren. Das IQWiG stellt dar, dass für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ keine verwertbaren Daten vorliegen, da diese nur für den experimentellen Arm vorliegen. Ergänzend wird dargestellt, dass im AVE-A 13,7 % die Behandlung wegen UE abgebrochen haben. Insgesamt zeigt sich im AVE-A eine höhere Rate an Nebenwirkungen. Aufgrund der gewählten Operationalisierung wurde keine statistische Analyse der Raten der kumulativen Inzidenzen in den beiden Armen durchgeführt.	(Version 1.1) erhoben. Die Evaluation erfolgte durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR). Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS durch die Behandlung mit Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt. <i>Symptomatik (NFB1SI-18)</i> Der „NCCN/FACT Bladder Symptom Index-18“ (NFB1SI-18) gehört zum FACT-Fragebogensystem und fragt die Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Blasenkarzinom ab. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 18 Items für Männer bzw. 17 Items für Frauen, die in die 4 Subskalen „Disease related Symptoms-Physical“ (DRS-P), „Disease related Symptoms-Emotional“ (DRS-E), „Treatment Side Effects“ (TSE) und

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		„Function/Well-Being“ (FWB), unterteilt sind. Die Subskala DRS-P enthält 1 Item, das nur bei Männern abgefragt wird. Die beiden Subskalen „Disease-related Symptoms-Physical“ (DRS-P) und „Treatment Side Effects“ (TSE) können der Symptomatik zugeordnet werden. „Disease-related Symptoms-Physical“ (DRS-P) Subskala: Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer stetige Auswertungen basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) unter Berücksichtigung des gesamten Erhebungszeitraums vor. Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. „Treatment Side Effects“ (TSE) Subskala: Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer stetige Auswertungen basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) unter Berücksichtigung des gesamten Erhebungszeitraums vor. Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. <i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i> In der Studie JAVELIN Bladder 100 wurde der Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens erhoben.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer stetige Auswertungen basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements, MMRM) unter Berücksichtigung des gesamten Erhebungszeitraums vor. Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt zeigen sich im Bereich der Morbidität keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. <u>Lebensqualität</u> Zur Erfassung der Lebensqualität legt pharmazeutische Unternehmer den „NCCN/FACT Bladder Symptom Index-18“ (NFB1SI-18) vor, welcher jedoch nicht geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Da in der Studie JAVELIN Bladder 100 keine weiteren Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden, liegen für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Daten zu dieser Endpunktkategorie vor. <u>Nebenwirkungen</u> <i>Unerwünschte Ereignisse</i> Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt. In der Studie JAVELIN Bladder 100 haben 98,3 % der Patienten im Interventionsarm und 78,8 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>Schwerwiegende UE</i> Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Avelumab + BSC. <i>Abbruch wegen UE</i> Für den Therapieabbruch aufgrund eines UE liegen keine verwertbaren Daten vor. <i>Spezifische UE</i> Bei Betrachtung der spezifischen UE im Detail zeigt sich für die spezifischen UE „Hypothyreose“ (PT, UE), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, UE), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SOC, UE), „Arthralgie“ (PT, UE), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (SOC, UE), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (SOC, UE), „Lipase erhöht“ (PT, schwere UE), „Amylase erhöht“ (PT, schwere UE), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SOC, schwere UE) jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Avelumab + BSC. Für den Endpunkt „Gutartige, bösartige und

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nicht spezifizierte Neubildungen einschl. Zysten und Polypen“ (SOC, schwere UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC. Für den Endpunkt „Infusionsbedingte Reaktionen“ liegen keine verwertbaren Daten vor. In seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für den Endpunkt „Immunvermittelte UE“ basierend auf den a priori definierten PT-Listen ohne eine weitere kausale, stufenweise ausschließende Verknüpfung, getrennt nach UE, schweren UE und schwerwiegenden UE, vorgelegt. Die Gesamtrate der immunvermittelten UE wird jedoch lediglich ergänzend dargestellt, da keine für die Einschätzung der Patientenrelevanz notwendige Darstellung der CTCAE-Grade der eingehenden PTs vorliegt und daher der Anteil an Ereignissen, die nicht patientenrelevant sind, unklar ist. Für den Endpunkt „Immunvermittelte SUE“ zeigt sich auf Basis der nachgereichten Auswertungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Immunvermittelte schwere UEs“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + BSC. In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Avelumab beim Endpunkt schwere UE und im Detail überwiegend bei den spezifischen UE. Insgesamt wird ein

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nachteil für die Behandlung mit Avelumab + BSC gegenüber BSC im Bereich der unerwünschten Ereignisse festgestellt.
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Im AVE-A konnte gegenüber dem BSC-A ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil erreicht werden. Allerdings wird dieser Effekt für die Beurteilung des Zusatznutzens deutlich dadurch eingeschränkt, dass entsprechend auch eine höhere Toxizität der Therapie im AVE-A verzeichnet wurde. Ein Vorteil bei den Endpunkten Gesundheitszustand und Symptomatik für Avelumab konnte nicht gezeigt werden, Daten zu HRQoL wurden nicht erhoben. Weiterhin wurde das Gesamtüberleben bei den PD-L1-negativen Patienten nicht präspezifiziert analysiert, obwohl bekannt ist, dass CI bei diesen Patienten – erwartungsgemäß – einen geringeren therapeutischen Effekt haben (4). Aufgrund der bereits genannten Zweifel bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und die (noch) zu kurze Beobachtungszeit ist es problematisch, den Zusatznutzen auf Grundlage dieser Daten zu quantifizieren. Durch das hohe Verzerrungspotenzial des offenen Studiendesigns ist allenfalls ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen anzunehmen.	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Avelumab: „Bavencio wird als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.“ Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Studie JAVELIN Bladder 100 vor, einer randomisierten, kontrollierten Studie mit unverblindeter Studienbehandlung, in der Avelumab in Kombination mit Best Supportive Care gegen Best Supportive Care verglichen wird. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Avelumab, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wegen der beschriebenen Unsicherheit ist aus Sicht der AkdÄ eine Quantifizierung des Zusatznutzens problematisch, auch weil die in der Studie behandelte Fragestellung aus heutiger Sicht nicht zeitgemäß ist. Aus diesem Grund sieht die AkdÄ für Avelumab in der vorliegenden Indikation einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den schweren UE, sowie im Detail überwiegend auch bei den spezifischen UE. Das Ausmaß dieser Nachteile wird jedoch nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung im Ausmaß des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre. Aufgrund relevanter Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt als „Anhaltspunkt“ eingestuft. Im Ergebnis stellt der G-BA für Avelumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.
	<u>Fazit</u> Aus Sicht der AkdÄ besteht für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer Platin-basierten Chemotherapie progressionsfrei sind und einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen, für Avelumab + BSC gegenüber BSC ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	Im Ergebnis stellt der G-BA für Avelumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Literaturverzeichnis

1. Merck Europe B.V.: Fachinformation "Bavencio® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Januar 2021.

2. Powles T, Park SH, Voog E et al.: Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020; 383: 1218-1230.
3. Powles T, Park SH, Voog E et al.: Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma (Supplement). N Engl J Med 2020; 383: 1218-1230.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-038OLI_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04.pdf (letzter Zugriff: 8. Juni 2021). AWMF-Register-Nummer: 032/038OL. Langversion 2.0, Stand: März 2020.

5.7 Stellungnahme Astellas Pharma GmbH

Datum	<< 22.06.2021 >>
Stellungnahme zu	<< Avelumab / Bavencio >>
Stellungnahme von	<< <i>Astellas Pharma GmbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36, Zeilen 3f.	Anmerkung: Im Dossier des pU wurde neben dem Gesamtüberleben auch das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanter Endpunkt beschrieben (Modul 4, S. 56 ff). Das IQWiG erkennt das progressionsfreie Überleben nicht als patientenrelevanten Endpunkt an und zieht diesen nicht zur Nutzenbewertung heran (IQWiG Bewertung S. 36). Vorgeschlagene Änderung: Es handelt sich beim progressionsfreien Überleben um einen klinisch und regulatorisch anerkannten Endpunkt (1) und ist auch bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom als relevant einzustufen. Das progressionsfreie Überleben ist ein aussagekräftiger und relevanter Endpunkt, da ein Progress, je nach Tumorentität und Krankheitsstadium häufig Monate bis Jahre auftritt bevor das Überleben gemessen werden kann.	<i>Progressionsfreies Überleben</i> Das radiologische progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie JAVELIN Bladder 100 operationalisiert als Zeit bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels bildgebender Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Die Evaluation erfolgte durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR). Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS durch die Behandlung mit Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien).

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es ist somit ein früher Indikator für das Therapieansprechen des Patienten und damit ein entscheidender Parameter für den behandelnden Arzt ob die von ihm gewählte Therapieoption (noch) wirksam ist (2). Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einem fortgeschrittenem oder metastasiertem Krankheitsstadium, in welchem keine kurativen Therapiemöglichkeiten mehr zur Verfügung stehen. Im Vordergrund der palliativen Therapie steht daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands / der Lebensqualität durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression (2). Für den Patienten ist ein Progress mit einer erheblichen psychischen Belastung verbunden, sodass das Herausögern eines Progresses für den Patienten höchstrelevant ist. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass das progressionsfreie Überleben einen mit den Zulassungsbehörden abgestimmten hoch priorisierten Endpunkt darstellt, der u.a. die Fallzahlberechnung von Studien mit beeinflusst. Astellas ist von der Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben überzeugt und schlägt vor, diesen bei der Abwägung des Zusatznutzens von Avelumab gegenüber Best Supportive Care (BSC) zu berücksichtigen.	Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Ruof, J., Fluckiger, O., Andre, N. Early Benefit Assessments in Oncology in Germany: How Can a Clinically Relevant Endpoint Not Be Relevant to Patients? *Drugs R D* 2015; 15(3): 221-6.
2. de Wit, M., Bauernhofer, T., Bokemeyer, C., Grimm, M.-C., Hoffmann, W. et al. Blasenkarzinom (Urothelkarzinom). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. Stand: 03.2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 20.04.2021]. 2019.

5.8 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Datum	22. Juni 2021
Stellungnahme zu	Avelumab
Stellungnahme von	<i>DGHO, DGU</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
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 <table><tr><th></th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr><tr><th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr><tr><td>-</td><td>Best Supportive Care</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td>gering</td><td>Hinweis</td></tr></table> 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.		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	Best Supportive Care	erheblich	Hinweis	gering	Hinweis	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit														
-	Best Supportive Care	erheblich	Hinweis	gering	Hinweis														

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• 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-assoziiierter 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.	
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).	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.	Demnach finden sich weder in nationalen oder internationalen Leitlinien noch in der Beteiligung der Fachgesellschaften Empfehlungen hinsichtlich einer Erhaltungstherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist. Nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse ist in dieser spezifischen Behandlungssituation keine Standardtherapie etabliert. Der G-BA geht davon aus, dass insbesondere angesichts des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums der Patienten, in dieser Situation eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität erfolgt. Im Ergebnis wird somit Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
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 <table> <tr> <th>Studie</th><th>Indikation</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>PFÜ³</th><th>ÜL⁴</th></tr> <tr> <td>HCRN GU14-182 [7]</td><td>Urothelkarzinom, SD, PR oder CR⁹</td><td>Placebo</td><td>Pembrolizumab</td><td>108</td><td>3,0 vs 5,4⁶ 0,65⁷ p = 0,04</td><td>18,7 vs 22,0 0,91 n. s.</td></tr> <tr> <td rowspan="3">JAVELIN Bladder 100 [8]</td><td>Urothelkarzinom, SD, PR oder CR⁹, alle</td><td rowspan="3">Best Supportive Care</td><td rowspan="3">Avelumab</td><td>700</td><td>2,0 vs 3,7⁶ 0,62⁷ p < 0,001</td><td>14,3 vs 21,4 0,69 p < 0,001</td></tr> <tr> <td>Urothelkarzinom, SD, PR oder CR⁹, PD-L1 positiv</td><td>358</td><td>2,1 vs 5,7⁶ 0,56⁷</td><td>17,1 vs n.e. 0,56 (0,40-0,79)</td></tr> <tr> <td>Urothelkarzinom, SD, PR oder CR⁹, PD-L1 negativ</td><td>270</td><td>1,9 vs 3,0⁶ 0,63</td><td>13,7 vs 18,8 0,85 (0,62-1,18)</td></tr> </table>						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 CR ⁹ , PD-L1 negativ	270	1,9 vs 3,0 ⁶ 0,63	13,7 vs 18,8 0,85 (0,62-1,18)	
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 CR ⁹ , PD-L1 negativ			270	1,9 vs 3,0 ⁶ 0,63	13,7 vs 18,8 0,85 (0,62-1,18)																													

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 ;	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind; Erstlinienerhaltungstherapie:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – Best Supportive Care
	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].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.	Das Gesamtüberleben war in der Studie JAVELIN Bladder 100 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet
	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 Ansprechraten unter Avelumab lag bei 9,7%, im Kontrollarm bei 1,4%.	<i>Progressionsfreies Überleben</i> Das radiologische progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie JAVELIN Bladder 100 operationalisiert als Zeit bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels bildgebender Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Die Evaluation erfolgte durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR).

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS durch die Behandlung mit Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
	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.	Zur Erfassung der Lebensqualität legt pharmazeutische Unternehmen den „NCCN/FACT Bladder Symptom Index-18“ (NFB1SI-18) vor, welcher jedoch nicht geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Da in der Studie JAVELIN Bladder 100 keine weiteren

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden, liegen für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Daten zu dieser Endpunktkategorie vor.
	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.	<i>Unerwünschte Ereignisse</i> Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt. In der Studie JAVELIN Bladder 100 haben 98,3 % der Patienten im Interventionsarm und 78,8 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren. <i>Schwerwiegende UE</i> Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Avelumab + BSC. <i>Abbruch wegen UE</i> Für den Therapieabbruch aufgrund eines UE liegen keine verwertbaren Daten vor. <i>Spezifische UE</i> Bei Betrachtung der spezifischen UE im Detail zeigt sich für die spezifischen UE „Hypothyreose“ (PT, UE), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, UE), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SOC, UE), „Arthralgie“ (PT, UE), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (SOC, UE), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (SOC, UE) „Lipase erhöht“ (PT, schwere UE), „Amylase erhöht“ (PT, schwere UE), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SOC, schwere UE) jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Avelumab + BSC. Für den Endpunkt „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen einschl.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zysten und Polypen“ (SOC, schwere UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC. Für den Endpunkt „Infusionsbedingte Reaktionen“ liegen keine verwertbaren Daten vor. In seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für den Endpunkt „Immunvermittelte UE“ basierend auf den a priori definierten PT-Listen ohne eine weitere kausale, stufenweise ausschließende Verknüpfung, getrennt nach UE, schweren UE und schwerwiegenden UE, vorgelegt. Die Gesamtrate der immunvermittelten UE wird jedoch lediglich ergänzend dargestellt, da keine für die Einschätzung der Patientenrelevanz notwendige Darstellung der CTCAE-Grade der eingehenden PTs vorliegt und daher der Anteil an Ereignissen, die nicht patientenrelevant sind, unklar ist. Für den Endpunkt „Immunvermittelte SUE“ zeigt sich auf Basis der nachgereichten Auswertungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Immunvermittelte schwere UEs“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + BSC.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Avelumab beim Endpunkt schwere UE und im Detail überwiegend bei den spezifischen UE. Insgesamt wird ein Nachteil für die Behandlung mit Avelumab + BSC gegenüber BSC im Bereich der unerwünschten Ereignisse festgestellt.
	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 aufgewogen. Dabei gibt es hier möglicherweise ein Problem in der institutseigenen Methodik, wenn Neubildungen einschl. Zysten und Polypen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zugeordnet werden. Des Weiteren ist anzumerken, dass die schwerwiegenden UEs Amylase und Lipaseerhöhungen CTCAE Grad ≥ 3 typische, zumeist asymptomatische Nebenwirkungen der Immun-Checkpoint Inhibitoren sind.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Avelumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Sie 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	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	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	Für die Nutzenbewertung von Avelumab als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Studie JAVELIN Bladder 100 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vorgelegt. In dieser Studie wurde Avelumab + Best Supportive Care mit alleiniger Best Supportive Care verglichen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 beeinflusst. 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	Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Avelumab, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt Nachteile für Avelumab bei den schweren UE, sowie im Detail überwiegend auch bei den spezifischen UE. In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zeigt sich eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben. Für die Krankheitssymptomatik ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Avelumab. Es liegen keine geeigneten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den schweren UE, sowie im Detail überwiegend auch bei den spezifischen UE. Das Ausmaß dieser Nachteile wird jedoch nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung im Ausmaß des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre. Somit wird für Avelumab + Best Supportive Care im Vergleich zu alleiniger

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Subgruppen-Analyse keinen signifikanten Einfluss von Avelumab auf die Gesamtüberlebenszeit, auch wenn ein numerischer Vorteil von 5,1 Monaten besteht. Avelumab hat bei diesen Patient*innen eine Wirksamkeit, wie die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit zeigt. 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.	Best Supportive Care ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Literaturverzeichnis

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)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Avelumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 5. Juli 2021

von 10:00 Uhr bis 11:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Mundel
Herr Schlichting
Frau Trescher
Frau Dr. Osowski

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

Frau Dr. Ellinghausen
Herr Dr. Buhck

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

Herr Kusick
Frau Popfinger

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

Frau Dr. Bölke
Frau Schmitter

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft:**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Dr. Spehn

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

Frau Utzinger
Herr Reusch

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir können pünktlich beginnen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute wieder Anhörungstag, aber überschaubar; nur vier Anhörungen. Wir beginnen mit Avelumab zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, Erstlinienerhaltungstherapie nach platinbasierter Chemotherapie. Basis der heutigen Anhörung im Rahmen des §-35-a-Verfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Mai 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Urologie, Roche Pharma, Bristol-Myers Squibb, Astellas Pharma GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zunächst habe ich wieder die lästige Pflicht, die Anwesenheit festzustellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für Merck Serono müssten anwesend sein Herr Dr. Mundel, Herr Schlichting, Frau Trescher und Frau Dr. Osowski, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für die DGHO Herr Professor Wörmann, für den vfa Herr Dr. Rasch, für Roche Frau Dr. Ellinghausen und Herr Dr. Buhck, für Bristol Herr Kusick und Frau Popfinger, für Pfizer Frau Dr. Bölke und Frau Schmitter, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Dr. Spehn, für Astellas Frau Utzinger und Herr Reusch. Sie fehlen beide. – Seien Sie uns alle herzlich willkommen. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff insgesamt Stellung zu nehmen. Danach machen wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das? – Frau Dr. Osowski, Sie haben das Wort, bitte.

Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Vielen Dank für die Möglichkeit, einige einleitende Worte zu dem von Merck und Pfizer gemeinsam entwickelten PD-L1-Inhibitor Avelumab zu sagen, der in der neu zugelassenen Indikation der Erstlinienerhaltungstherapie beim Urothelkarzinom bereits Eingang in die Leitlinien gefunden hat. Mein Name ist Ulrike Osowski, ich leite als Ärztin den Bereich Market Access, HTA und Versorgungsforschung bei der Merck Serono GmbH. Herr Professor Hecken, erlauben Sie zunächst meinem aus Pfizer- und Merck-Kollegen zusammengesetzten Team, sich vorzustellen.

Frau Trescher (Merck Serono): Guten Morgen! Mein Name ist Saskia Trescher, ich arbeite bei Pfizer in dem Team, das für die Projekte rund um die Nutzenbewertung zuständig ist, und ich war gemeinsam mit meinen Kolleginnen und Kollegen von Merck für die Dossiererstellung verantwortlich. – Danke.

Herr Schlichting (Merck Serono): Mein Name ist Michael Schlichting, ich bin Statistiker und arbeite bei Merck in Darmstadt als globaler Biostatistical HTA-Lead.

Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Danke. – Bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie kann jetzt erstmals das Fortschreiten der Erkrankung herausgezögert werden. Avelumab wird hierzu im Anschluss an die unmittelbar vorangegangene Chemotherapie gegeben, wenn das Tumorstadium ausbremsbar werden konnte. Durch Avelumab wird hier eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um sieben Monate oder 50 Prozent erreicht; also ein erheblicher Zusatznutzen für die Patienten.

Was bedeutet das Urothelkarzinom für den Patienten? Das Urothelkarzinom gehört zu den Krebserkrankungen mit einer sehr schlechten Prognose. Bei den eher älteren Patienten ist es meist eine Zufallsdiagnose. Der Patient hat häufig keine oder nur unspezifische Symptome, bis ihn sichtbares Blut im Urin aufschreckt. Viele der Patienten weisen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen in den Lymphknoten oder anderen Organen auf. Nach einer radikalen Operation mit Entfernung der Harnblase treten bei fast jedem Patienten innerhalb von nur drei Jahren Fernmetastasen auf. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt daher unter 20 Prozent. Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms werden in der Erstlinie überwiegend platinbasierte Chemotherapien eingesetzt. Avelumab bedeutet hier einen Paradigmenwechsel für den Patienten: der erste Therapiefortschritt mit erheblicher Verlängerung des Gesamtüberlebens seit mehr als 30 Jahren für diese Patienten.

Was bedeutet die Therapie mit Avelumab für den Patienten? Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um sieben Monate. Das sind 50 Prozent gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Zulassung von Avelumab als Erstlinienerhaltungstherapie basiert dabei auf der JAVELIN-Bladder-100-Studie, einer randomisierten kontrollierten Studie im Vergleich zu Best Supportive Care. Die JAVELIN-Studie zeigt einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet. Das Fortschreiten der Tumorerkrankung, der Tumorprogress, wird nach der platinbasierten Chemotherapie herausgezögert. Das Gesamtüberleben wird um 50 Prozent durch die Monotherapie mit Avelumab verlängert. Damit haben die Patienten eine Chance auf eine Überlebenszeit von mehr als zwei Jahren ab Beginn der Erstlinientherapie.

Wie verträglich ist die Therapie mit Avelumab für den Patienten, und wie beeinflusst sie seine Lebensqualität? Die bekannte gute Verträglichkeit von Avelumab wurde in dieser Studie bestätigt. Bei den aufgetretenen unerwünschten Ereignissen handelt es sich um bekannte, in der Regel gut handhabbare Ereignisse, die im Vergleich zu dem bisher üblichen beobachtenden Abwarten umgesetzt als Best Supportive Care zu werten sind. Insgesamt zeigt sich hier ein sehr ausgewogenes Bild. Natürlich ist die Lebensqualität für die Patienten dabei von besonderer Bedeutung. Avelumab führt nicht nur zu einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens um mehr als sieben Monate im Vergleich zu Best Supportive Care, also um 50 Prozent, die Patienten in der randomisierten kontrollierten Studie bewerteten ihren Gesundheitszustand in der Avelumab-Gruppe sehr ähnlich zu den Patienten, die eine bestmögliche symptomlindernde Best Supportive Care erhielten. Die Patienten haben ihre Lebensqualität in dem validierten Fragebogen FACT Bladder Symptom-18 dokumentiert, der sowohl die symptombezogene als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst. Die Unterlagen zur Validierung des Fragebogens aus dem Dossier haben wir unserer schriftlichen Stellungnahme beigefügt. Die Patienten bewerteten Morbidität und Lebensqualität unter Avelumab oder symptomlindernder Best Supportive Care vergleichbar. Dies ist als ein erheblicher Nutzen für die Patienten zu werten.

In der Gesamtschau stellt sich somit der Zusatznutzen von Avelumab in der Erstlinienerhaltungstherapie des Urothelkarzinoms im Vergleich zu Best Supportive Care als erheblich dar, basierend auf der 50-prozentigen Verlängerung des Gesamtüberlebens um sieben Monate, dem ausgewogenen, gut handhabbaren und bereits aus den zugelassenen Indikationen bekannten Verträglichkeitsprofil und der aus Sicht der Patienten im Vergleich zu Best Supportive Care nicht veränderten Krankheitssymptomatik und Lebensqualität. Wir sind

stolz darauf, dass die Erstlinienerhaltungstherapie mit Avelumab inzwischen Eingang in verschiedene Leitlinien gefunden hat und damit den neuen Therapiestandard in der Erstlinie setzt.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns nun auf den gemeinsamen Austausch mit Ihnen zu unserer neuen Indikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Osowski, für diese Einführung. Ich habe eingangs zwei Fragen. Die erste geht an die AkdÄ, die zweite an Herrn Grimm und Herrn Wörmann. AkdÄ: Sie führen in Ihrer Stellungnahme aus, dass es sich bei der Behandlung im Interventionsarm im Wesentlichen um das Vorziehen einer Checkpoint-Inhibitor-Therapie als Erhaltungstherapie handele, und im Kontrollarm keine Zweitlinientherapie definiert worden sei. Das hat mich vor die Frage gestellt: Was könnte das denn sein? Können Sie vor diesem Hintergrund erläutern, wie Sie die Versorgungspraxis in Deutschland für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemo progressionsfrei sind, definieren?

Daran schließt sich die Frage an die DGHO und die Deutsche Gesellschaft für Urologie an: Sie sagen ganz klar, dass Avelumab bereits zum Therapiestandard für Patienten nach einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Progress geworden ist, dass sie von der ESMO als Grad-4-Empfehlung vorgesehen ist. Sie sagen, dass es Probleme geben könnte, wenn das IQWiG die Neubildungen einschließlich Zysten und Polypen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuordnet, weil das mit Blick auf die IQWiG-Methodik problematisch sein könnte. Sie sagen des Weiteren, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse Amylase- und Lipaseerhöhung typische und zumeist asymptomatische Nebenwirkungen der CI seien. Das passt, glaube ich, ein wenig zusammen. Erster Komplex, wie gesagt: Ist das, was hier im Studiendesign abgebildet worden ist – jetzt als erste Frage an die AkdÄ – so korrekt oder nicht korrekt? Die AkdÄ hält es jedenfalls für hinterfragenswert. Dazu hätte ich gerne von beiden eine Aussage, und dann müssten wir uns mit den Nebenwirkungen und mit der daraus resultierenden Herabstufung beschäftigen, wie wir es aus dem Dossier kennen.

Vielleicht beginnt die AkdÄ. Wer möchte etwas sagen? – Herr Dr. Spehn, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir haben eben gehört, dass die Behandlung mit Avelumab den ersten Therapiefortschritt mit einem Überlebensvorteil seit 30 Jahren darstellen soll. Das stimmt nicht ganz, weil Belmont 2017 seine Arbeiten zur Folgetherapie nach Chemotherapie, aber Folgetherapie erst im Progress veröffentlichte. Die zeigte ebenfalls einen Überlebensvorteil. Insgesamt waren die Überlebenszeiten in beiden Armen kürzer als in der Avelumab-Studie. Aber die Hazard Ratio war praktisch gleich um 0,7 herum. Also, es ist die zweite Therapiemodalität, die einen relevanten Überlebensvorteil beim metastasierten Blasenkarzinom zeigt, nicht die erste. Dann wurde gesagt, es sei jetzt der neue Standard in der Erstlinie, Avelumab zu geben. Das ist auch nicht klar. Der bisherige Standard nach Erscheinen der Belmont-Studie 2017 ist eine Folgetherapie mit Pembrolizumab in dem Moment, in dem nach einer vorangegangenen Chemotherapie mit Platin eine Progression eintritt. Standard heißt, dass es sowohl in der deutschen Leitlinie als starke Empfehlung und in der NCCN-Leitlinie der USA als einzige Grad-1-Empfehlung ausgedrückt wird.

Die Avelumab-Studie begann, bevor diese Daten veröffentlicht wurden und 16 Monate vor der Zulassung von Pembrolizumab in Europa. Die Rekrutierung dauerte insgesamt 36 Monate. Das heißt, als 40 Prozent der Rekrutierungszeit um waren, änderte sich der Standard der

Therapie. Die Behandlung wurde trotzdem durchgezogen. Was wir in den Studienprotokollen zu Avelumab vermisst haben, ist ein Amendement, in dem die Untersucher darauf hingewiesen wurden, dass zumindest im Kontrollarm, im Best-Supportive-Care-Arm, jetzt eine hochwirksame Immuntherapie etabliert ist. Da hätten die Untersucher aufgefordert werden können, die den Patienten auch anzubieten; das ist offensichtlich nicht erfolgt. Trotzdem gibt es ausweislich des Moduls 4, und das steht auch im IQWiG-Bericht, bei 44 Prozent der Patienten in Best Supportive Care insgesamt eine Folgetherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor, sei es Pembrolizumab oder Atezolizumab oder Nivolumab. Also, bei 44 Prozent ist es erfolgt. Aber dadurch entsteht unseres Erachtens ein Bias zuungunsten der Kontrollgruppe; denn 44 Prozent müssen bei der klaren Empfehlung, die mittlerweile für die Folgetherapie besteht, als zu wenig gelten.

Wir wissen damit nicht, was besser ist: eine Zweitlinientherapie im Moment des Progresses oder eine vorgezogene Zweitlinientherapie früh nach Beendigung einer erfolgreichen Chemotherapie. „Früh“ heißt laut Studie vier bis zehn Wochen, also nicht unmittelbar. Aber welcher dieser beiden Wege besser ist, wissen wir nicht, und die Studie gibt es nicht her. Vielleicht hätten Untersuchungen zum Verlauf nach einer dann im Amendement spezifizierten Folgetherapie geholfen, um das zu klären. Letztlich bleibt die Frage aber unbeantwortet, und diese beiden Möglichkeiten stehen nebeneinander.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Jetzt hat sich Herr Professor Mühlbauer noch gemeldet. Danach würde ich Herrn Grimm und Herrn Wörmann das Wort geben. Frau Teupen hat sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Danke, Herr Hecken. – Ich hoffe, Sie können mich hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sehr gut.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Sehr schön. Das weiß man immer erst durch die Antwort. – Im Prinzip hat es Herr Spehn wunderbar zusammengefasst; das ist eigentlich unser Hauptpunkt. Dementsprechend sehen wir das nicht so sehr als einen Paradigmenwechsel. Aber das ist ein Phänomen, das wir in der Onkologie zurzeit häufiger haben, dass sich der therapeutische Standard ziemlich rasch ändert. Wir würden in dem Moment auch sagen: Jawohl, wir sehen den therapeutischen Nutzen für diese Patienten, beim Zusatznutzen im Vergleich zum Versorgungskontext sind wir uns nicht so ganz sicher. Wir halten den im Moment, insbesondere im Vergleich zu den anderen Vertretern dieser Wirkstoffgruppe, für nicht quantifizierbar. Vielleicht würden entsprechende Subgruppenanalysen – – Wir wissen, dass es Länder gibt, in denen die PD-L1-Antikörper etwas besser verfügbar sind, und Länder, in denen sie weniger verfügbar sind. Die Studie war sehr weit international, da wäre eine Auswertung von Interesse, zum Beispiel Länder, in denen PD-L1 eher etwas später eingesetzt wird, und Länder, in denen es früher eingesetzt wird, wie Herr Dr. Spehn ausgeführt hat. Dementsprechend sagen wir: Jawohl, wir sehen einen Zusatznutzen, wir halten ihn allerdings in einem sich tatsächlich schnell wandelnden therapeutischen Feld derzeit nicht für quantifizierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Wörmann hat die Hand gehoben und dann Herr Grimm. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht fange ich an und weise darauf hin, dass es nach unserer Meinung eher eine konzeptionelle Frage des Herangehens an die Behandlung dieser Patienten ist als eine methodische Frage. Der erste Punkt, der gemacht wurde, ist, dass man sich eine Selektion von Patienten genommen hat, die gut auf Chemotherapie ansprechen. Das macht für uns großen Sinn. Wir haben ein paarmal diskutiert, dass, wenn man am Anfang schon mit Immuncheckpoint-Chemo anfängt, bei einer kleinen Gruppe von Patienten Immuncheckpoint schlechter läuft, weil die, die sehr rasch fortschreiten, nicht profitieren können. Das ist sozusagen verschenktes Engagement, verschenkte Immuntherapie. Hier hat man sich schon auf die Patienten selektioniert, die grundsätzlich eine stabile Erkrankung mit Platin erreicht haben. Das sind nicht die, die man zu diesem Zeitpunkt sonst behandeln will, weil sie nicht progredient sind; soweit die Zulassung. Pembrolizumab dürfte man hier nicht einsetzen. Das heißt, man selektioniert hier für die Patienten, die eine Überlebenschance haben, auch für eine gewisse Zeit, und gibt denen die Immuntherapie.

Jetzt kann man denken – und das war, glaube ich, das Argument von Herrn Spehn –: Jetzt warten wir lieber bei diesen Patienten ab, ob sie ein Rezidiv bekommen. Das kann man so machen. Ich finde es persönlich schwierig, weil diese Patienten – Herr Grimm kann das noch deutlicher sagen – sehr belastete Patienten sind. Wenn es lokal rezidiert, ist das eine schwierige lokale Situation. Wenn sie Metastasen bekommen, zum Beispiel Knochenmetastasen, ist das auch belastend. Das für eine Zeit zu verhindern, würden wir an sich als Wert sehen. Deshalb haben wir gesagt, das ist ein neuer Standard. Das Wort „Paradigmenwechsel“ haben wir in unserer Stellungnahme hoffentlich nicht gebraucht, weil Immuncheckpoint-Inhibitoren kein Paradigmenwechsel sind. Es ist nur in dieser Indikation jetzt neu eingesetzt worden. Das hätten wir von uns aus nicht so gesagt, haben es, glaube ich, auch nicht getan. Das heißt, konzeptionell macht es Sinn, bei dieser sehr aggressiven und morbiditätssträchtigen Krankheit frühzeitig eine Immuntherapie einzusetzen.

Herr Hecken, Sie hatten nach den Nebenwirkungen bezüglich der IQWiG-Diskussion gefragt. Wir haben ehrlicherweise, glaube ich, direkt aufgeschrieben, was im IQWiG-Bericht selbst schon thematisiert wurde. Man hat selbst schon Sorge gehabt, ob diese Aufführung der Polypen und sekundären Neoplasien wirklich richtig ist. Wir glauben, dass das nicht so ist. Das heißt, bei dieser Art von Nebenwirkungen sollte man das, glaube ich, wie wir das schon bei anderen Urogenitaltumoren gehabt haben, hier herausnehmen.

Der letzte Punkt, der relevant wäre, ist: Wie stark sind die klinisch relevanten Nebenwirkungen im Vergleich zu Labornebenwirkungen? Aus der klinischen Erfahrung ist eine Erhöhung der Lipase und Amylase als relevant zu sehen, was beobachtet werden muss. Aber in der Regel ist es keine klinische Pankreatitis. Insofern ist es eher ein Laborphänomen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Grimm, dann Frau Teupen, Herr Blindzellner vom GKV-SV, und dann hatte sich Herr Spehn noch einmal gemeldet. – Bitte schön, Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Dem, was Herr Wörmann gesagt hat, ist voll zuzustimmen. Ich denke, das Konzept funktioniert grundsätzlich deshalb, weil das Urothelkarzinom eine sehr aggressive Erkrankung ist. Auch wenn die Patienten durch eine Chemotherapie in eine Remission oder eine stabile Erkrankung überführt werden, kommen sie in der Regel sehr rasch in den Progress. Wenn wir auf die Progression warten, wie wir es bisher gemacht haben, dann gibt es Patienten, die in einen so massiven Progress kommen, dass sie nicht mehr

therapiefähig sind. Von daher macht es Sinn, gegenüber früher die Therapie als Sequenz durchzuführen, Chemotherapie und aus meiner Sicht möglichst zeitnah gefolgt von der Therapie mit Avelumab, wie das jetzt neu zugelassen ist. Früher hätten wir im Grunde genommen auf den Progress gewartet. Das Konzept ist so einfach besser.

Noch eine Ergänzung zu den Laborwerten: Ich führe selber mehrere Checkpoint-Inhibitor-Studien durch und sehe praktisch von den insgesamt 50, 60 Studienzentren, die wir betreuen, alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, unter anderem Amylase-/Lipaseerhöhung. Das ist fast immer asymptomatisch und eine reine Laborwertveränderung. Das führt zwar zu Stress beim Behandler, weil er die Laborwerte dann engmaschig kontrollieren muss, aber meistens hat es keine negativen Folgen für den Patienten. Das führt gelegentlich dazu, dass die Therapie einmal unterbrochen wird und man schaut, wie sich die Laborwerte verändern, aber in der überwiegenden Mehrzahl, auch bei Grad 3, sogar Grad 4, kann man die Therapie vorsichtig, also kontrolliert, fortsetzen, und es hat darüber hinaus auf den Patienten selber keine unmittelbaren Auswirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Jetzt habe ich Frau Teupen, Herrn Blindzellner vom GKV-SV und dann noch einmal Herr Dr. Spehn von der AkdÄ. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich habe Fragen zu anderen Themenkomplexen, ich weiß nicht, ob Herr Blindzellner noch etwas dazu sagen möchte. Sonst würde ich die Frage zurückstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich Sie nach hinten schieben; okay. – Herr Blindzellner, bitte.

Herr Blindzellner: Ich habe auch einen eigenen Punkt. Also, machen Sie gerne, Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage an den Hersteller zur Erfassung der Lebensqualität. Sie haben es gerade ausgeführt. In der IQWiG-Bewertung wurde gesagt, dass der NFBISI-18 zum Messen der Lebensqualität nicht geeignet ist, sondern eher der Morbidität zuzuschreiben wäre, was auch die Entwickler selber darstellen. Können Sie die Rationale darlegen, warum Sie dieses Instrument gewählt haben, weil das doch eher Morbidität sein könnte?

Die zweite Frage hätten wir zur Erfassung der Abbrüche wegen UE. Das IQWiG schreibt, dass es nur im Interventionsarm gemessen wurde, obwohl laut Analyseplan auch im BSC-Arm. Jetzt kann das IQWiG das nicht vergleichend darstellen. Vielleicht können Sie die Rationale erklären, weil das immer ein wichtiger Punkt für die Bewertung ist? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Herr Schlichting, bitte.

Herr Schlichting (Merck Serono): Die Frage bezog sich auf den Lebensqualitätsfragebogen, den FACT Bladder Symptom-18. Das ist ein etwas reduzierter Fragebogen gegenüber dem, was man bisher verwendet. Das hat auch damit zu tun, dass man die Patienten nicht unnötig belasten will. Dieser Lebensqualitätsfragebogen ist auf die Symptomatik fokussiert, enthält aber auch körperliche, emotionale und funktionale Dimensionen, sodass man die Lebensqualität entsprechend abbilden kann. Wir sehen in unseren Analysen die Aufrechterhaltung der Lebensqualität im Zusammenhang mit der lebensverlängernden

Avelumab-Therapie. Die Punkte Lebensqualität, um das zu verdeutlichen, sind abgedeckt durch das emotionale Wohlbefinden mit Fragen wie: Ich mache mir Sorgen, dass sich mein Zustand verschlechtern wird. Oder andere Fragen: Ich kann mein Leben genießen, ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden. Das waren in dem Fragebogen die drei Punkte, die von den Patienten und von den Klinikern als die fünf wichtigsten Aspekte genannt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend vermutlich Frau Trescher.

Frau Trescher (Merck Serono): Bezüglich der Frage zu dem Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Wir wollen noch einmal festhalten, dass wir die Zahlen im Dossier dargestellt haben, aber nach wie vor der Meinung sind, dass man für den Vergleich im BSC-Arm die Therapie per se nicht abbrechen kann. Deshalb haben wir darin null Patienten angegeben und entsprechend für die Avelumab-Patienten die entsprechende Zahl. Von daher sind unserer Meinung nach die Daten im Dossier enthalten und können nachgelesen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, zufrieden?

Frau Teupen: Ja, einigermaßen. Ich denke, Herr Vervölgyi hat sich auch gemeldet. Wir sehen schon, es ist etwas schwierig, zu sagen, eine einzelne Frage ist nicht unbedingt die Multidimensionalität der Lebensqualität, aber erst mal vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt muss ich noch einmal zu Herrn Spehn kommen, der sich gemeldet hatte, als es um die Methodik ging, damit wir das noch abarbeiten können. Herr Mühlbauer, haben Sie zu diesem Komplex eine Frage oder zu einem anderen?

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Dann würde ich Sie nach Herrn Spehn drannehmen, dann Herr Blindzellner und dann Herr Vervölgyi. – Bitte, Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich wollte auf die Meinung antworten, dass es klar sei, dass jetzt das neue Konzept, die Zweitlinie vorzuziehen, besser sei. Das ist sicherlich als Expertenmeinung akzeptabel, und auch wir halten es für möglich, dass das dabei herauskommt. Aber: Es gibt dazu keine Daten. Wir haben zumindest keine Daten gefunden, dass eine unmittelbar an die Chemotherapie anschließende Immuntherapie besser ist als eine, die erst im Moment der Progression durchgeführt wird. In dieser Zwischenzeit gibt es – das kann man dazu sagen – für die Patienten, die im Kontrollarm sind oder die auf die Zweitlinientherapie warten, eine Zeit ohne Behandlungssymptome, hoffentlich auch ohne Erkrankungssymptome, ohne Therapie. Das kann einen eigenen Wert darstellen. Wie hoch der ist, wird man nur herausbekommen, wenn man die Konzepte vergleicht.

Vielleicht wäre es hilfreich, wenn der pharmazeutische Unternehmer, der Sponsor, einmal schauen würde, wie die Überlebenszeit in den Bereichen ist, in denen regelhaft eine Zweitlinientherapie erfolgt – ich würde zum Beispiel in Mitteleuropa sagen – und wie die Ergebnisse in Ländern aussehen, in denen nicht so konsequent behandelt wird. Darunter sind Länder wie Russland, Serbien, Argentinien, Brasilien, Indien, wo man sehr unsicher sein muss, ob eine teure Checkpoint-Inhibitor-Therapie im Progress wirklich angeschlossen wird, wenn die Patienten außerhalb der Studie sind. Man könnte daran vielleicht auch erkennen, wie weit die Zweitlinientherapie, wenn sie denn gut gemacht wird, für eine Gleichwertigkeit sorgt. Es

müssten wirklich die verglichen werden, bei denen eine Zweitlinientherapie regelhaft gemacht worden ist. Dann könnte man sagen: Das eine ist besser als das andere. Noch besser wäre eine direkte Studie Head-to-Head dieser beiden Konzepte. Man kann aber nicht sagen, es wird schon so sein, dass das das Bessere ist. Ich glaube, dafür reichen die Daten nicht aus. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Spehn. – Ich nehme an, Herr Professor Grimm, Sie dazu, oder?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ja, gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mundel, auch dazu? Dann würden wir mit der Frage der Lebensqualität weitermachen, zu der sich Herr Mühlbauer noch gemeldet hat. Dann, damit wir wieder ins System kommen, Herr Blindzellner und Herr Vervölgyi. – Bitte schön, Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Herr Spehn, wie ich gerade gesagt habe, ist aus meiner Sicht in der Studie, ohne dass ich den genauen Prozentsatz in Erinnerung habe, in einem relevanten Anteil Folgetherapie bei Progress gegeben worden. Ich kann das nicht nach den einzelnen Ländern aufschlüsseln; das weiß ich nicht. Das muss die Pharmafirma beantworten. Aber es gibt sowohl die späte Checkpoint-Inhibitor-Therapie, die, wie Sie gesagt haben, im Verlauf der Studie zugelassen worden ist, als auch die Therapie, die die Möglichkeit einer Chemotherapie – – Wir hatten zwei randomisierte Studien zu Checkpoint-Inhibitoren gegen Chemotherapie, eine mit Atezolizumab, die hat keinen Überlebensvorteil gezeigt, und eine mit Pembrolizumab, die hat einen moderaten Überlebensvorteil gezeigt. Wenn Sie die Dimension dieser frühen Therapie sehen, glaube ich, dass man in der Summe sagen kann, dass das das richtige Konzept ist. Das ist nicht die Expertenmeinung von Herrn Wörmann und mir, sondern auch die Meinung der Fachgesellschaften, die das in ihre Leitlinien aufgenommen haben und aufnehmen werden. Die Dimension ist hier einfach eine andere.

Das liegt daran, dass das Urothelkarzinom so aggressiv ist. Die Leute, die in den Progress kommen, sterben und sterben ganz schnell und bekommen unter Umständen keine Therapie mehr. Auch in Osteuropa gibt es durchaus die Möglichkeit, ein Taxan oder Vinflunin zu geben. Die Pharmafirma wird sicherlich besser sagen können, wie hoch der Anteil der verschiedenen Therapien war. Aber insgesamt denke ich schon, dass hier ein relevanter Anteil an Therapien gegeben worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Dr. Mundel vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Dr. Mundel (Merck Serono): Das kann ich nur bestätigen. Zum einen liegt mit der JAVELIN-Bladder-100-Studie eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie vor, die genau diesen Überlebensvorteil gezeigt hat, die zu diesem erheblichen Überlebensvorteil durch Avelumab um mehr als sieben Monate geführt hat. Was Herr Professor Grimm gerade angesprochen hat: Die Patienten sind sehr krank. Es ist eine hochaggressive Erkrankung nach Ende der platinbasierten Chemotherapie. In der Situation vor der Zulassung von Avelumab war es so, dass weniger als 50 Prozent überhaupt in die Zweitlinienbehandlung gekommen sind. Das heißt, über 50 Prozent der Patienten haben überhaupt keine Chance erhalten, eine

aktive Immuntherapie zu bekommen, weil sie schon so krank waren, dass sie das nicht mehr erhalten konnten oder gar gestorben sind.

Der nächste Punkt: Es ist auch keine vorgezogene Secondline-Therapie, es ist die Avelumab-Erstlinie-Erhaltungstherapie des Urothelkarzinoms, und die baut den Erfolg der Erstlinienplatintherapie entsprechend aus, sie baut auf dieser Chemotherapie in der Firstline auf. Die Patienten müssen nicht mehr auf den Tumorprogress warten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mundel. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Mühlbauer anschließend an die Diskussion, die wir wegen der unerwünschten Ereignisse hatten, danach wären Herr Blindzellner und Herr Vervölgyi dran. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich habe eine kurze Gegenfrage: Gibt es eine Analyse, wie zum Beispiel Herr Dr. Spehn vorgeschlagen hat, dass man gesagt hat: Wie war das Outcome im Vergleich zur Kontrollgruppe in den Ländern, in denen ein hoher PD-L1-Anteil in der Kontrollgruppe eingesetzt wurde, gegenüber Ländern, in denen das – –.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir verstehen Sie nicht mehr, Herr Mühlbauer, es ist eingefroren, aber wir haben die Grundfrage verstanden. Frau Osowski, wollten Sie darauf replizieren? – Bitte, Frau Osowski und dann Frau Trescher. – Frau Osowski.

Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Ich würde hierzu sehr gerne an Frau Trescher weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay, Frau Trescher.

Frau Trescher (Merck Serono): Bezüglich der Subgruppen: Wir haben uns die Subgruppen angesehen, wie sie im SAP definiert waren. Da war die geographische Region ein Faktor, und da sehen wir keine Effektmodifikation.

Bezüglich des PD-L1-Status sehen wir auch keine Effektmodifikation im Gesamtüberleben. Daher gehen wir davon aus, dass alle Patienten von Avelumab profitieren können, unabhängig von der Region oder vom PD-L1-Status.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Irgendwie hatte ich gerade eine instabile Verbindung. Darf ich den letzten Satz von Frau Trescher noch mal hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau Trescher.

Frau Trescher (Merck Serono): Wir haben festgestellt, dass es weder in der geographischen Region noch im PD-L1-Status eine Effektmodifikation gibt, und gehen daher davon aus, dass für alle Patienten im Anwendungsgebiet der Vorteil besteht.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Blindzellner, Herrn Vervölgyi und dann Herrn Spehn. – Bitte schön, Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich hätte auch eine Frage zur Morbidität. Sie haben in Ihrem Eingangsstatement dargestellt, dass in den Patient Reported Outcomes zur Morbidität in der Studie keine Unterschiede gezeigt wurden und das quasi als Vorteil dargestellt. Wir haben aber von den Klinikern gehört, dass das Urothelkarzinom eine sehr symptomatische Erkrankung im Rezidiv ist, und in der Studie wurden laut Studienprotokoll und IQWiG-Bericht die Patient Reported Outcomes zur Morbidität bis zu 90 Tagen nach Progression weiter beobachtet. Das heißt, in Bezug auf die Progression hätte man in der Studie eigentlich einen Vorteil sehen oder sogar erwarten müssen. Deshalb geht meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wie betrachten Sie in diesem Lichte die Ergebnisse bei den Patient Reported Outcomes zur Morbidität, insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich hier um eine offene Studie handelt, bei der man grundsätzlich aufgrund des Placeboeffektes von einem Vorteil des Interventionsarmes ausgehen müsste? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schlichting für den pU.

Herr Schlichting (Merck Serono): Die Frage war, warum keine verbesserte Lebensqualität zu erwarten war. Man muss sich überlegen, dass die Patienten bei Behandlungsbeginn eigentlich auf einem relativ hohen Niveau starteten. Der mittlere Wert vor Behandlungsbeginn lag meistens im oberen Viertel der Skalenbandbreite, das heißt wenig Symptomatik, gute Lebensqualität, guter Gesundheitszustand. Eine erhebliche Verbesserung, wie das IQWiG das vorschlug, um 15 Prozentpunkte auf einer Skala von 0 bis 100 war eigentlich nicht zu erwarten oder möglich. Als Beispiel möchte ich die EQ-5D Visual Analog Scale angeben. Da starteten die Patienten im Mittel bei 75 von 100 möglichen Punkten. Oder beim totalen Index vom NFBISI waren es 53 von 72. So eine großartige Verbesserung konnte man eigentlich nicht erwarten. Schön ist, dass die Patienten den Gesundheitszustand bei verlängertem Überleben beibehalten konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blindzellner, Nachfrage?

Herr Blindzellner: Nachfrage, ja. Sie haben in Ihrer Auswertung sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen erhoben. Gerade, wenn der Patient sehr hoch in der Skalenspannweite startet, würde man, wenn Symptome im Rezidiv auftreten, eine deutliche Verschlechterung erwarten. Insofern hätte Ihre Studie das durchaus messen können, so, wie das erhoben wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer repliziert? – Noch einmal Herr Schlichting.

Herr Schlichting (Merck Serono): Wir haben das auch gemacht, Zeit bis zur Verschlechterung. Es gab eigentlich keine großen Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen zu sehen. Verlängertes Überleben bei gleichbleibender Lebensqualität ist das Ergebnis unserer Analysen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Ich sehe, Sie nicken, Herr Blindzellner. – Dann hätte ich jetzt Herrn Vervölgyi, danach Herrn Spehn. – Bitte schön, Herr Vervölgyi, IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich wollte auf drei Punkte eingehen, die schon diskutiert worden sind. Ich beginne mit dem ersten, Abbruch wegen UE. Frau Teupen hat gefragt, ob das

tatsächlich nur in einem Arm erhoben wurde. Ich habe dazu noch eine Frage: Im Patientenfluss ist angegeben, dass zwei Patienten wegen UE im BSC-Arm abgebrochen haben, also dass diese offensichtlich bei den Patientinnen und Patienten irgendwie erfasst worden sind. Aus dem SAP geht es so hervor, dass die Raten der Abbrüche wegen UE im BSC-Arm dargestellt werden sollen. Das würde ich nur dann erwarten, wenn tatsächlich die Erhebung geplant ist. Deshalb erscheint mir dieser Punkt ein wenig offen. Vielleicht könnten Sie das noch ein wenig erläutern.

Der zweite Punkt, auf den ich eingehen möchte, sind die UE, die schon einige Male genannt wurden, also die Nebenwirkungen, auch die Amylase und Lipase. Richtig, die sind allerdings erst mal aufgetreten. Das sind Laborwerte, das ist auch richtig, aber immerhin als schwere UE erhoben worden. Was man aber in dieser Situation nicht vergessen darf: Wir haben hier einen Checkpoint-Inhibitor gegenüber BSC. Wozu wir bisher keine verwertbaren Daten haben, sind die immunvermittelten UE. Die darf man in der Gesamtabwägung sicherlich nicht unter den Tisch fallen lassen. Deshalb meine Frage an den Hersteller: Sie hatten im Dossier – und das haben Sie beim letzten Dossier auch schon so gemacht – eine prädefinierte Liste der eingehenden PTs, die grundsätzlich erst mal eingehen sollten, dann aber nur die Ereignisse berücksichtigt, die nachher auch zu einer Behandlung zum Beispiel mit Kortikosteroiden geführt haben. Haben Sie Auswertungen, die diese Behandlung mit Kortikosteroiden nicht berücksichtigen, also eine vollständige Auswertung dieser PTs als immunvermittelte UE? Falls nein, wäre es, glaube ich, sicherlich sinnvoll und wichtig in dieser Situation, wenn wir die vorliegen hätten.

Der dritte Punkt, auf den ich eingehen möchte – das hat Frau Teupen auch angesprochen –, ist der NFBISI-18, ob das die Lebensqualität abbildet oder nicht. Wir haben uns das genau angeschaut, haben uns die Fragen angeschaut. Die Fragen, die Sie als Hersteller genannt haben, sind genau vier der 18 Items. Die restlichen Items sind reine Symptomabfragen. Uns ist aufgefallen, dass zum Beispiel die soziale Komponente nicht abgebildet ist. Insgesamt sind aus unserer Sicht die vielen Aspekte und Dimensionen der Lebensqualität in diesem Fragebogen nicht hinreichend abgebildet. Sie hatten noch die Validierungsarbeit in den Stellungnahmen nachgereicht. Daraus geht es auch nicht hervor. Im Endeffekt muss man sich den Fragebogen erst einmal anschauen: Was misst er? Was kann er abbilden? Was Sie in Ihrer Validierungsstudie auch nicht gemacht haben, ist zum Beispiel, ein geeignetes Lebensqualitätsinstrument auszuwählen. Was hier gemacht worden ist, ist, den EQ-5D, und zwar die Nutzwerte des EQ-5D, zu nehmen, bei dem man sich fragen kann, ob das ein geeignetes Außenkriterium ist. – Das wären meine Punkte gewesen. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Vervölgyi. – Ich habe jetzt drei Meldungen vom pU dazu. Das sind Frau Trescher, Frau Osowski und Herr Schlichting. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Osowski.

Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Vielen Dank für die Fragen. – Die Fragen zum Thema Lebensqualität werde ich gleich an Herrn Schlichting weitergeben. Ich möchte kurz ausführen, dass sich inzwischen der CTCAE -Erhebungsbogen oder die Bewertung geändert hat. Wir sind mit der Version 4 gestartet und inzwischen bei der Version 5. In der Version 5 werden als CTCAE-Ereignisse bei der Amylase und der Lipase nur noch Laborparameter mit symptomatischen Beschwerden als Grad 3 klassifiziert. Symptomlose Laborwertveränderungen sind CTCAE Grad 2-Nebenwirkungen. Das können wir allerdings in

unseren Analysen nicht mehr anpassen. – Dann würde ich gerne an Herrn Schlichting zum Thema Validierung weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schlichting.

Herr Schlichting (Merck Serono): Wir denken, dass der Fragebogen NFBISI-18 die Lebensqualität adäquat abdeckt. Es gibt eine Publikation von Duckworth et al. von 2019, der eine hohe Korrelation zeigt, beispielsweise zwischen dem subjektiven Wohlbefinden und dem NFBISI-18-Gesamtscore oder noch sehr viel schöner eigentlich: Die hohe Korrelation zwischen dem Gesamtscore und dem EORTC-QLQ-C30-Gesundheitszustand von mehr als 0,76 und der globale Gesundheitszustand. Das sind eigentlich nur zwei Fragen aus dem EORTC-Fragebogen, der regelhaft vom IQWiG als Lebensqualität berücksichtigt wird. Insofern liegen für uns Daten zur Lebensqualität vor, und die Analysen bestätigen die Aufrechterhaltung der Lebensqualität durch die lebensverlängernde Avelumab-Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schlichting. – Frau Trescher, haben Sie noch eine Ergänzung? Sonst würde ich Herrn Wörmann das Wort geben; der sich auch dazu gemeldet hat. – Frau Trescher.

Frau Trescher (Merck Serono): Ich würde gern zu dem Abbruch wegen UE ergänzen. Wir haben selbstverständlich das Safety Analysis Set analysiert. Darin haben wir keinen Patienten, der im BSC-Arm aufgrund von UE abgebrochen hat. Diese zwei Patienten, die in dem Patientenflussdiagramm sind, sind in dem Full Analysis Set noch drin gewesen, dann aber für das andere schon herausgefallen. Deshalb sind die im Patientenfluss drin, aber nicht in unserer Analyse. Wir sehen im Safety Analysis Set keinen Patienten, der aufgrund von UE im BSC-Arm abgebrochen hat.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte klarstellen, die Hyperamylasämie und die Hyperlipasämie sind ein immune-related-event. Wir haben es am Anfang bei Ipilimumab, bei den CTLA-4-Inhibitoren, deutlich häufiger gesehen, jetzt sehen wir es auch bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren. Insofern ist es nicht leichtzunehmen. Aber es gehört nicht zu denen, die wir regelhaft mit Steroiden zum Beispiel behandeln müssen. Herr Grimm hat schon darauf hingewiesen, manchmal muss man die Therapie um zwei oder vier Wochen verzögern, damit sich das normalisiert. Aber es ist keine klinisch relevante Pankreatitis. Es ist ernstzunehmen, wie wir alle Immuncheckpoint-Inhibitor-Nebenwirkungen ernstnehmen. Aber es ist keine unabhängige, sondern es gehört zu den immune-related-events.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Vervölgyi, sind Ihre Anmerkungen, Fragen hinlänglich erörtert, beantwortet?

Herr Dr. Vervölgyi: Die Frage zum Abbruch wegen UE ist beantwortet, vielen Dank dafür. Die Frage nach den immunvermittelnden UE ist leider nicht beantwortet worden. Dazu habe ich noch keine Antwort gehört. Es wäre, glaube ich, wichtig, wenn Sie diese Auswertung haben und nachreichen könnten.

Noch einmal zu dem Fragebogen: Ja, auch wenn es zum QLQ-C30 korreliert. Das sind verschiedene Dimensionen, die in den QLQ-C30-Funktionsskalen einzeln abgefragt werden.

Hier ist es aber so, dass wir einen Gesamtscore haben und trotzdem schauen müssen, ob die einzelnen Dimensionen der Lebensqualität hier eingehen. Das ist aus unserer Sicht nicht der Fall. Nehmen wir einmal – ich habe es schon gesagt – die soziale Komponente, die ist nicht abgebildet. Deshalb bildet das Instrument aus unserer Sicht die Multidimensionalität der Lebensqualität nicht ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu gibt es eine Wortmeldung von Herrn Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Zu den immunvermittelten Ereignissen: Das Problem ist, dass es schwierig ist, diese tatsächlich als immunvermittelt zu erfassen. Wenn Sie zum Beispiel in die Publikation hineinschauen, die von dieser Studie im *New England Journal of Medicine* erschienen ist – – In der Regel sind das Patienten, bei denen wir nicht wissen, was sie haben. Die immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Regel eine Ausschlussdiagnose. Wir schließen aus, dass sie eine echte Hepatitis oder einen Erreger für eine Diarrhö haben. Wenn dann nichts übrigbleibt, geben wir denen Kortison, dann ist es für uns immunvermittelt. Wenn Sie in die Studie hineinschauen, hatten 29,4 Prozent gegen 7,0 Prozent der Patienten immunvermittelte Ereignisse. So ist das in der Tabelle ausgewiesen. Das heißt, auch im Kontrollarm, in dem die Patienten keine Checkpoint-Inhibitoren bekommen haben, hat man das bei 7 Prozent der Patienten, weil man es schlichtweg nicht wusste, nicht ausschließen konnte und hat das einem immunvermittelten Ereignis zugeordnet, oder es ist über die Kortisongabe definiert worden. Das ist schwierig. Jede Firma hat häufig andere Gruppen definiert, bei manchen ist es relativ klar, dass das immunvermittelt ist. Aber es bleiben immer einzelne Fälle übrig, bei denen wir das nicht wissen. Das ist wirklich schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Grimm. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Da gebe ich Ihnen vollkommen recht, dass das nicht einfach ist. Deshalb ist unser Ansatz, das möglichst sensitiv zu machen. Man hat verschiedene PTs oder verschiedene Ereignisse, die man da hineinnehmen möchte. Dass das zu viele sind, dass man zu viel nimmt, ist klar. Aber die Frage ist: Möchte man möglichst sensitiv sein, oder möchte man versuchen, einen Schritt darüber hinauszugehen und dann versuchen, die Spezifität zu erhöhen, was aber gegebenenfalls nicht klappt und dass man dadurch tatsächliche Ereignisse übersieht? Deshalb ist der Ansatz, den wir in der Regel machen, möglichst sensitiv und tatsächlich auf der Basis dieser prädefinierten Liste von Ereignissen, die eingehen sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es dazu noch Anmerkungen? – Das sehe ich nicht. Dann hätte ich noch einmal Herrn Blindzellner zu einem anderen Themenkomplex. – Herr Spehn, Sie stehen auch noch auf dem Zettel, oder?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ja, ich wollte noch etwas zu dem Beitrag von Frau Trescher sagen, als es um die Übertragbarkeit der Resultate auf deutsche Versorgungsverhältnisse ging. Ich habe Frau Trescher so verstanden, dass sie meint, dass die Aufschlüsselung nach Regionen diese Übertragbarkeit sichere, weil da kein signifikanter Unterschied gefunden wurde. Nun umfassen die Regionen Europa, Amerika, ich glaube komplett, Asien, ich weiß nicht, was das Vierte ist. Das sind jedenfalls sehr große Regionen. Innerhalb Europas sind darin Länder – Zentraleuropa, Deutschland, Benelux –, in denen man sicher sein kann, dass die Zweitlinientherapie im BSC-Arm konsequent eingesetzt wurde. Bei Russland, Serbien,

Griechenland, Indien, Brasilien – es sind noch mehr Staaten – kann man sich dessen nicht sicher sein. Deshalb ist die Frage: Schaut man nach, ob es in den sozioökonomisch schwächeren Ländern vielleicht einen größeren Unterschied gibt und einen kleinen oder vielleicht sogar keinen in den besser ausgerüsteten Ländern, Beispiel Zentraleuropa. Das hatten wir gemeint. Die Regionen, die Sie aufgeführt hatten, können diese Frage nicht beantworten, weil da in einer Region ganz unterschiedliche Staaten sind. Es ist ein Unterschied zwischen Indien oder Korea. Das ist nicht homogen. Da wäre eine genaue Aufschlüsselung vielleicht aussagekräftiger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Dazu Herr Mundel, bitte schön.

Herr Dr. Mundel (Merck Serono): Wir hatten es schon erwähnt. Über 60 Prozent der Patienten in der JAVELIN-Bladder-100-Studie sind in Europa rekrutiert worden, davon der Hauptanteil in Spanien, Frankreich, Italien, Belgien, Griechenland usw., sodass wir davon ausgehen, dass das für unseren deutschen Versorgungsalltag repräsentativ ist. – Das ist der erste Punkt, den ich dazu erwähnen möchte.

Der zweite Punkt – Sie haben es angesprochen – sind die Folgetherapien. Wir haben im BSC-Arm in der Studie einen sehr hohen Anteil von über 60 Prozent an Nachfolgetherapien, die mit einer aktiven Therapie behandelt worden sind. Davon ist der größte Anteil eine Checkpoint-Inhibition, die in den entsprechenden Ländern vorhanden ist. Trotz dieser hohen Rate an Nachfolgetherapien mit Checkpoint-Inhibitoren sehen wir diesen herausragenden, diesen erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten, die eine Avelumab-Erstlinienerhaltungstherapie erhalten haben. Das heißt anders herum: Wenn diese Nachfolgetherapien im BSC-Arm nicht wären, dann wäre dieser Unterschied noch viel erheblicher. Aber es ist schön, es entspricht auch dem Versorgungsanteil. Wir sind sehr froh darüber, dass wir diese hohe Rate an Nachfolgetherapien mit Checkpoint-Inhibitoren im BSC-Arm haben und haben trotzdem diesen signifikanten erheblichen Überlebensvorteil in der Avelumab-Gruppe darstellen können. Für die Patienten ist das aus unserer Sicht sehr wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Mundel. – Herr Professor Grimm dazu.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Da ich mich dazu schon geäußert habe, möchte ich noch eine Erläuterung geben. Natürlich gibt es regionale Unterschiede, davon muss man sicherlich ausgehen. Das Urothelkarzinom ist wesentlich weniger aggressiv als das Nierenzellkarzinom. Beim Nierenzellkarzinom haben wir aus verschiedenen Sequenzstudien Daten aus Deutschland. Da ist es so, dass wir von Linie zu Linie etwa 50 Prozent der Patienten verlieren. Wenn jemand eine Erstlinientherapie beim Nierenzellkarzinom bekommen hat, bekommt nur jeder Zweite auch in Deutschland eine Folgetherapie. Das hängt damit zusammen, dass wir es hier mit progredienten Tumoren zu tun haben. Zum Urothelkarzinom habe ich keine deutschen Zahlen, aber ich denke, das wird nicht so grundlegend anders sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Jetzt Herr Professor Mühlbauer dazu.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ganz kurz noch einmal die Gegenfrage: Durch die dritte oder siebte Wiederholung desselben Arguments wird es nicht besser. Gibt es die Auswertung

– ist unsere Frage – entsprechend der Vergleichstherapie in der Kontrollgruppe? Das ist doch das, was uns zum therapeutischen Stellenwert im deutschen Versorgungskontext interessiert. Man kann zwar mit Prozenten over all argumentieren, aber besser wäre eine Auswertung. Ein Datensatz einer solchen Studie gibt diese Information doch her.

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

Frau Trescher (Merck Serono): Eine Analyse nach Ländern getrennt haben wir nicht gemacht. Das geben die Fallzahlen leider nicht her. Die wären sehr klein, und dann wäre die Aussage nicht valide. Daher haben wir uns auf die Regionen konzentriert, um ausreichend große Fallzahlen für eine sinnvolle statistische Analyse zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blindzellner, jetzt machen wir weiter, dann Herr Vervölgyi.

Herr Blindzellner: Ich hätte einen eigenen Punkt, und zwar eine Frage an die AkdÄ und die Stellungnehmer der Fachgesellschaften: Meine Frage war, wie Sie den Stellenwert des PD-L1-Status im vorliegenden Anwendungsgebiet als prädiktiven Biomarker für die Therapie mit Avelumab einschätzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Blindzellner. Wer möchte beginnen? – Herr Dr. Spehn hat die Hand gehoben. – Herr Spehn, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): PD-L1 hat einen prädiktiven Wert für die Vorhersage des Ansprechens. Das Problem ist, dass wir nicht wissen, wo der Cut-Off ist. In der Gesamtgruppe war der Überlebensvorteil signifikant, in der PD-L1-positiven war die Hazard Ratio deutlich niedriger; ich glaube 0,55 statt 0,69. Also ist eine Abhängigkeit vom Grad der PD-L1-Ausprägung gegeben. Was wir nicht genau wissen, ist, wie die PD-L1-negative Gruppe zu bewerten ist. Offenbar besteht kein Schaden. Die Hazard Ratio für die PD-L1-negativen ist unter 1,0, ich meine, sie lag bei 0,85 oder 0,86. Das ist nicht signifikant. Aus welchem Grund auch immer hat der Sponsor diese PD-L1-negative Gruppe nicht präspezifiziert, sondern das nur als darstellende Auswertung mitgegeben. Es wäre wert gewesen, mit als präspezifizierter Endpunkt aufgenommen zu werden. Das ist nicht erfolgt. So kann man sagen, ein Schaden ist für die PD-L1-negative Gruppe nicht nachgewiesen, ein Nutzen auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Wer möchte für die DGHO oder DGU etwas sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, diese Darstellung kann ich nachvollziehen. Wir haben hier schon diskutiert, ob 5 Prozent die richtige Grenze ist, wir haben über 10 Prozent beim Blasenkarzinom diskutiert, jetzt sind wir bei 1 Prozent. Die Botschaft, glaube ich, ist für uns zweierlei. Das erste ist: Ja, es gibt eine Bedeutung, aber es scheint nicht die einzige Bedeutung zu sein. Es muss weitere Parameter geben, die über die PD-L1-Exposition hinausgehen, sonst würden wir diese Unterschiede in der Gruppe nicht so heterogen sehen. Wir haben angemerkt, dass es da eine Diskussion gibt. Die Studie ist nicht dafür gepowert, die Subgruppen zu zeigen, genauso, wie wir in anderen Subgruppen, die gerade ausführlich diskutiert wurden, keine Power haben. Das kann man als hypothesengenerierend sehen, aber deshalb sehen wir im Moment, so wie die Zulassung ist, für die gesamte Gruppe den Vorteil, finden weitere Analysen spannend, aber es wird, glaube ich, nicht auf die Dauer beim PD-L1-

Status alleine bleiben. – Jetzt muss ich mich daran gewöhnen, dass Herr Kuhn nicht mehr Herr Kuhn, sondern Herr Blindzellner heißt. Aber ich glaube, das bekommen wir hin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Das schaffen wir; in zwei Wochen haben wir das alle drauf. – Herr Professor Grimm, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): PD-L1 ist ein Marker, der in gewisser Hinsicht mit dem Ansprechen der Checkpoint-Inhibitoren beim Urothelkarzinom einhergeht. Aber es gibt verschiedene Testverfahren; das macht das Ganze problematisch. Es zieht sich ein wenig durch, dass die, die PD-L1-positiv sind, besser ansprechen, aber es ist in der Regel kein hochsignifikanter Unterschied, wenn man das über die Gesamtheit der Checkpoint-Inhibitorstudien und den PD-L1-Status beim Urothelkarzinom sieht. Insofern stimme ich Herrn Spehn zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Frau Trescher.

Frau Trescher (Merck Serono): Das war noch eine alte Meldung. Ich glaube, Herr Mundel wollte noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Herr Mundel.

Herr Dr. Mundel (Merck Serono): Zunächst möchten wir ergänzen, dass der erhebliche Überlebensvorteil für die Gesamtpopulation besteht. Für die PD-L1-positive Population, was als koprimärer Endpunkt präspezifiziert war, ist dieser Überlebensvorteil noch ausgeprägter. Was wir aber auch sehen – das ist schon angesprochen worden, dafür war es nicht gepowert –: Die PD-L1-negative Population profitiert im gleichen Ausmaß. Die Hazard Ratio ist bei 0,83, wenn ich mich nicht irre, aber der numerische Überlebensvorteil ist da im gleichen Bereich von sechs Monaten. Im EPAR ist klar dargestellt, dass der Gesamtüberlebensvorteil in der Gesamtpopulation nicht von der PD-L1-positiven Subgruppe allein getrieben wird, sondern, wie ich schon sagte, ein sechsmonatiger Überlebensvorteil auch für die Patienten ist, die PD-L1-negativ sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mundel. – Dann habe ich jetzt Herrn Vervölgyi, bitte schön.

Herr Dr. Vervölgyi: Danke, das hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Wortmeldungen? – Herr Bartmann, KBV.

Herr Dr. Bartmann: Guten Tag! Ich habe noch eine Frage zur Expressivität des PD-L1, und zwar zu der Häufigkeit. In dieser Studie hier gab es eine häufigere Anwesenheit von PD-L1-positiv. Ich wollte mich erkundigen, ob es typisch ist, dass der Anteil insgesamt, ob das prognostisch so übereinstimmt mit der Verteilung in der Bevölkerung, inwieweit dieser Anteil zu hoch oder zu niedrig ist; einfach zur Information. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bartmann. Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Osowski, bitte schön.

Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Nach unserem Kenntnisstand entspricht das dem der Patientenpopulation in dieser Indikation, und es ist zwischen den beiden Behandlungsarmen auch sehr ausgeglichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe keinen erregten Widerspruch bei denjenigen, die ich sehen kann. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann kurz ergänzen. – Noch einmal ganz deutlich: Es ist eine Selektion von Patienten, das ist nicht die Gesamtbevölkerung. Das sind die Patienten, die auf Platin gut angesprochen haben. Insofern ist das nur zum Teil repräsentativ, Herr Bartmann. Ich verstehe Ihre Frage gut, aber ich glaube, wir haben kein gutes Kollektiv und können es mit den anderen nicht gut vergleichen, auch nicht mit denen, die rezidiert sind. Es ist eine eigene Gruppe, die hier ausgesucht worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe noch einmal Herrn Professor Grimm und Herrn Mundel, und dann würde ich die Anhörung beenden. – Bitte schön, Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Das mit PD-L1-positiv in der Bevölkerung oder in einer bestimmten Population ist schon deshalb schwierig, weil jede Firma ihren eigenen Test hat. Es gibt unterschiedliche Antikörper. Es gibt unterschiedliche Cut-Offs. Das ist ein immunhistochemischer Test. Das heißt, die einen beurteilen die Tumorzellen, die anderen die Immunzellen oder gegebenenfalls auch noch eine Kombination von beiden. Schon deshalb kann man schwer sagen, wie viel Prozent der Bevölkerung PD-L1-positiv sind. Das könnte man nur auf den Test herunterbrechen. Aber Ihre Beobachtung hier ist richtig: Mit diesem Test in dieser Population ist der Anteil im Vergleich zu anderen Tests und Studien relativ hoch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Herr Dr. Mundel.

Herr Dr. Mundel (Merck Serono): Zum Thema Ausgeglichenheit, Ausgewogenheit: In der Studie sehen wir, dass die entsprechenden Expressionen in beiden Studienarmen ausgeglichen waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich, ich nehme an, Sie machen das, Frau Osowski, Ihnen die Gelegenheit geben, die zurückliegende eine Stunde und sieben Minuten kurz Revue passieren zu lassen. Sie haben das Wort, bitte schön.

Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich danke erst einmal für die konstruktive sachliche Diskussion. Wir müssen hier klar sehen: Avelumab wird in der Erstlinienerhaltungstherapie des Urothelkarzinoms eingesetzt. Das ist eine neue Therapie, ein neuer Therapieansatz in der Therapie des Urothelkarzinoms. Hier haben wir die erste und einzige zugelassene Therapie. In diesem Bereich hat sich Avelumab als Therapiestandard entwickelt, die Patienten profitieren durch die Verlängerung des Gesamtüberlebens um 50 Prozent bei einer gleichzeitig erhalten gebliebenen Lebensqualität und guter Verträglichkeit. Somit liegt ausreichend Evidenz für einen erheblichen Zusatznutzen vor. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden und durch Diskussionsbeiträge für die Entscheidungsfindung möglicherweise relevante Punkte beigesteuert haben. Wir werden das in unsere weitere Diskussion im Unterausschuss Arzneimittel einbeziehen. Ich bedanke mich, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag und beende damit diese Anhörung. – Für die Mitglieder des Unterausschusses: sofort wieder neu einwählen, in einer Minute geht es weiter mit der therapieresistenten Depression. Wenn ich hinausschaue und mir das Wetter anschau, ist das sicherlich ein wichtiger Wirkstoff, über den wir sprechen müssen. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:09 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-106 Avelumab

Stand: Juli 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Avelumab

[zur Erstlinienerhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionstherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ Die Liste bezieht sich nur auf Arzneimittel zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Pembrolizumab (Urothelkarzinom): Beschluss vom 16. März 2018, in der Fassung der Änderungsbeschlüsse vom 2. August 2018 und vom 20. Juni 2019 - Atezolizumab (Urothelkarzinom): Beschluss vom 16. März 2018, in der Fassung der Änderungsbeschlüsse vom 2. August 2018 und vom 20. Juni 2019 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen Off-Label): Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt (19. April 2018)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe „systematische Literaturrecherche“

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avelumab L01XC31 Bavenico®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> „Bavencio® als Monotherapie ist indiziert als Erstlinienerhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionstherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist.“
Cisplatin L01XA01 Generisch	Cisplatin Teva® wird angewendet zur Behandlung des: • fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms • [...]
Doxorubicin L01DB01 Generisch	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: • Systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms • [...] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Methotrexat L01BA01 Generisch	Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei: • Harnblasenkarzinomen - in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln • [...]
Gemcitabin L01BC05 Generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt.
Vinflunin L01CA05 Javlor®	Zur Monotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten, nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vinflunin in Patienten mit einem Performance Status ≥ 2 wurden nicht untersucht.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	• KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). • KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq®	Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) • nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder • die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-106 (Avelumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. Juni 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	9
3.3 Systematische Reviews	9
3.4 Leitlinien	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	43
Referenzen	45

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CM(V)	Cisplatin/Methotrexate (/Vinblastine)
CP/CaP	Carboplatin/paclitaxel
CR	Komplette Remission
CrI	Credible interval
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DC	Docetaxel/cisplatin
DD	Dose dense
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GC(P)	Gemcitabine/cisplatin(/Paclitaxel)
GCa/GCarbo	Gemcitabine plus carboplatin
GDG	Guideline Development Group
GFR	Glomerular Filtration Rate
GIN	Guidelines International Network
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HD	High Dose
HR	Hazard Ratio
IC	Immune Cell
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
imAE	immunemediated adverse events
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	Intravenös

LC	Larotaxel/cisplatin
M-CAVI	Methotrexate, carboplatin and vinblastine
MIBC	Metastatic Bladder Cancer
MV	Methotrexat/Vinblastin
MVAC	methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatinum
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
ORR	Overall Remission Rate, Gesamtremissionsrate
OS	Overall Survival
PBCT	Platinum-based chemotherapy
PCG	Paclitaxel/cisplatin/gemcitabine
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programe Death Ligand 1
PFS	Progression-free survival
PR	Partial Response
PS	Performance Status
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Response Rate
RT	Radiotherapie
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SUCRA	Surface under the cumulative ranking curve
TRAE	Treatment-related adverse event
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to progression
UC	urothelial cancer, Urothelkarzinom
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erstlinienbehandlung inkl. Erhaltungstherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Urothelkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.05.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 909 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 13 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2018 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen OffLabel): Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin Therapie nicht infrage kommt

Vom 19. April 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. April 2018 beschlossen, die Expertengruppen Off-Label mit wissenschaftlichen Erkenntnisse zu beauftragen:

Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt

G-BA, 2019 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - Atezolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom)

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juli 2018):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC)

- nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder – die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen.

Hinweis:

Der Beschluss vom 20. Juni 2019 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in der Teilpopulation: a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (Erstlinie).

a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (Erstlinie)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)

Vinflunin

- b) Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate)

Vinflunin

oder

Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2019 [3,5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XI: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom)

Anwendungsgebiet

Neue Anwendungsgebiete (laut Zulassung vom 6. Juli 2018):

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.

Hinweis:

Der Beschluss vom 20. Juni 2019 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in der Teilpopulation: a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren (Erstlinie).

- a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren (Erstlinie)**

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- c) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)

Vinflunin

- d) Für Patienten mit einem Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate)

Vinflunin

oder

Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Gwynn ME et al., 2018 [6].

The Emerging Role of PD-1/PD-L1-Targeting Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Urothelial Carcinoma

Fragestellung

To summarize and evaluate immunotherapy agents targeting programmed cell death protein-1 (PD-1) and programmed death ligand-1 (PD-L1) recently approved for the treatment of metastatic urothelial carcinomas (UC).

Methodik

Population:

- Patients with metastatic urothelial carcinomas (UC)

Intervention:

- immunotherapy agents targeting programmed cell death protein-1 (PD-1) and programmed death ligand-1 (PD-L1)

Komparator:

- nicht spezifiziert

Endpunkte:

- nicht spezifiziert

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (2012 to June 2017), the American Society of Clinical Oncology (ASCO) abstract databases (2012 to June 2017 annual meetings/symposia), American Association for Cancer Research symposia (2012 to June 2017), and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTER). Additionally clinicaltrials.gov (pertinent studies) online searches, reference lists.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias assessment

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- English language phase I to III studies assessing PD-1 and PD-L1 in UC were incorporated
- Insgesamt eingeschlossene Studien: 7
- Relevant für das Anwendungsgebiet der Evidenzsynopse: 2 Studien

Charakteristika der Population:

- **Atezolizumab:** The IMvigor 210 trial was an open-label, multicenter, single-arm phase II study (n = 310) that evaluated the safety and efficacy of atezolizumab in patients with locally advanced or metastatic UC. Patients were enrolled in 2 cohorts: cohort 1 consisted of those who received no prior therapies and were ineligible for PBCT, and cohort 2 included patients who experienced disease progression following PBCT. Study participants received 1200 mg intravenous (IV) atezolizumab every 3 weeks on day 1 until loss of clinical benefit. Patient tumor samples were assessed for PD-1 expression with an investigational immunohistochemistry test. The PD-L1 tumor-infiltrating IC status was the percentage of PD-L1–positive ICs in the tumor microenvironment. Patients were grouped according to percentage of PD-L1 expression as follows: IC0 (<1%), IC1 (1%-4%), and IC2/3 (≥5%). These groups were evenly matched in both cohorts.
- **Pembrolizumab:** The open-label, multicenter, phase II KEYNOTE-052 trial investigated pembrolizumab as a frontline treatment in platinum-ineligible patients. The study (n = 370) evaluated pembrolizumab (200 mg IV every 3 weeks) for safety and efficacy in PBCT-ineligible patients (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performance status >2, creatinine clearance <60 mL/min, ≥grade 2 neuropathy, New York Heart Association class III heart failure). The median age of the study population was 75 years (13% ≥85 years).

32. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389:67-76.

45. O'Donnell PH, Grivas P, Balar AV, et al. Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl):abstract 4502.

Qualität der Studien:

- openlabel, single-arm trials that have a high risk of selection, performance, and detection bias

Studienergebnisse:

- **Atezolizumab**
 - Results from the cisplatin-ineligible study (cohort 1). The primary endpoint was ORR according to RECIST criteria and was 23% in all patients. Unlike cohort 2, ORR was similar across all subgroups (28%, 24%, and 21% for IC2/3, IC1/2/3, and IC0, respectively), and median OS was lower in the IC2/3 patients as compared with IC0/1 patients (12.3 vs 19.1 months, respectively). Larger studies will need to confirm the OS results seen in both cohorts of the IMvigor 210 study because it was not adequately powered for that endpoint.
 - Rates of TRAEs were similar in cohort 1 of the IMvigor210 study; however, 1 patient died from sepsis, which was determined to be treatment related. Of the 12% of imAEs, 7% were grade 3/4; systemic steroids were necessitated in 36 (30%) patients
- **Pembrolizumab:**
 - The primary objective of the study was ORR in all patients and in PD-L1+ patients by CPS. With a median 8-month follow-up, the ORR was 24% in all patients and was improved in patients with CPS ≥10% (47%). The median duration of response has not been reached (range = 1+ to 18+ months). Given the estimation that approximately 30% to 50% of patients with advanced UC may not be candidates for PBCT, pembrolizumab may represent a treatment paradigm shift in this vulnerable patient population, providing antitumor activity with a tolerable adverse event profile.

- The toxicity profile in the predominantly elderly population of the KEYNOTE-052 study was similar to the KEYNOTE-045; 65% experienced any grade TRAE, with 18% being grade 3/4. Immune-mediated adverse events occurred in 21% of patients

Anmerkung/Fazit der Autoren

The recent emergence of immune checkpoint inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 pathway have demonstrated promising efficacy in the treatment of metastatic UC, as both first-line therapy for cisplatin-ineligible patients and those who have disease progression following PBCT. The improved tolerability of these agents is very attractive; however, these agents provide their own challenges such as managing imAEs. Whereas these agents have promising phase 2 data, which have led to accelerated approvals, critical phase 3 data are beginning to emerge.

Kommentare zum Review

Es handelt sich hier um eine narrative Zusammenfassung der bislang existierenden Studien zu Immuntherapien zur Behandlung des metastasierten UC sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinienbehandlung. Aus diesem Grund wurden ausschließlich Daten zu den Arzneimitteln extrahiert, die eine Zulassung für die Erstlinienbehandlung in Deutschland besitzen. Lediglich zwei Studien sind für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant.

Wang Y et al., 2018 [10].

Different Chemotherapy Regimens in the Management of Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: a Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

to conduct a comprehensive comparison of different chemotherapy regimens for advanced or metastatic UC in terms of survival benefits or adverse events.

Methodik

Population:

- advanced or metastatic UC

Intervention/Komparator:

- Ten chemotherapy regimens were ultimately enrolled: paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG), gemcitabine/cisplatin (GC), gemcitabine/ cisplatin/monoclonal (GC+monoclonal), larotaxel/cisplatin (LC), methotrexate/vinblastine/doxorubicin/ cisplatin (MVAC), docetaxel/cisplatin (DC), carboplatin/paclitaxel (CP), gemcitabine/cisplatin/sorafenib (GC+sorafenib), gemcitabine/carboplatin, cisplatin

Endpunkte:

- Overall response rate (ORR)
- OS
- Progression-free survival (PFS)/Time to progression (TTP),
- adverse events including grade 1-5 Thrombocytopenia, Neutropenia, Anemia, Leukopenia and Diarrhea

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE and Web of Science up to September 15, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias assessment

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 RCTs with 3, 196 patients

Charakteristika der Population:

- predominantly trials in a first-line setting
- Just Hussain with patients of 1st and 2nd line included

25 Hsieh MC, Huang CH, Chiang PH, Chen YY, Tang Y, Su YL: Tailored Selection of First-Line Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma of Bladder. J Cancer 2016;7:1347-1352.

26 Oudard S, Culine S, Vano Y, Goldwasser F, Théodore C, Nguyen T, Voog E, Banu E, Vieillefond A, Priou F: Multicentre randomised phase II trial of gemcitabine + platinum, with or without trastuzumab, in advanced or metastatic urothelial carcinoma overexpressing Her2. Eur J Cancer 2015;51:45-54.

27 Hussain M, Daignault S, Agarwal N, Grivas PD, Siefkerradtke AO, Puzanov I, Macvicar GR, Levine EG, Srinivas S, Twardowski P: A Randomized Phase 2 Trial of Gemcitabine/Cisplatin With or Without Cetuximab in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. Cancer 2014;120:2684.

28 Krege S, Rexer H, Vom DF, De GP, Klotz T, Retz M, Heidenreich A, Kühn M, Kamradt J, Feyerabend S: Prospective randomized double-blind multicentre phase II study comparing gemcitabine and cisplatin plus sorafenib chemotherapy with gemcitabine and cisplatin plus placebo in locally advanced and/or metastasized urothelial cancer: SUSE (AUO-AB 31/05). BJU Int 2014;113:429-436.

29 Sternberg CN, Skoneczna IA, Castellano D, Theodore C, Blais N, Voog E, Bellmunt J, Peters F, Leguenec S, Cerbone L: Larotaxel with Cisplatin in the First-Line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer: A Randomized, Active-Controlled, Phase III Trial (CILAB). Oncology 2013;85:208-215.

30 Bellmunt J, Von dMH, Mead GM, Skoneczna I, De SM, Daugaard G, Boehle A, Chevreau C, Pazares L, Laufman LR: Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol 2012;30:1107.

31 Bamias A, Dafni U, Karadimou A, Timotheadou E, Aravantinos G, Psyrri A, Xanthakis I, Tsiatas M, Koutoulidis V, Constantinidis C: Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). Ann Oncol 2013;24:1011-1017.

32 Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, Amadori D, Onat H, Marini L: Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. Eur Urol 2007;52:134-141.

33 Roberts JT, von der Maase H, Sengelov L, Conte PF, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. Ann Oncol 2006;17:118-122.

34 Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, Bafaloukos D, Kalofonos C, Xiros N, Zervas A, Mitropoulos D, Samantas E, Pectasides D, Papakostas P, Gika D, Kourousis C, Koutras A, Papadimitriou C, Bamias C, Kosmidis P, Dimopoulos MA, Hellenic Cooperative Oncology G: Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2004;22:220-228.

35 Dreicer R, Manola J, Roth BJ, See WA, Kuross S, Edelman MJ, Hudes GR, Wilding G: Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. Cancer 2004;100:1639-1645.

36 Lorusso V, Crucitta E, Silvestris N, Rosati G, Manzione L, De Lena M, Palmeri S, Gebbia V, Mancarella S, Sobrero A, Pezzella G, Comella P, Mangiameli A, Muci D: Randomised, open-label, phase II trial of paclitaxel, gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Oncol Rep 2005;13:283-287.

37 Lehmann J, Retz M, Steiner G, Albers P, Jaeger E, Knuth A, Lippert C, Köser M, Stockamp K, Otto C, Melchior H, Fassmann C, Potratz C, Loch T, Derigs HG, Becker T, Kalble T, Piechota HJ, Hertle L, Weinknecht S, et al.: [Gemcitabine/cisplatin vs. MVAC. 5 year survival outcome of the phase III study of chemotherapy of advanced urothelial carcinoma in Germany]. Urologe A 2003;42:1074-1086.

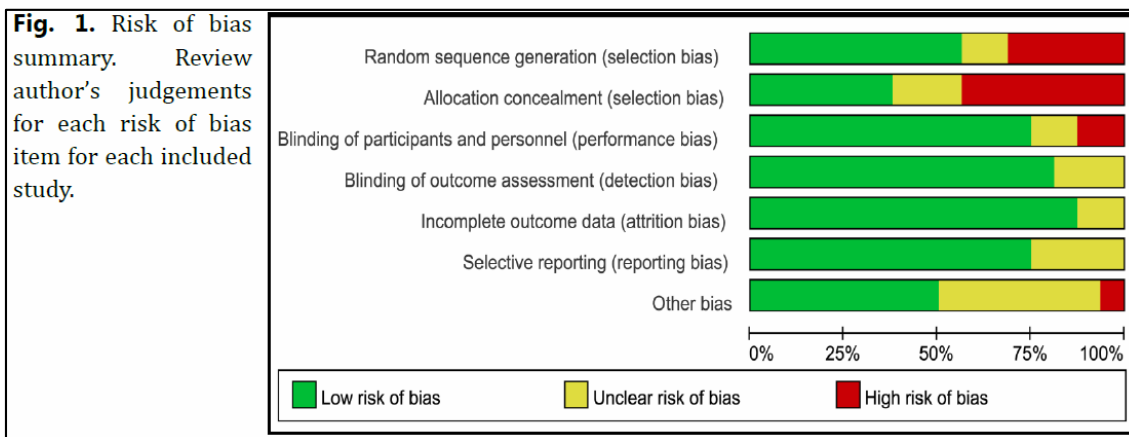
38 von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Gruel CM, Conte PF: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18:3068-3077.

39 Scott B, Saxman KJP, Lawrence H, Einhorn, E. David Crawford, Ian Tannock, Derek Raghavan, Patrick J. Loehrer, Sr, and Donald Trump: Long-Term Follow-Up of a Phase III Intergroup Study of Cisplatin Alone or in Combination With

Methotrexate, Vinblastine, and Doxorubicin in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma: A Cooperative Group Study. J Clin Oncol 1997;15:2564-2569.

40 Patrick J. Loehrer S, Lawrence H. Einhorn, Paul J. Elson, E. David Crawford, Philip Kuebler, Ian Tannock, Derek Raghavan, Robin Stuart-Harris, Michael F. Sarosdy: A Randomized Comparison of Cisplatin Alone or in Combination With Methotrexate, Vinblastine, and Doxorubicin in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma: A Cooperative Group Study. J Clin Oncol 1992;10:1066-1073.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Netzwerkgeometrie: Siehe Anhang
- SUCRA probabilities of different chemotherapy regimens on clinical outcomes (Tabelle 1)

Intervention	PCG	GC	GC+Monoclonal	LC	MVAC	DC	CP	G+Carboplatin	GC+Sorafenib	Cisplatin
ORR	80.25%	66.50%	56.53%	38.82%	55.36%	25.50%	44.65%	44.63%	71.74%	11.02%
Overall survival	78.89%	61.61%	66.21%	42.09%	69.41%	38.70%	44.79%	14.08%	59.79%	19.42%
PFS/ TTP	78.90%	65.76%	59.71%	22.64%	64.53%	24.83%	34.89%	61.91%	67.94%	13.89%
Thrombocytopenia	71.01%	76.30%	60.65%	23.50%	47.46%	17.79%	32.34%	77.31%	64.18%	24.45%
Neutropenia	60.06%	41.74%	36.74%	11.99%	60.13%	32.05%	16.24%	56.05%	-	-
Anemia	54.08%	64.93%	57.54%	55.25%	42.18%	36.88%	88.49%	69.93%	59.06%	46.30%
Leukopenia	52.76%	45.34%	51.11%	24.50%	42.50%	-	-	54.35%	33.31%	11.12%
Diarrhea	28.07%	18.70%	40.60%	54.41%	48.62%	34.02%	-	30.90%	59.67%	-

Table 1. The SUCRA probabilities of different chemotherapy regimens for advanced/metastatic urothelial carcinoma on clinical outcomes. SUCRA: the value of surface under the cumulative ranking curve (The higher the SUCRA value, the higher possible ranking was that of the treatment.); ORR: Overall response rate; OS: Overall survival; PFS/TTP: Progression-free survival/ Time to progression; PCG=paclitaxel/cisplatin/ gemcitabine; GC=gemcitabine/cisplatin; monoclonal=trastuzum/cetuximab; MVAC=methotrexate/ vinblastine/doxorubicin/cisplatin; LC=larotaxel/cisplatin; DC=docetaxel/cisplatin; CP=carboplatin/ paclitaxel; GC+sorafenib=gemcitabine/cisplatin/sorafenib; G+Carboplatin= gemcitabine/carboplatin Overall response rate (ORR): 14 studies including all chemotherapy regimens

- Overall response rate (ORR): 14 studies including all chemotherapy regimens
- Overall survival (OS): 14 studies including all chemotherapy regimens
 - PCG, GC and MVAC showed a better OS, compared with gemcitabine/carboplatin (HR=0.44, 95% CrI 0.21-0.94; HR=0.51, 95% CrI 0.26-1.0; HR=0.49, 95% CrI 0.24-0.99, respectively). PCG, GC and MVAC also displayed a better OS, compared with cisplatin (HR=0.55, 95% CrI 0.36-0.89; HR=0.64, 95% CrI 0.47-0.91; HR=0.62, 95% CrI 0.48-0.80, separately). As indicated by the results of rank probabilities and SUCRA, PCG, MVAC, GC+monoclonal, GC, GC+sorafenib, CP, LC, DC, cisplatin and gemcitabine/carboplatin indicated a decreasing tendency of the OS.
- Progression-free survival (PFS) / Time to progression (TTP): 13 studies including all chemotherapy regimens
 - PCG and GC showed a better survival benefit, compared with LC (HR=0.52, 95 % CrI 0.28–0.98; HR=0.60, 95 % CrI 0.37– 0.96, separately); PCG, GC and MVAC displayed a

longer PFS/TTP, compared with cisplatin (HR=0.45, 95 % CrI 0.23–0.87; HR=0.52, 95 % CrI 0.32–0.85; HR=0.52, 95 % CrI 0.34–0.81, respectively). As indicated by the results of rank probabilities and SUCRA, the chemotherapy regimens from best to worst were PCG, GC+sorafenib, GC, MVAC, gemcitabine/carboplatin, GC+monoclonal, CP, DC, LC and cisplatin indicating a decreasing tendency of the OS

- Adverse events (Thrombocytopenia, Neutropenia, Anemia, Leukopenia, Diarrhea):
 - Thrombocytopenia: 16 studies including all chemotherapy regimens
 - Neutropenia: 13 relative studies with 8 chemotherapy regimens.
 - Anemia: 15 eligible studies with all chemotherapy regimens
 - Leukopenia: 10 studies including 8 different chemotherapy regimens
 - Diarrhea: 11 recruited studies including 8 chemotherapy regimens

Anmerkung/Fazit der Autoren

Despite more adverse events, adding a paclitaxel or sorafenib into the first-line GC regimen seemed to have a better effectiveness in the treatment of advanced/metastatic UC and these provided a train of thought for developing the next generation of chemotherapy drugs. More attention should be paid not only to the survival benefits, but also to the increased incidence of adverse events. When considering the survival benefit and the adverse events, GC or MVAC remained the mainstay of chemotherapy regimens. General medical conditions, as well as the extent of the disease, should be taken into consideration by clinicians who could, then, weigh the merits of these approaches to best suit the survival benefits of qualified patients. Larger sample sizes of strictly designed randomized controlled trials were required to validate our findings.

Kommentare zum Review

Bei einigen Chemotherapie Regimen handelt es sich um einen Off-Label Use. Laut Liste der zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet besitzen lediglich Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat und Gemcitabin in Deutschland eine Zulassung.

Freshwater T et al., 2019 [1].

Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Response to First-Line Therapies for Advanced/Metastatic Urothelial Cancer Patients Who Are Cisplatin Ineligible

Fragestellung

The purpose of this systematic literature review (SLR) and meta-analysis was to compile the response of historic treatment options in first-line settings for patient populations who are cisplatin ineligible.

Methodik

Population:

- patient populations who are cisplatin ineligible

Intervention/ Komparator:

- singleagent or combination therapy given in the first-line setting for cisplatin-ineligible patients with A/M UC, including but not limited to carboplatin, gemcitabine, paclitaxel, methotrexate, vinflunine, vinblastine, epirubicin, docetaxel, oxaliplatin, and doxorubicin.

Endpunkte:

- objective response rate (ORR), duration of response (DOR), and overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- from January 1991 to June 2016 (PubMed (Medline), Cochrane, and Embase databases)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration criteria assessed the risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 studies (21 arms; N= 810)

Charakteristika der Population:

- Only 1 phase II/III study²⁹ was found, with a sample size of 118. ORR was reported for all studies, and median ORR ranged from 8% to 56.4%. There was a paucity of DOR data: only 3 studies (4 arms) reported DOR; OS was presented in 16 studies. Treatments used in the studies were heterogenous. The combination of gemcitabine+carboplatin, which is the NCCN recommended standard regimen for first-line treatment of cis-platin-ineligible patients with A/M UC, was used in 6 studies, and the combination of carboplatin+methotrexate+vinblastine was used in 2 studies. All other treatments were only used in a single study, leading to difficulties for performing meta-analyses for these treatments. Even for the carboplatin+methotrexate +vinblastine combination, a meta-analysis was only performed for ORR, because DOR and OS data for some studies were not available.

TABLE 1. Summary of All 18 Studies Included in the Systematic Literature Review

Treatment	Phase	N APaT	ORR, % (95% CI)	Median DOR Months (range)	Median OS Months (range or 95% CI)	References
Doxorubicin+gemcitabine followed by carboplatin+paclitaxel	II	25	56.0 (35.0-76.0)	NR	15.0 (11.0-30.0)	Galsky et al ¹²
Carboplatin+methotrexate+vinblastine	II/III	118	21.2*	NR	8.1	De Santis et al ¹³
Bevacizumab+carboplatin+gemcitabine	II	51	45.2*	NR	13.9 (11.9-18.1)	Balar et al ¹⁴
Carboplatin+gemcitabine	Retrospective analysis	22	27.3*	NR	NR	Kim et al ¹⁵
Carboplatin+gemcitabine	II/III	118	36.4*	NR	9.3	De Santis et al ¹³
Carboplatin+gemcitabine	II	55	36.7*	NR	7.2	Linardou et al ¹⁶
Carboplatin+gemcitabine	NR	16	44.0	NR	NR	Bellmunt et al ¹⁷
Carboplatin+gemcitabine	II	17	52.7*	7.0 (5.0-13.0)	10.0	Carles et al ¹⁸
Carboplatin+gemcitabine	II	31	25.8*	NR	9.8 (4.7-14.9)	Bamias et al ¹⁹
Carboplatin+methotrexate+vinblastine	II	25	44.2*	NR	8.0 (N=9)†	Bellmunt et al ¹¹
Carboplatin+paclitaxel	II	37	24.3 (11.9-41.7)	NR	7.1	Vaughn et al ²⁰
Carboplatin+vinflunine	II	35	28.6	7.7	12.8 (9.5-17.7)	De Santis et al ²¹
Docetaxel	N/R	11	45.4	NR	11.0	Dimopoulos et al ²²
Doxorubicin+gemcitabine+paclitaxel	II	39	56.4 (39.6-72.2)	NR	14.4	Siefker-Radtke et al ²³
Fluorouracil+irinotecan+mitomycin	II	36	16.7*	NR	5.4 (3.3-8.4)	Bhattacharyya et al ²⁴
Gemcitabine	II	21	43.0 (22.0-66.0)	NR	5.4 (3.3-13.4)	Culine et al ²⁵
Gemcitabine+epirubicin	II	38	39.5 (25.1-55.1)	5.7 (1.6-21.4)	8.0 (3.4-12.7)	Ricci et al ²⁶
Gemcitabine+oxaliplatin	II	22	27.0 (11.0-50.0)	NR	8.1 (3.7-10.7)	Culine et al ²⁵
Gemcitabine+vinflunine	II	34	44.1	8.2	14.0 (8.3-20.1)	De Santis et al ²¹
Gemcitabine+vinorelbine	II	21	47.6	NR	15.0 (10.5-19.4)	Türkölmez et al ²⁷
Sunitinib	II	38	8.0 (1.7-21.4)	NR	8.1 (4.0-12.2)	Bellmunt et al ²⁸

*Calculated ORR using N APaT.

†Median OS only reported for 9 patients with metastatic disease.

CI indicates confidence interval; DOR, duration of response; N APaT, number of all patients as treated; NR, not reported; ORR, overall response rate; OS, overall survival.

Qualität der Studien:

- A single-arm trial design was featured in 14 of 18 trials, and Kim et al¹⁵ is a retrospective analysis that has unbalanced baseline characteristics in the 2 treatment arms and a small number of patients included in the statistical analysis, both of which could result in high risk of selection bias. However, the risk was mitigated by the fact that a SLR was conducted, and all relevant randomized clinical trials were included in the meta-analysis (N = 3 studies).
- All but 1 study (Bhattacharyya et al²⁴) displayed a low risk of attrition bias.
- All 18 trials were found to have uniformly low risk of reporting bias and generally low risk for other biases. Four trials^{13,15,16,23} were found to be at some risk of bias because of potential investigator conflicts of interest. However, these relationships were disclosed in their respective publications.
- In summary, there was a low risk for bias overall, and the risk of selection bias, the highest potential source of bias in the studies included in the meta-analysis, was mitigated by the performance of SLR.

Studienergebnisse:

Overall Response Rate (N=18 Studien)

- For all studies (21 arms; N= 810), across 14 different treatments (range, 0.08 to 0.56).
- The pooled analysis yielded an ORR of 0.36 (95% CI, 0.30-0.42). The I² of 60.4% (P < 0.001) suggested the presence of significant heterogeneity.
- A meta-analysis of ORR was performed subsequently for trials assessing carboplatin+gemcitabine (6 arms; N = 259) and carboplatin+methotrexate+vinblastine (2 arms; N = 143). The reported median ORRs from carboplatin+gemcitabine treatment ranged from 0.26 to 0.53, and the pooled estimate was 0.36 (95% CI, 0.30-0.42), the same as that for the overall ORR. Heterogeneity was not detected among trials using carboplatin+gemcitabine (I² = 0; P = 0,47).
- As for the carboplatin+methotrexate+ vinblastine group, the pooled estimate was 0.30 (95% CI, 0.13- 0.55), and heterogeneity was considerable (I² = 81.48%; P = 0.02), because of the >2-fold difference in ORR reported in the 2 studies.

Duration of Response

- The reported median DOR for the 3 studies which assessed carboplatin+gemcitabine, carboplatin+vinflunine, gemcitabine+epirubicin, and gemcitabine+vinflunine ranged from 5.7 to 8.2 months (4 arms; N = 124). Using log-trans-formed data, the pooled estimate of median DOR was 6.98 months (95% CI, 5.65-8.63). An I² value of 0% indicated no heterogeneity of trials (P = 0.61). For the carboplatin+gemcitabine study, the median DOR was 7 months (95% CI, 4.34-11.29).

Overall Survival

- The reported median OS (18 arms; N = 747) ranged from 5.4 to 15.0 months. Using the log-transformed OS data, the pooled estimate of median OS was 9.84 months (95% CI, 8.37-11.57). Significant between-study heterogeneity was found (I² = 69.67, P < 0.001).
- Four treatment arms (N = 221) reported median OS among patients on carboplatin+gemcitabine therapy, with median OS ranging from 1.0 to 7.2 months. Using log-transformed data, the estimated pooled median OS was 8.39 months (95% CI, 7.05-9.98), with no apparent heterogeneity (I² = 28.35%, P = 0.24)

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of this SLR clearly demonstrate the paucity of clinical studies in patients with A/M UC who are ineligible to receive cisplatin-based therapy in the first-line setting and highlight the limitations of conventional treatment in this patient population. The most commonly administered therapy in the first-line setting for cisplatin-ineligible patients was carboplatin+gemcitabine, before recent atezolizumab and pembrolizumab approvals. Although carboplatin+gemcitabine is among the more active and tolerable treatment options available, responses remain infrequent and short-lived, and survival is limited.

As such, consensus guidelines such as NCCN recommend participation in a clinical trial for cisplatin- ineligible patients. These results highlight the significant unmet medical need for alternative first-line treatment options for this patient population, including the development of novel therapies that can create real improvement in long-term outcomes. The approval of atezolizumab and pembrolizumab has provided alternatives for this patient population.

3.4 Leitlinien

AWMF, DKG, DKH, 2020 [7].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)

S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms,
Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL

Zielsetzung/Fragestellung

Als konsens- und evidenzbasiertes Instrument ist es Ziel dieser interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, die Versorgungsstruktur zu verbessern und damit die Morbiditäts- und Mortalitätsrate von Patienten zu senken.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- selektive Recherche nach Leitlinien im Juli 2017 (u.a. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), European Society of Medical Oncology (ESMO), European Association of Urology (EAU))
- Abstractscreening aktueller Kongresspublikationen im Juli 2017 (u.a. American Society of Clinical Oncology (ASCO))
- systematische, jedoch selektive Literaturrecherchen in der Datenbank Medline via PubMed im Dezember 2017

LoE

Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN	
Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung		
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 5: Konsensusstärke	
Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Diese S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung, jedoch spätestens bis September 2021 gültig.
- Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung des Kapitels zur Systemtherapie (Version 2.0)

Das Kapitel zur Systemtherapie des metastasierten Blasenkarzinoms wurde aufgrund mehrerer Zulassungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren überarbeitet. Es erfolgten folgende Änderungen:

1. Geänderte Empfehlung 9.11. zu prädiktiven Faktoren in der Erst- und Zweitlinientherapie.
2. Die Empfehlung zur Definition von nicht Cisplatin-geeigneten Patienten wurde modifiziert – siehe Empfehlung 9.18.
3. Für den Einsatz von Chemotherapien bei nicht-Cisplatin geeigneten Patienten wurde die Empfehlung 9.20. modifiziert. Zwei Empfehlungen/Statements wurden in diesem Kapitel entfernt.
4. Zum Einsatz von Immuntherapien bei nicht-Cisplatin geeigneten Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase wurden die Empfehlungen 9.22., 9.23., 9.24. und 9.25. neu erstellt.
5. Bezüglich der Präferenz für den Einsatz von nicht-cisplatinhaltigen Chemotherapien oder Immuntherapien wurde die Empfehlung 9.26. neu erstellt.
6. Für die Zweitlinientherapie für Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase wurden die Empfehlungen 9.27., 9.31., 9.32. und 9.33. aktualisiert. Neu hinzu kamen die Empfehlungen 9.28., 9.29., 9.30. und 9.34. Zwei Empfehlungen aus der Vorversion wurde entfernt.

Empfehlungen

9.6.1. Erstlinientherapie für Cisplatin-geeignete Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

9.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase soll eine cisplatinhaltige Chemotherapie angeboten werden, wenn der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten dies zulassen.	
Level of Evidence 1-	Primärrecherche: [963, 964]	
	Starker Konsens	

9.13.	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2019
Level of Evidence 1+	Ähnliche Wirksamkeit ergibt sich für Gemcitabin/Cisplatin, MVAC und HD-MVAC. Die Toxizität von HD-MVAC ist dabei geringer als unter konventionellem MVAC, aber höher als unter Gemcitabin/Cisplatin.	
	Primärrecherche: [4, 931, 965]	
	Starker Konsens	

9.14.	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2019
Level of Evidence 1-	Eine Dosisintensivierung und Intervallverkürzung von Gemcitabin/Cisplatin bringt keinen Zugewinn an Effektivität.	
	Primärrecherche: [966]	
	Starker Konsens	

9.15.	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2019
Level of Evidence 1+	Die Erweiterung des Gemcitabin/Cisplatin-Schemas um Paclitaxel bringt keinen eindeutigen Vorteil bei gering erhöhter Toxizität.	
	Primärrecherche: [927]	
	Starker Konsens	

9.16.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
EK	Bei der Erstlinienchemotherapie soll ein Restaging alle 2-3 Zyklen (Zyklen à 3-4 Wochen) erfolgen.	
	Starker Konsens	

9.17.	Konsensbasiertes Statement	Geprüft 2019
EK	Bei Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, stellt Carboplatin keinen adäquaten Ersatz dar.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.12

Erste Hinweise für einen positiven Effekt von Cisplatin auf das tumorspezifische und Gesamtüberleben beim metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase ergaben sich 1989 im Rahmen einer Fallserie mit dem MVAC-Schema. 36 % der Patienten erreichten eine komplette Remission, wobei hierzu bei einem Drittel der Patienten zusätzlich die Resektion von Residuen notwendig war. Das mediane Überleben der Patienten mit kompletter Resektion betrug 38 Monate [963]. Derartig gute Überlebensdaten waren mit keiner anderen Therapie bisher erreicht worden. Zwar ließen sich in nachfolgenden Studien mit dem MVAC-Schema derartig lange Überlebensraten nicht reproduzieren, die Anwendung von Cisplatin brachte aber auch in weiteren Therapieschemata einen Vorteil.

Die Bedeutung von Cisplatin bestätigte sich in einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie von Mead et al., in der MV (Methotrexat/Vinblastin) versus CMV (Cisplatin/Methotrexat/Vinblastin) verglichen wurden. Von 214 eingeschlossenen Patienten wiesen 181 ein Urothelkarzinom der Harnblase, 23 ein solches im oberen Hamtrakt auf. Das Gesamtansprechen betrug 19 % für MV und 46 % für CMV, die Progressionsrate lag bei 68 und 32 %. Auch das mediane progressionsfreie Überleben (3 vs 5,5 Monate) bzw. Gesamtüberleben (4,5 vs 7 Monate) war im CMV-Arm höher. Die Toxizität erhöhte sich allerdings durch Cisplatin. 5 Patienten (4 %) verstarben an der Therapie (2x kardial bedingt, 1x bei Nephrotoxizität und 1x aufgrund einer Sepsis). Weitere 16 Patienten (15 %) wiesen unter CMV Grad III-IV Toxizitäten (Neutropenie, Thrombopenie, neutropenes Fieber) auf, wohingegen unter MV keine Grad III/IV Toxizitäten auftraten und keine Patienten therapiebedingt verstarben. Prognostische Faktoren waren der Performance Status des Patienten und das Ausmaß der Erkrankung [964].

Hintergrund zu 9.13

In einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie verglichen von der Maase et al. die Gabe von MVAC (n=203) versus GC (n=200). Die Ansprechraten betrugen 46 % für MVAC (12 % CR, 34 % PR) und 49 % für GC (12 % CR, 37 % PR). Die Zeit bis zum Progress betrug für beide Schemata 7,4 Monate. Auch das Gesamtüberleben war mit 14,8 Monaten für MVAC und 13,8 Monaten für GC vergleichbar. Das Überleben nach 6, 12 und 18 Monaten betrug für MVAC 81, 63 und 38 %, für GC 82, 58 und 37 %. Aus statistischer Sicht war die Studie als Überlegenheitsstudie ausgelegt (GC besser als MVAC). Der primäre Endpunkt wurde somit nicht erreicht. Allerdings war die Studie in ihrer Fallzahlberechnung aber nicht als Nicht-Unterlegenheitsstudie geplant, so dass sich formal auch nicht schlussfolgern lässt, dass GC gleich effektiv wie MVAC ist. Das Toxizitätsprofil war mit GC aber signifikant günstiger: Die MVAC-Patienten erhielten im Median 4 Zyklen, in 63 % war eine Dosisreduktion nötig. Von GC wurden im Median 6 Zyklen verabreicht, eine Dosisreduktion erfolgte in 37 % der Fälle. Der Anteil an Grad III/IV Toxizitäten war mit 27 % unter GC zwar höher als mit 18 % unter MVAC. Neutropenes Fieber, Sepsis und Mukositis waren unter MVAC mit 14, 12 und 22 % aber signifikant höher als unter GC mit 2, 1 und 1 %. An der Therapie verstarben 3 vs 1 % der Patienten (n.s.). Ungünstige Prognosefaktoren für die Zeit bis zum Progress waren ein Performance Status < 80, ein Alter $\geq$ 70 und erniedrigte Werte für die alkalische Phosphatase. Für das Gesamtüberleben waren ein Performance Status < 80, der Nachweis viszeraler Filiae und erniedrigte AP-Werte von Bedeutung [930]. Die Langzeitauswertung der Daten ergab ein medianes progressionsfreies Überleben bzw. 5 Jahres PFS von 8,3 Mo und 11,3 % für MVAC sowie 7,7 Mo und 9,8 % für GC. Auch in dieser Analyse wurden prognostische Faktoren im Hinblick auf das 5-Jahres- Gesamtüberleben untersucht. Positive Prognosefaktoren waren ein Performance Status > 70, das Fehlen von viszerale Filiae, $\leq$ 3 Metastasenlokalisationen und eine normale AP. Waren keine viszerale Metastasen nachweisbar, betrug das 5-Jahres- Gesamtüberleben 20,9 %, fanden sich dagegen viszerale Filiae, lag dies bei nur 6,8 % [4, 967].

Bamias et al. randomisierten 111 Patienten für Docetaxel und Cisplatin (DC) versus 109 für MVAC. Die Zweierkombination wurde alle 3 Wochen, MVAC alle 4 Wochen verabreicht. Die Gabe von G-CSF in beiden Schemata war obligat. Unter MVAC kam es in 23 %, unter DC in 13 % zu kompletten Remissionen (CR). Das Gesamtansprechen war mit 54 % im MVAC-Arm signifikant besser (p=0,017) als im DC-Arm mit 37 %. Ebenso zeigte sich ein signifikanter Vorteil für MVAC bzgl. der medianen Zeit bis zur Progression und dem medianen Gesamtüberleben: 9,4 vs 6,1 Monate (p= 0,003) und 14,2 vs 9,3 Monate (p=0,026). Das Nebenwirkungsspektrum war unter DC jedoch signifikant geringer: Neutropenie III/IV 19 % vs 36 % (p=0,006), Thrombopenie III/IV 1 % vs 6 % (p=0,046), Sepsis 4 % vs 12 % (p=0,001). In der multivariaten Analyse waren viszerale Filiae und ein schlechter Performance Status unabhängige ungünstige Prognosefaktoren [968]. Bei schlechterer Effektivität setzte sich die Zweierkombination mit Docetaxel und Cisplatin trotz geringerer Nebenwirkungen gegenüber dem MVAC-Schema nicht durch, im Gegensatz zur Kombination Gemcitabin/Cisplatin. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass gerade die in der multivariaten Analyse erwähnten signifikanten Prognosefaktoren in den beiden Therapiearmen ungleich verteilt waren. Im MVAC-Arm waren signifikant mehr Patienten mit PS0 und weniger Patienten mit PS2 als im DC-Arm (p=0,04). Auch war der Anteil an viszerale Metastasen im DC-Arm etwas höher.

Sternberg et al. randomisierten 263 Patienten (224 mit Urothelkarzinom der Harnblase, 39 des oberen Hamtraktes) für das konventionelle MVAC-Schema (n=129) versus Hochdosis-MVAC (n=134). Das konventionelle MVAC wurde alle 4 Wochen verabreicht, HD-MVAC wurde alle 2 Wochen gegeben. Die begleitende Gabe von G-CSF war im HD-Arm obligat. Zeigten sich unter dem konventionellen MVAC 12 CR und 53 PR sowie ein Gesamtansprechen von 53 %, waren es für HD-MVAC 28 CR (p=0,009) und 55 PR, Gesamtansprechraten 62 % (p=0,06). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,2 Mo für MVAC und 9,1 Mo für HD-MVAC (p= 0,037), das Gesamtüberleben 14,1 und 15,5 Mo (p=0,122). Ein Langzeitüberleben (> 32 Mo) zeigten 10,1 % im MVAC- und 14,1 % im HD-MVAC-Arm (p=0,349). Durch die obligate Gabe von G-CSF waren die Hämatotoxizität und Mukositis im HD-MVAC-Arm deutlich geringer: Leukopenie III/IV 62 % vs 20 %; Neutropenes Fieber 26 % vs. 10 %; Thrombopenie III/IV 17 % vs 22 %; Mucositis III/IV 17 % vs 10 % [931].

Eine Langzeitauswertung der Studie mit einem medianen Follow-up von 7,3 Jahren bestätigte die Daten. Das 5-Jahres-Überleben betrug 21,8 % im HD-MVAC-Arm gegenüber 13,5 % im MVAC-Arm (p=0,042). Im MVAC-Arm verstarben 76 %, im HD- MVAC-Arm 64,9 % der Patienten am Tumor [965].

Hintergrund zu 9.14

Bamias et al. verglichen GC und MVAC, jeweils verabreicht im 2 Wochen Rhythmus. Die Gabe von G-CSF war obligat. Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Insgesamt wurden 130 Patienten randomisiert. Das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben betrugen für GC 7,8 und 18 Monate (von der Maasse Gesamtüberleben 13,8 Monate), für MVAC 8,5 und 19 Monate. Grad III/IV Toxizitäten traten in 44 % unter GC und 50 % unter MVAC auf. Ein Therapieabbruch resultierte in 3 % und 13 %. Im MVAC-Arm verstarben 2 Patienten an einer Sepsis [966].

Hintergrund zu 9.15

Bellmunt et al. verglichen in einer prospektiv randomisierten multizentrischen Phase-III-Studie Gemcitabin/ Cisplatin (n=314) und die Erweiterung der Kombination mit Paclitaxel (n=312). Das Gesamtansprechen erreichte 43,6 % für GC und 55,5 % für GCP (p=0,0031). Bei einem medianen Follow up von 4,6 Jahren betrug das progressionsfreie Überleben 7,6 Monate für GC und 8,3 Monate für GCP (p=0,113), das Gesamtüberleben 12,7 Monate für GC und 15,8 Monate für GCP (p=0,075). Schlossman bei der Analyse die Patienten mit einem Urothelkarzinom im oberen Hamtrakt aus, war der Unterschied im Gesamtüberleben signifikant (GC: 11,9 Monate; GCP 15,9 Monate p=0,025). Auf der anderen Seite waren die Nebenwirkungen teilweise unter GCP signifikant höher: Grad IV Neutropenie mit GC 20 %, mit GCP 36 %, p=0,001; febrile Neutropenie mit GC 4,3 %, mit GCP 13 %, p=0,001. Grad IV Thrombopenien traten unter GC signifikant häufiger auf: 6 % vs 4 % (p=0,03). Insgesamt kam es unter GC in 15 % und unter GCP in 20 % zu schweren Nebenwirkungen. An der Therapie verstarben unter GC 3 und unter GCP 6 Patienten [927].

Prognostisch ungünstige Faktoren waren ein verminderter Performance Status, das Vorhandensein von Metastasen an sich, viszerale Metastasen und die Anzahl an Risikofaktoren gemäß dem MSKCC-Score (Memorial Sloan Kettering Cancer Center).

Hintergrund zu 9.16

Betrachtet man das Toxizitätsprofil der verschiedenen Studien zur Erstlinientherapie, so erscheint es sinnvoll, das Ansprechen auf die Therapie frühzeitig zu prüfen, um die Patienten nicht längerfristig einer unnötigen Toxizität auszusetzen. Entsprechend wurde in den meisten Studien, in denen die Zyklusdauer 21-28 Tage betrug, nach jeweils 2 Zyklen ein Restaging durchgeführt [927, 930, 931]. In der Studie von Bamias et al., in denen dosintensivierte Schemata alle 2 Wochen verabreicht wurden, erfolgte ein Restaging nach jeweils 4 Zyklen [966]. In einem Review zu Art und Häufigkeit der Bildgebung bei urologischen Tumoren wurde für das metastasierte Urothelkarzinom ein erstes Restaging nach 2 Zyklen und dann nach jedem weiteren Zyklus empfohlen [320].

Hintergrund zu 9.17

In eine Metaanalyse zur Erstlinien-Therapie beim metastasierten Urothelkarzinom mit Cisplatin- und Carboplatin-haltigen Chemotherapien gingen vier prospektiv randomisierte Studien mit 286 Patienten ein. Vergleichende Aussagen konnten nur zum Ansprechen der Tumoren gemacht werden. Hier schnitt Cisplatin signifikant besser ab: Komplettremissionen 13-25 % mit Cisplatin, 0-11 % mit Carboplatin; Gesamtansprechen 36-71 % mit Cisplatin, 28-56 % mit Carboplatin [969].

Referenzen aus Leitlinien

- 964. Mead, G.M., et al., A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. Br J Cancer, 1998. 78(8): p. 1067-75.
- 965. Sternberg, C.N., et al., Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer, 2006. 42(1): p. 50-4.
- 966. Bamias, A., et al., Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). Ann Oncol, 2013. 24(4): p. 1011-7.
- 967. Roberts, J.T., et al., Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. Ann Oncol, 2006. 17 Suppl 5: p. v118-22.

9.6.2. Erstlinientherapie für nicht-Cisplatin geeignete Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

9.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad B	Patienten mit zumindest einem der folgenden 5 Parameter sollten nicht mit Cisplatin-basierter Chemotherapie behandelt werden: • WHO oder ECOG Performance Status (PS) von ≥ 2 oder Karnofsky PS $\leq 70\%$ • Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 60 ml/min (Bei reduzierter Kreatinin Clearance von 40-60 ml/min soll eine Dosisanpassung von Cisplatin stattfinden, siehe Empfehlung 9.19.) • Hörverlust in der Audiometrie ($\geq$ Grad 2 CTCAE Version 4) • Periphere Neuropathie ($\geq$ Grad 2 CTCAE Version 4) • NYHA Klasse $>$ III Herzinsuffizienz	
Level of Evidence 3	Primärrecherche: [970]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.18

30-50 % der Urothelkarzinom-Patienten erfüllen nicht die Kriterien für den Erhalt von Cisplatin [971]. Gründe sind typische Komorbiditäten in dieser Patientengruppe, bedingt durch Raucheranamnese, Alter und Probleme im Harntraktbereich.

In einem internationalen Konsensus von Experten wurden die in Tabelle 29 aufgeführten Kriterien beschrieben, die Patienten mit UC als "nicht fit" für cisplatinhaltige Chemotherapie definieren [969, 970].

Tabelle 29: Konsensusdefinition: Kriterien für Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die "nicht fit" für cisplatinbasierte Chemotherapie sind [964]		
Vorliegen von zumindest einem Kriterium		
- WHO oder ECOG Performance Status (PS) von 2, oder Karnofsky PS $\leq 70\%$		
- Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 60 mL/min		
- CTCAE Version 4, Grad 2 oder höherer Hörverlust in der Audiometrie		
- CTCAE Version 4, Grad 2 oder höher mit peripherer Neuropathie		
- NYHA Klasse $\geq$ III Herzinsuffizienz		
Legende: WHO, World Health Organization; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NYHA, New York Heart Association		
9.6.2.2. Cisplatin-basierte Chemotherapie bei Patienten mit leichtgradig eingeschränkter Nierenfunktion		
9.19.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad 0	Ausgewählte Patienten mit gutem ECOG-Performance Status (0-1), mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 40-60 ml/min) und ohne weitere Komorbiditäten können mit Cisplatin in aufgeteilten Dosen behandelt werden.	
Level of Evidence 3	Primärrecherche: [972-975]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.19

Einige kleinere Studien untersuchten alternative Cisplatin-Regime auch für Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR ≥ 40 mL/min). Insbesondere kamen aufgeteilte Dosen mit 20-35mg/m² in mehreren Teilgaben pro Zyklus zur Anwendung [972-975]. Für die Anzahl der zu verabreichenden Zyklen liegen keine klaren Daten und

Zahlen vor, sodass dazu auch keine eindeutige Antwort gegeben werden kann. Die Frage wurde nicht isoliert studiert. Als Anhaltspunkt können Studienprotokolle und die angestrebte Anzahl von Zyklen herangezogen werden sowie die tatsächlich in den Studien verabreichte Zykusanzahl. In den meisten Studien wurden 6 Zyklen projektiert. Seltener war der Studienplan, bis zur Progression oder kompletten Remission plus 2 Konsolidierungszyklen zu behandeln. In 26 Studien (28 Therapiearmen) mit Kombinations- oder Monotherapien wurden zwischen 2 und 17 Zyklen verabreicht (mediane Zyklenzahl 5) (siehe Tabelle 30).

9.6.2.3. Einsatz von Chemotherapien für nicht-Cisplatin geeignete Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

9.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad 0	Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind und einen guten ECOG-Performance Status (0-1) haben, können mit Gemcitabin/Carboplatin behandelt werden.	
Level of Evidence 1+	Primärrecherche: [934, 977, 1001]	
	Starker Konsens	

9.21.	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2019
Level of Evidence 1+	Die vorliegende Evidenz lässt bezüglich der Frage nach der idealen oder nötigen Anzahl von Chemo-Therapiezyklen bei Patienten, die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet sind, keine Empfehlung zu.	
	Primärrecherche: [934, 976-980, 982, 983, 985-987, 989-991, 993-998, 1000, 1002, 1003]	
	Konsens	

Hintergrund zu 9.20 – 9.21

Das Toxizitätsprofil von Cisplatin hat zur Untersuchung von besser verträglichen Carboplatin-Kombinationen geführt. Drei randomisierte Phase-II und eine unvollständig rekrutierte Phase-III-Studie (siehe Tabelle 31) geben den Hinweis, dass Carboplatin-Kombinationen weniger wirksam sind. Deshalb sind für Patienten, die "fit" für Cisplatin sind, Carboplatin-Kombinationstherapien kontraindiziert [1002, 1004-1006].

Für Patienten, die "nicht fit" für Cisplatin sind, wurde bisher noch keine Standardtherapie definiert. Es liegen drei randomisierte Studien zur Behandlung dieser Patientengruppe vor [934, 977, 1001, 1008]. Die erste, größte (237 Patienten) und bislang einzige publizierte randomisierte Phase-II/III-Studie zur Chemotherapie (EORTC 30986) von "nicht fitten" Patienten mit fortgeschrittenem UC verglich Gemcitabin/Carboplatin (GCa) mit Methotrexat/Carboplatin/Vinblastin (M-CAVI). Die beiden Regime unterschieden sich nicht signifikant in ihrer Wirksamkeit (M-CAVI: medianes OS 8.1 Monate, 21 % ORR; GCa: medianes OS 9.3 Monate, 36.1 % ORR), jedoch war GCa weniger toxisch. "Nicht fit" wurde in dieser Studie wie folgt definiert: glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <60 ml/Min und/oder Performance-Status 2 [934].

Patienten, die "nicht fit" für Cisplatin sind, scheinen nach den vorliegenden Daten keine einheitliche Gruppe zu sein. Jene Patienten in dieser EORTC-Studie 30986, die beide Definitionskriterien für "nicht fit" erfüllten (GFR < 60 mL/min und PS 2) oder die der Risikogruppe 2 nach Bajorin zuzuordnen waren, hatten ein medianes OS von nur 5.5 Monaten bei überdurchschnittlich hoher Toxizität [934]. Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil ziehen demnach kaum Nutzen aus einer Carboplatin-Kombinationstherapie. Als Alternative kommt für diese Patienten eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren in Betracht [siehe Empfehlung 9.22].

Die zweite kleine randomisierte Phase-II-Studie von Culine verglich Gemcitabin (Gem) Monotherapie mit Gem und Oxaliplatin (GemOx) [977]. Die Studie konnte wegen mangelhafter Aktivität im Kombinationsarm keinen Therapiestandard gegenüber der Monotherapie etablieren.

Die dritte randomisierte Phase-II-Studie von De Santis verglich die Kombination Vinflunin und Gemcitabin (Vin/Gem) mit Vinflunin und Carboplatin (Vin/Carbo) [1008]. Es wurden insgesamt 96 Patienten randomisiert (Vin/Gem 34 und Vin/Carbo 35 Patienten). Die hämatologischen Toxizitäten waren in der Vin/Carbo Gruppe höher im Vergleich zu der Vin/Gem Gruppe (Neutropenie G3/4: Vin/Carbo 68 % versus Vin/Gem 38 %; febrile Neutropenie: Vin/Carbo 14 % versus Vin/Gem 3 %). Die mediane progressionsfreie Zeit (Vin/Carbo 6.1 Monate versus Vin/Gem 5.9 Monate) und das mediane Gesamtüberleben (Vin/Carbo 12.8 Monate versus Vin/Gem 14.0 Monate) zeigten in den kleinen Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 32)

Insgesamt liegen mehrere kleine einarmige Phase-II-Studien für die sogenannte Cisplatin "nicht fite" Patientengruppe vor mit sehr unterschiedlichen Einschlusskriterien. Dies macht auch den Vergleich zwischen den Studien schwierig. Insgesamt stehen eine eingeschränkte Nierenfunktion, Einzelnier und ein PS von > 1 als hauptsächliche Kriterien für die Auswahl einer nicht cisplatinhaltigen Chemotherapie im Vordergrund. Die wichtigsten Ergebnisse für Kombinations- und Monotherapien aus Phase-II-Studien für diese "nicht Cisplatin-fitten" Patienten sind in Tabelle 33 zusammengefasst.

Widersprüchliche Ergebnisse zur Kombination von Gemcitabin und Oxaliplatin in kleinen einarmigen Phase-II-Studien lassen keine Empfehlung zu [977, 1014].

Zur Frage der Bedeutung beziehungsweise der nötigen Anzahl von Chemotherapiezyklen wurde in einer retrospektiven Analyse aus der RISC-Datenbank die Frage gestellt, ob 6 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie wirklich erforderlich sind. Die Analyse aus der RISC-Datenbank erfolgte zwischen Januar 2006 und Januar 2011 aus verschiedenen medizinischen Zentren der USA, Europa, Israel und Kanada. In der Datenauswertung wurden Patienten ausgeschlossen, die als bestes Therapieansprechen eine Progression aufwiesen und jene Patienten, die weniger als 3 und mehr als 9 Chemotherapiezyklen erhalten hatten. Die Ergebnisse zeigten keinen Unterschied im Gesamtüberleben, wenn zwischen 4 und 6 Chemotherapiezyklen eingesetzt wurden. Dies wurde auch durch eine Multivariatanalyse untermauert [1015].

9.22.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2019
EK	Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, können mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab behandelt werden, wenn sie einen positiven PD-L1 Status aufweisen.	
	Starker Konsens	

9.23.	Evidenzbasiertes Statement	Neu 2019
Level of Evidence 2+	Der CPS (combined positive score) im Tumormaterial ist die Anzahl PD-L1 positiver Tumor- und Immunzellen dividiert durch die Gesamtzahl aller vitalen Tumorzellen multipliziert mit 100. Ein CPS von ≥ 10 ist ein PD-L1 positiver Status. Bei einer geplanten Therapie mit Pembrolizumab ist ein CPS ≥ 10 notwendig. Bei der IC (immune cells) Testung wird die PD-L1 Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen im Tumormaterial bestimmt. Ein IC von $\geq 5\%$ ist ein PD-L1 positiver Status. Bei einer geplanten Therapie mit Atezolizumab ist ein IC $\geq 5\%$ notwendig.	
	Literatur: [956, 958, 1016]	
	Starker Konsens	

9.24.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2019
EK	Patienten, die eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten, sollen vor Therapiebeginn eine ausführliche Aufklärung über mögliche immunvermittelte Nebenwirkungen erhalten. Insbesondere soll darauf hingewiesen werden, dass auch mehrere Monate nach Therapieende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten können. Treten immunvermittelte Nebenwirkungen auf, sollen diese umgehend abgeklärt und wenn erforderlich therapiert werden.	
	Starker Konsens	

9.25.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2019
EK	Bei Einleitung einer Systemtherapie (Immun-, Chemo- oder andere Systemtherapie) sollte, unabhängig von der Therapielinie, die erste Tumorkontrolle nach 6 bis 12 Wochen erfolgen. Unter einer laufenden Systemtherapie sollte eine Schnittbildgebung mindestens alle 8-16 Wochen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.22 und 9.23

Das Konzept des Immunoediting ist im Rahmen der Entstehung bösartiger Tumoren mittlerweile breit anerkannt [1017].

Nach dieser Vorstellung können maligne entartete Zellen vom Immunsystem erkannt und eliminiert werden. Nach einer Phase des steady-state zwischen Immunsystem und Tumorzellen (equilibrium) gelingt es im Laufe der Entstehung eines klinisch manifesten Tumors den Tumorzellen jedoch, das Immunsystem zu umgehen (Immune-Escape-Mechanismus). Hierbei spielen unterschiedlichste Vorgänge eine Rolle wie beispielsweise die Rekrutierung immunsuppressiv wirksamer regulatorischer T-Zellen [1018] oder die Expression von sogenannten immunologischen Checkpoint-Molekülen [1019]. Ein Beispiel für einen solchen immunologischen Checkpoint ist das Molekül PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1) auf zytotoxischen T-Zellen. Binden daran die entsprechenden Liganden PD-L1 und PD-L2 (Programmed Cell Death-Ligand), die sowohl von regulären Immunzellen als auch von Tumorzellen gebildet werden können, kommt es zu einer Hemmung der T-Zelle [1019]. Ein ähnlicher Mechanismus liegt bei dem Oberflächenprotein CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4) vor: eine Aktivierung durch die Liganden B7-1 und B7-2 führt zu einer Reduktion der T-Zell-Aktivität.

[1020]. Neben diesen exemplarisch dargestellten Rezeptoren und ihren Liganden existiert noch eine große Anzahl an weiteren immunmodulatorischen Molekülen, deren Zusammenspiel bisher nur teilweise geklärt ist. Während mit Ipilimumab der erste für die Therapie eines Malignoms zugelassene Checkpoint-Inhibitor gegen CTLA-4 gerichtet ist, liegen mittlerweile die meisten Studiendaten für Antikörper gegen die PD-1/PD-L1-Interaktion vor [1021]. Beim Urothelkarzinom werden die PD-L1-Inhibitoren Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab und die PD1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sowie die CTLA-4-Inhibitoren Ipilimumab und Tremelimumab im Rahmen von klinischen Studien untersucht.

Aktuell liegen die Ergebnisse von zwei Phase-II-Studien vor, die Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms für Cisplatin-ungeeignete Patienten überprüft haben.

Auf der Basis dieser einarmigen Phase-II-Studien erfolgten die FDA- und EMA-Zulassung von Atezolizumab und Pembrolizumab für nicht-cisplatinfähige metastasierte Urothelkarzinom-Patienten (Details s.u.). Grundlage für die Zulassung durch die EMA ist dabei ein ausgewogenes Nutzen-Risikoverhältnis der Medikamente allein in der entsprechenden Indikation. Davon zu unterscheiden ist die Methodik im Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch den G-BA: In diesem Verfahren wird bewertet, ob ein Zusatznutzen gegenüber der bisher besten verfügbaren Therapie (= zweckmäßige Vergleichstherapie) besteht. Dabei werden nur Ergebnisse aus prospektiven randomisierten Studien als ausreichend valide angesehen; d.h. Daten aus einarmigen Phase-2-Studien (im Vergleich zu „historischen“ Daten für eine Vergleichstherapie) sind in diesem Verfahren ungeeignet, einen Zusatznutzen zu belegen [1022, 1023], <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/>.

Atezolizumab

Bei der IMvigor210-Studie (NCT02108652) Kohorte 1 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie. Es wurde bei 119 Patienten alle 3 Wochen eine Behandlung mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab 1200 mg i.v. durchgeführt. Der primäre Studienendpunkt war das objektive Therapieansprechen gemäß den RECIST-Kriterien 1.1 sowohl für die Gesamtkohorte als auch für 3 Subgruppen, die nach der PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen stratifiziert wurden (PD-L1-Expression hoch (IC2/3) $\geq 5\%$, niedrig (IC1) $\geq 1\%$ bis $< 5\%$ und keine Expression (IC0) $< 1\%$). In der Studiengruppe zeigten 83 (70 %) Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion und 24 (20 %) Studienteilnehmer hatten einen ECOG Performance Score 2. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,2 Monaten lag die objektive Ansprechrate (ORR) für die Gesamtkohorte bei 23 % (95 %-KI 16 % bis 31 %). Bei 9 % der Patienten konnte eine Komplettremission erreicht werden. Der Grad der PD-L1-Expression zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtansprechrate (IC0 21 %, IC1 23 %, IC2/3 28 %). Die mediane Zeit bis zum ersten Tumoransprechen betrug 2,1 Monate (range 1,8 bis 10,5), aber es wurde bei zwei Patienten auch ein spätes Therapieansprechen nach erst 6 Monaten beobachtet. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 2,7 Monate und das mediane Gesamtüberleben lag für die Gesamtkohorte bei 15,9 Monaten. Der Grad der PD-L1-Expression zeigte auch keinen signifikanten Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben (IC0/1 19,1 Monate, IC2/3 12,3 Monate). Therapiebedingte Toxizitäten aller Grade mit über 10 % Häufigkeit waren Fatigue, Diarrhoe und Juckreiz. Die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten waren Fatigue (3 %), Erhöhung der Leberwertenzymen GOT bzw. GPT (jeweils 3 %), Diarrhoe (2 %), erhöhte Bilirubinwerte (2 %), Hypophosphatämie (2 %) und Niereninsuffizienz (2 %). Ein therapiebedingter Todesfall mit Sepsis wurde in der Studiengruppe beobachtet. Aufgrund von therapiebedingten Toxizitäten mussten 9 (8 %) Patienten die Behandlung mit Atezolizumab vorzeitig abbrechen. Insgesamt konnten bei 14 (12 %) Studienpatienten immunvermittelte Toxizitäten aller Grade nachgewiesen werden [956].

Mittlerweile deuten Zwischenauswertungen laufender Studien allerdings doch auf einen Einfluss des PD-L1-Status hin, was zur Einschränkung der im September 2017 erfolgten vorläufigen Zulassung auf Patienten mit einer erhöhten PD-L1-Expression geführt hat. Interimäre Datenanalysen durch unabhängige Daten-Monitoring Komitees (Data Monitoring Committees) von zwei laufenden Phase-III-Studien KEYNOTE-361 und IMVIGOR-130 ergaben, dass Urothelkarzinom-Patienten mit einem niedrigen PD-L1-Status eine kürzere Überlebenszeit unter der Monotherapie mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab im Vergleich zu den klassischen platinhaltigen Kombinations-Chemotherapien aufweisen. Aufgrund der vorläufigen Datenanalyse wurde die Rekrutierung von Urothelkarzinom-Patienten mit einem niedrigen PD-L1-Status für die Monotherapie mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab vorzeitig in den Studiengestoppt.

Ein öffentliches Informationsschreiben von der FDA im Mai 2018 warnt vor der Anwendung der Monotherapien mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab bei nicht-cisplatinfähigen Urothelkarzinom-Patienten und zugleich niedrigem PD-L1-Status in der Erstlinientherapie [1024] ([Link https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm](https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm)). Die EMA hat im Juni 2018 die offizielle Empfehlung veröffentlicht, dass ausschließlich nicht-cisplatinfähige Urothelkarzinom-Patienten in der Erstlinie mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab behandelt werden dürfen, wenn zugleich ein positiver PD-L1-Status immunhistologisch vorliegt [1016]. Somit wurde erstmals bei der Immuntherapie von urogenitalen Tumoren eine Restriktion nach dem PD-L1-Status für nicht-cisplatinfähige, metastasierte Urothelkarzinom-Patienten in der Erstlinie ausgesprochen.

In der IMvigor210-Studie (NCT02108652) Kohorte 1 hatten 32 der 119 eingeschlossenen Patienten eine PD-L1-Expression von $> 5\%$. Für diese Subgruppe wurde ein medianes Überleben von 12,3 Monaten ermittelt. Wegen des fehlenden direkten Vergleichs sind zur Einschätzung des Vorteils der Immuntherapie gegenüber bisherigen Therapieansätzen bei diesen Patienten historische Vergleiche notwendig (siehe Tabelle 33).

Für Atezolizumab liegt für nicht-cisplatinfähige, metastasierte Urothelkarzinom-Patienten (unabhängig von PD-L1-Status, da vor der Zulassungsbeschränkung erfolgt) eine Frühe Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB vor. Im Rahmen der Bewertung wurde der Zusatznutzen gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als „nicht belegt“ eingeschätzt. Maßgeblich für die Einschätzung war, dass aufgrund nur indirekter Vergleiche die Unterschiede bzgl. des Gesamtüberlebens (15,9 Monate medianes Gesamtüberleben vs. 7,2 bis 10 Monaten in historischen Kohorten – siehe Tabelle 33) nicht ausreichend groß waren um sicher auszuschließen, dass diese nicht allein auf systematischen

Verzerrungen zurückzuführen sind. Andere Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungsprofile) konnten wegen fehlender Daten nicht verglichen werden.

Für die nun gültige Indikation: Nicht-cisplatinfähige, metastasierte Urothelkarzinom-Patienten mit PD-L1-Expression > 5 % wurde im August 2018 eine erneute Nutzenbewertung beschlossen. Auch in diesem Verfahren wurde durch den G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber einer Chemotherapie nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Pembrolizumab

Bei der KEYNOTE 052-Studie (NCT02335424) handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie. Es wurden insgesamt 370 Cisplatin-ungeeignete Patienten mit dem PD-1-Antikörper Pembrolizumab 200 mg i.v. im 3-Wochenintervall behandelt. Das mediane Alter der Patienten lag bei 74 Jahren, 42 % der Patienten hatten einen ECOG Performance Score von 2. Auch in dieser Studie wurde als primärer Studienendpunkt das objektive Therapieansprechen gewählt. Daneben sollte für das Urothelkarzinom ein am besten geeigneter Grenzwert der PD-L1-Expression ermittelt werden, um Responder in einer Subgruppe der Gesamtpopulation zu bestimmen. Dazu wurden – anders als bei der Studie IMvigor210 mit Atezolizumab – neben den Tumor-infiltrierenden immunologischen Zellen auch die Tumorzellen selbst in ihrem PD-L1-Status berücksichtigt und der „combined positivity score“ (CPS) ermittelt (PD-L1 positive Tumor- und Immunzellen/alle Tumor- und Immunzellen). Die objektive Ansprechrates (ORR) für die Gesamtkohorte lag bei 24 % (95 %-KI 20 % bis 29 %). Eine Komplettremission konnte bei 5 % der Patienten erreicht werden. Bei 78 % der Patienten hielt die Response über sechs Monate an. Patienten mit einem CPS-Score von über 10 hatten eine Ansprechrates von 39 % (95 %-KI 28 bis 50 %) und bei einem CPS-Score zwischen 1 und 10 lag die Ansprechrates bei 20 % (95 %-KI 14 bis 28 %). Patienten mit einem CPS-Score von weniger als 1 zeigten hingegen nur noch eine Gesamtansprechrates von 11 % (95 %-KI 4 bis 24 %). Die mediane Zeit bis zum ersten Tumoransprechen betrug 2,0 Monate (95 %-KI 2,0–2,1). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Monaten betrug die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 2 Monate (95 %-KI 2–3 Monate). Die 6-Monats-Gesamtüberlebensrate lag bei 67 % (95 %-KI 62–73 %). Therapiebedingte Toxizitäten aller Grade mit über 10 % Häufigkeit waren Fatigue, Juckreiz und Rash. Insgesamt konnte bei 36 (10 %) Studienpatienten höhergradige therapiebedingte Toxizitäten nachgewiesen werden. Die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten waren Fatigue (2 %), Erhöhung der alkalischen Phosphatase (1 %), Kolitis (1 %) und Muskelschwäche (1 %). Ein therapiebedingter Todesfall mit kombinierter Myositis, Thyreoiditis, Hepatitis und Pneumonie wurde beobachtet. Aufgrund von therapiebedingten Toxizitäten mussten 19 (5 %) Patienten die Behandlung mit Pembrolizumab vorzeitig abbrechen [958].

Im September 2017 wurde Pembrolizumab vorläufig auf der Basis dieser Daten von der EMA (European Medicines Agency) für die Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms für Cisplatin-ungeeignete Patienten zugelassen. Im Juni 2018 wurde die Zulassung auf Patienten mit einem positiven PD-L1-Status (CPS > 10) eingeschränkt, nachdem Zwischenauswertungen der laufenden Phase-III-Studien eine geringere Wirksamkeit bei einer niedrigen PD-L1-Expression zeigten. Auf dem ASCO-Kongress 2018 wurden die aktualisierten Daten der KEYNOTE 052-Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Monaten (95 %-KI 0,1 – 31,3) vorgestellt. Die Gesamtansprechrates lag bei 29 % inklusive einer Komplettremission von 8 %. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 11,5 Monate (95 %-KI 10,0 – 13,3). Eine Stratifizierung nach dem PD-L1-Status ergab, dass Patienten mit einem CPS > 10 eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 18,5 Monaten (95 %-KI 12,2 – NR) aufwiesen, hingegen hatten Patienten mit einem CPS < 10 nur eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 10 Monaten (95 %-KI 7,8 – 11,6). Bislang liegt zu diesen Auswertungen keine Vollpublikation vor.

Für Pembrolizumab liegt für nicht-cisplatinfähige, metastasierte Urothelkarzinom-Patienten (unabhängig von PD-L1-Status, da vor der Zulassungsbeschränkung erfolgt) eine Frühe Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB vor. Im Rahmen der Bewertung wurde der Zusatznutzen gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als „nicht belegt“ eingeschätzt. Maßgeblich für die Einschätzung war, dass aufgrund nur indirekter Vergleiche die Effektgrößen bzgl. des Gesamtüberlebens (11,0 Monate medianes Gesamtüberleben, 95 %-Konfidenzintervall: [10,0; 13,6]) nicht ausreichend groß waren (verglichen mit historischen Kohortenstudien zu Carboplatin + Gemcitabin: 7,2 bis 10 Monate). Somit kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass diese nicht allein auf systematischen Verzerrungen zurückzuführen sind. Andere Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungsprofile) konnten wegen fehlender Daten nicht verglichen werden.

Für die nun gültige Indikation: Nicht-cisplatinfähige, metastasierte Urothelkarzinom-Patienten mit PD-L1-Expression > 5 % wurde im August 2018 eine erneute Nutzenbewertung beschlossen. Entsprechend zu dem Verfahren für Atezolizumab wurde durch den G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassend haben die FDA und EMA die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab für die Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms für Cisplatin-ungeeignete Patienten vorläufig zugelassen. Die vorläufigen Zulassungen basieren letztlich auf die zuvor beschriebenen Phase-II-Daten der Studien IMvigor210 und KEYNOTE-052, allerdings mit der Auflage die Effektivität dieser Checkpoint-Inhibitoren in prospektiven Phase-III-Studien erneut zu überprüfen. Im Jahr 2016 wurden daher zwei neue multizentrische, randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studien MK-3475-361/KEYNOTE-361 und IMvigor130 initiiert. Aufgrund von Zwischenergebnissen dieser Studien wurde im Juni 2018 die Zulassung auf Patienten mit einer erhöhten PD-L1-Expression eingeschränkt.

Im folgenden Abschnitt wurde der Studienaufbau der KEYNOTE-361 und IMVIGOR-130 ausführlich beschrieben:

In der multizentrischen, randomisierten dreiarmligen Phase-III-Studie MK-3475-361/KEYNOTE-361 (NCT02853305) wurden insgesamt 990 Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie eingeschlossen. Es konnten sowohl cisplatin-geeignete als auch cisplatin-ungeeignete Patienten eingeschlossen werden. Als Stratifizierungsfaktor wurde bei jedem Patienten der PD-L1-Status bestimmt. Wie bei der KEYNOTE052-Studie (NCT02335424) wurde der „combined positivity score“ (CPS) bestimmt, der sich aus dem Verhältnis von PD-L1 positiven Tumor- und Immunzellen zu der Gesamtzahl aller Tumor- und Immunzellen berechnet. Der primäre

Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS). In der dreiarmligen Studie wurden Urothelkarzinom-Patienten zu gleichen Anteilen randomisiert:

- Arm A: Monotherapie mit Pembrolizumab 200 mg i.v. im 3 Wochenintervall
- Arm B: Kombinationsarm aus platinhaltiger Chemotherapie und Pembrolizumab. In Abhängigkeit vom Patientenstatus konnte zwischen einer cisplatinhaltigen und carboplatinhaltigen Chemotherapie gewählt werden (Cisplatin 70 mg/m² Tag 1 oder 2 und Gemcitabin 1000 mg/m² Tag 1 und 8 oder Carboplatin AUC 4.5 oder AUC5 Tag 1 oder 2 und Gemcitabin 1000 mg/m² Tag 1 und 8 plus Kombination mit Pembrolizumab 200 mg i.v. im 3 Wochenintervall)
- Arm C: Standardarm mit alleiniger platinhaltiger Kombinations-Chemotherapie (Cisplatin 70 mg/m² Tag 1 oder 2 und Gemcitabin 1000 mg/m² Tag 1 und 8 oder Carboplatin AUC 4.5 oder AUC5 Tag 1 oder 2 und Gemcitabin 1000 mg/m² Tag 1 und 8)

Die multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie IMvigor130 (NCT02807636) mit insgesamt 1200 metastasierte bzw. lokal fortgeschrittene Urothelkarzinom-Patienten zeigt ein fast nahezu identisches Studiendesign wie die zuvor beschriebene MK-3475-361/KEYNOTE-361-Studie. Als PD-L1 Inhibitor wurde in dieser Studie Atezolizumab mit der Fixdosis 1200 mg i.v. im 3- Wochenintervall gewählt. Die Stratifizierung des PD-L1-Status erfolgt hier nicht nach dem „combined positivity score“, sondern die PD-L1-Expression wird ausschließlich auf tumorinfiltrierende Immunzellen analysiert. Primäre Endpunkte sind das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) sowie auch die Rate an Nebenwirkungen in den einzelnen Studienarmen.

Hintergrund zu 9.24

Es liegen keine prospektiven, randomisierten Studien vor, die das optimale Nebenwirkungsmanagement unter einer Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren untersucht haben. Eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren kann immunvermittelte Nebenwirkungen prinzipiell in allen Organsystemen auslösen. Bislang zeigten sich keine gravierenden Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zwischen den verschiedenen PD-L1 und PD-1 Checkpoint-Inhibitoren. Vor Beginn einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren sollen anamnestisch akute Infektionen und allergische Reaktionen ausgeschlossen werden. Zur Sicherheit von Checkpoint-Inhibitoren bei bestehenden oder früheren Autoimmunerkrankungen gibt es nur begrenzte Daten, daher muss die Risiko-Nutzen-Relation individuell abgewogen werden. Zusätzlich soll dem Patienten ein Immuntherapiepass vor Beginn der Therapie ausgehändigt werden, der Angaben zur spezifischen Therapie und Kontaktdaten für den Notfall enthält. Eine umfassende Patientenaufklärung über Nebenwirkungen und deren Management ist Grundvoraussetzung vor Einleitung einer Immuntherapie. Insbesondere muss der Patient bereits auf leichtgradige Nebenwirkungen im Anfangsstadium sensibilisiert werden. Auch nach dauerhafter Beendigung von Checkpoint-Inhibitoren können noch nach einem längeren Zeitintervall von mehreren Monaten immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten [1025, 1026]. Bei allen Patienten sollte eine klinische Kontrolluntersuchung inkl. Laborwerte ca. 1-2 Wochen nach der Infusion mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor durchgeführt werden sowie jeweils vor dem nächsten Zyklus. Typische immunvermittelte Nebenwirkungen wie Durchfall, Hautreaktionen, Husten, Dyspnoe, Müdigkeit, Kopfschmerz etc. sollen aktiv abgefragt werden. Für das Nebenwirkungsmanagement empfiehlt es sich eine standardisierte Vorgehensweise nach den aktuellen Leitlinien [1027, 1028].

Hintergrund zu 9.25

Es liegen keine prospektiven, randomisierten Studien vor, die das optimale Therapiemonitoring inklusive Bildgebung unter einer Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren untersucht haben. Aus den beiden Phase-II-Studien IMvigor210 und KEYNOTE052 konnte gezeigt werden, dass die durchschnittliche mediane Zeit bis zum Tumoransprechen auf die Therapie für Atezolizumab und Pembrolizumab mit ca. 2 Monaten in einem ähnlichen Bereich lag. Bei der IMvigor210-Studie Kohorte 1 konnten in vereinzelten Fällen auch ein spätes Therapieansprechen nach erst 6 Monaten beobachtet werden [956, 958].

9.6.2.5. Präferenz für den Einsatz von nicht-cisplatinhaltigen Chemotherapien oder Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren

9.26.	Konsensbasiertes Statement	Neu 2019
EK	Eine Präferenz für Zytostatika oder Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit einem PD-L1 positiven Status, die nicht für cisplatinhaltige Kombinations-Chemotherapien in der Erstlinie geeignet sind, lässt sich aufgrund fehlender randomisierter Vergleichsstudien nicht ableiten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.26

Für Urothelkarzinom-Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie in der Erstlinientherapie geeignet sind, liegen zwei multizentrische, einarmige Phase-II-Studien mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab und dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab vor [956, 958] (siehe Hintergrundtext 9.22. und 9.23.). Es sei darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse vergleichender Studien zwischen der klassischen Mono- oder Kombinations-Chemotherapie und den Checkpoint-Inhibitoren noch nicht vorliegen. Einerseits zeigen Studien mit klassischen Kombinations-Chemotherapien hohe Gesamtansprechraten von über 35 %, andererseits induzieren Checkpoint-Inhibitoren teilweise langanhaltende Remissionszeiten bei geringerer medianer Ansprechrate nach RECIST [934, 958]. Das immunvermittelte Toxizitätsprofil der Checkpoint-Inhibitoren unterscheidet sich grundsätzlich von jenem der klassischen Zytostatika. Insbesondere

Hämatotoxizität und Emetogenität sind unter Immuntherapie wesentlich geringer ausgeprägt. Demgegenüber können die eher seltenen, dafür aber auch höhergradig immunvermittelten Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Hepatitis, Hypophysitis und Myositis ein lebensbedrohliches Krankheitsbild hervorrufen [1029]. Die Entscheidung zwischen einer klassischen Chemotherapie oder einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei einem PD-L1 positiven Status ist multifaktoriell begründet und inkludiert den klinischen Zustand des Patienten, Anamnese bzgl. Kontraindikationen für eine Immuntherapie, Tumor-Remissionsdruck und die Präferenz der Patienten. Die Abbildung 9 zeigt einen Therapiealgorithmus für Urothelkarzinompatienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie in der Erstlinie geeignet sind.

Kommentar zur Bewertung von Studien in der S3 Leitlinie und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)

Die S3-Leitlinienarbeit bewertet klinische Studien mit neuen Substanzen nach dem System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) mit entsprechender Evidenzgraduierung. Für Urothelkarzinom-Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie in der Erstlinientherapie geeignet sind, liegen zwei multizentrische, einarmige Phase-II-Studien mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab und dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab vor [956, 958]. Ergebnisse vergleichender Studien zwischen der klassischen Mono- oder Kombinationschemotherapie und den Checkpoint-Inhibitoren liegen nicht vor. Daher wurde der Evidenzgrad mit 0 bewertet. Die Entscheidung zwischen einer klassischen Chemotherapie oder einer Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren bei einem PD-L1 positiven Status ist multifaktoriell begründet. Zusammenfassend haben daher sowohl die klassische Chemotherapie auch die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab einen festen Stellenwert in der medizinischen Praxis. Die Entscheidung hängt vom klinischen Zustand des Patienten, Anamnese bzgl. Kontraindikationen für eine Immuntherapie, Tumor-Remissionsdruck und die Präferenz der Patienten ab.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 beschlossen, dass für die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab kein Zusatznutzen für cisplatin-ungeeignete Urothelkarzinom-Patienten mit PD-L1 positiven Tumoren in der Erstlinientherapie belegt ist. (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3810/2019-06-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-419_BAnz.pdf; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3811/2019-06-20_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-424.pdf).

Es sei darauf hingewiesen, dass die Verfahren, Beurteilungen sowie die Meßinstrumente zwischen dem G-BA und der S3-Leitliniengruppe letztlich nicht zu vergleichen sind. Aus Sicht der S3-Leitliniengruppe haben jedoch die Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab einen festen Stellenwert in der klinischen Praxis, auch wenn der niedrigste Empfehlungsgrad (Option, „kann“) gewählt wurde.

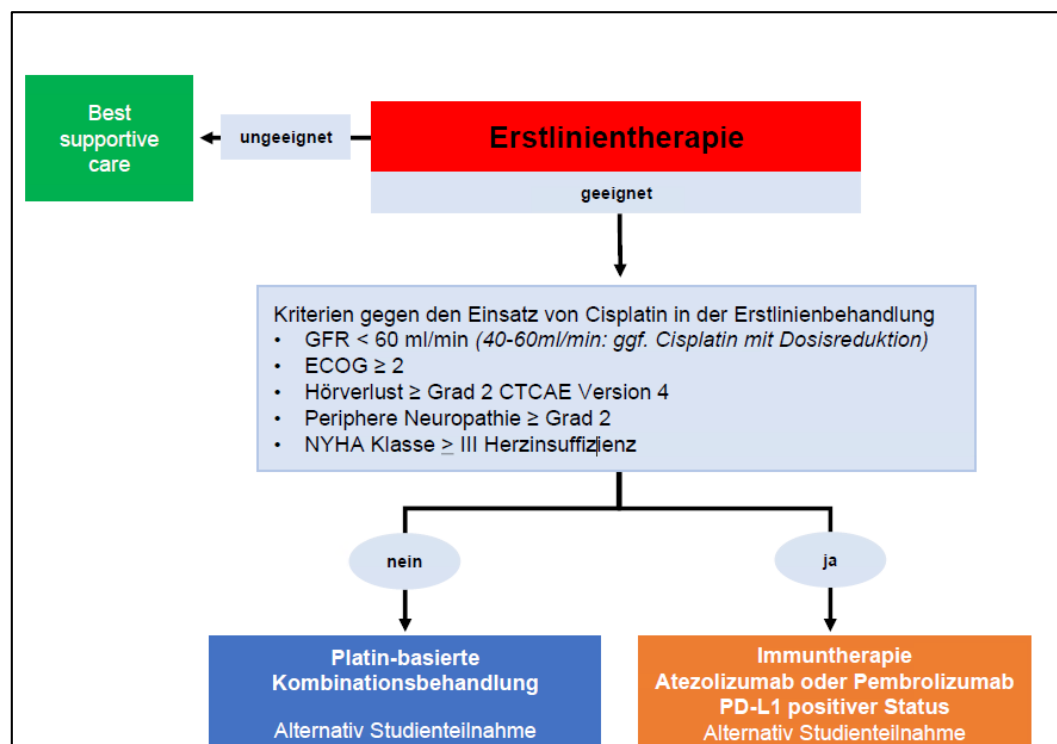


Abb. Schematische Darstellung für die Therapieentscheidung in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms

Referenzen aus Leitlinien

934. 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*, 2012. 30(2): p. 191-9.
956. Balar, A.V., et al., Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2017. 389(10064): p. 67-76.

957. Powles, T., et al., Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2018. 391(10122): p. 748-757.
958. Balar, A.V., et al., First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2017. 18(11): p. 1483-1492.
969. Galsky, M.D., et al., Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*, 2012. 23(2): p. 406-10.
970. Galsky, M.D., et al., Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2011. 29(17): p. 2432-8.
971. Dash, A., et al., Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer*, 2006. 107(3): p. 506-13.
972. Hussain, S.A., et al., A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett*, 2012. 3(4): p. 855-859.
973. Hussain, S.A., et al., A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. *Br J Cancer*, 2004. 91(5): p. 844-9.
974. Lippe, P., et al., Weekly gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Ann Oncol*, 1999. 10(2): p. 217-21.
975. Berardi, R., et al., Elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A phase II study with weekly cisplatin and gemcitabine. *Oncology*, 2003. 65(3): p. 198-203.
976. Balar, A.V., et al., Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and bevacizumab in patients with advanced unresectable or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*, 2013. 31(6): p. 724-30.
977. Culine, S., et al., Gemcitabine or gemcitabine plus oxaliplatin in the first-line treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium unfit for cisplatin-based chemotherapy: a randomized phase 2 study of the French Genitourinary Tumor Group (GETUG V01). *Eur Urol*, 2011. 60(6): p. 1251-7.
978. Bamias, A., et al., The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. *Ann Oncol*, 2005. 16(2): p. 307-13.
979. Bamias, A., et al., The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer*, 2006. 106(2): p. 297-303.
980. Bhattacharyya, M., et al., A phase II study of mitomycin, fluorouracil, folinic acid, and irinotecan (MFI) for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Oncol*, 2013. 31(6): p. 878-82.
981. Carles, J., et al., Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology*, 2000. 59(1): p. 24-7.
982. Carles, J., et al., Gemcitabine and oxaliplatin combination: a multicenter phase II trial in unfit patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Ann Oncol*, 2007. 18(8): p. 1359-62.
983. Castagneto, B., et al., Single-agent gemcitabine in previously untreated elderly patients with advanced bladder carcinoma: response to treatment and correlation with the comprehensive geriatric assessment. *Oncology*, 2004. 67(1): p. 27-32.
984. Dreicer, R., et al., Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer*, 2004. 100(8): p. 1639-45.
985. Dreicer, R., et al., Phase 2 trial of pemetrexed disodium and gemcitabine in advanced urothelial cancer (E4802): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*, 2008. 112(12): p. 2671-5.
986. Galsky, M.D., et al., Phase II trial of dose-dense doxorubicin plus gemcitabine followed by paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced urothelial carcinoma and impaired renal function. *Cancer*, 2007. 109(3): p. 549-55.
987. Hainsworth, J.D., et al., Paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in the treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Cancer*, 2005. 103(11): p. 2298-303.
988. Hussain, M.H., et al., Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol*, 2007. 25(16): p. 2218-24.
989. Hussain, M., et al., Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*, 2001. 19(9): p. 2527-33.
990. Lara, P.N., Jr., et al., Platinum-free combination chemotherapy in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *Cancer*, 2004. 100(1): p. 82-8.
991. Li, J., et al., Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2005. 23(6): p. 1185-91.
992. Linardou, H., et al., Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology*, 2004. 64(3): p. 479-84.
993. Neri, B., et al., Gemcitabine plus docetaxel as first-line biweekly therapy in locally advanced and/or metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *Anticancer Drugs*, 2007. 18(10): p. 1207-11.
994. Dumez, H., et al., Docetaxel and gemcitabine combination therapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a phase II and pharmacologic study. *Anticancer Drugs*, 2007. 18(2): p. 211-8.
995. Sridhar, S.S., et al., A phase II trial of sorafenib in first-line metastatic urothelial cancer: a study of the PMH Phase II Consortium. *Invest New Drugs*, 2011. 29(5): p. 1045-9.
996. Theodore, C., et al., A phase II monocentric study of oxaliplatin in combination with gemcitabine (GEMOX) in patients with advanced/metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelial tract. *Ann Oncol*, 2006. 17(6): p. 990-4.
997. Tsavaris, N., et al., Methotrexate-paclitaxel-epirubicin-carboplatin (M-TEC) combination chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: an open label phase II study. *J Chemother*, 2005. 17(4): p. 441-8.
998. Tsuruta, H., et al., Combination therapy consisting of gemcitabine, carboplatin, and docetaxel as an active treatment for advanced urothelial carcinoma. *Int J Clin Oncol*, 2011. 16(5): p. 533-8.
999. von der Maase, H., et al., A phase II trial of pemetrexed plus gemcitabine in locally advanced and/or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. *Ann Oncol*, 2006. 17(10): p. 1533-8.

1000. Xu, N., et al., A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *BMC Cancer*, 2007. 7: p. 98.
1001. De Santis, M., et al., Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2009. 27(33): p. 5634-9.
1002. Dreicer, R., et al., Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology*, 2004. 63(6): p. 1138-42.
1003. Hussain, R.A. and O.S. Habib, Incidence of cancer in Basrah: results of a household survey. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. 16(1): p. 163-7.
1004. Dogliotti, L., et al., Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol*, 2007. 52(1): p. 134-41.
1006. Petrioli, R., et al., Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer*, 1996. 77(2): p. 344-51.
1007. Bellmunt, J. and S. Albiol, Chemotherapy for metastatic or unresectable bladder cancer. *Semin Oncol*, 2007. 34(2): p. 135-44.
1008. De Santis, M., et al., Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). *Ann Oncol*, 2016. 27(3): p. 449-54.
1009. Bamias, A., et al., Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: report of efficacy, quality of life and geriatric assessment. *Oncology*, 2007. 73(5-6): p. 290-7.
1010. Vaughn, D.J., et al., Phase II study of paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced carcinoma of the urothelium and renal dysfunction (E2896): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*, 2002. 95(5): p. 1022-7.

Witjes JA et al., 2020 [13].

European Association of Urology Guidelines (EAU)

EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer (Update aus dem Jahr 2019)

Siehe auch: Rouprêt, M. et al., 2020 [9], Witjes J.A. et al., 2020 [11], Witjes J.A. et al., 2020 [12].

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The European Association of Urology (EAU) Guidelines Panel for Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer (MIBC) have prepared these guidelines to help urologists assess the evidence-based management of MIBC and to incorporate guideline recommendations into their clinical practice.

The EAU Guidelines Panel consists of an international multidisciplinary group of clinicians, including urologists, oncologists, a pathologist and a radiologist

Methodik

Grundlage der Leitlinie

For each recommendation within the guidelines there is an accompanying online strength rating form, the basis of which is a modified GRADE methodology which addresses a number of key elements namely:

- the overall quality of the evidence which exists for the recommendation, references used in this text are graded according to a classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence;
- the magnitude of the effect (individual or combined effects);
- the certainty of the results (precision, consistency, heterogeneity and other statistical or study related factors);
- the balance between desirable and undesirable outcomes;
- the impact of patient values and preferences on the intervention;
- the certainty of those patient values and preferences.

These key elements are the basis which panels use to define the strength rating of each recommendation. The strength of each recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences. The strength rating forms will be available online.

- Kein repräsentatives Gremium: Es waren ausschließlich Kliniker an der Erstellung der Leitlinie beteiligt
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (developed with the financial support of the European Association of Urology. No external sources of funding and support have been involved)
- Es ist keine externe Begutachtung dokumentiert und formale Konsensusprozesse sind nicht dargelegt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- OVID Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present, Embase 1974 to 2018 June 01, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to May 31, 2018, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2018
- **Update 2020:** Databases searched included Medline, EMBASE and the Cochrane Libraries, covering a time frame between June 1st, 2018 and May 10th, 2019. A total of 1,899 unique records were identified, retrieved and screened for relevance. Sixty-two new publications have been included in the 2020 print.

LoE

classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence

GoR

The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak'

Empfehlungen

7.5. Unresectable tumours

Locally advanced tumours (T4b, invading the pelvic or abdominal wall) may be accompanied by several debilitating symptoms, including bleeding, pain, dysuria and urinary obstruction. These patients are candidates for palliative treatments, such as palliative RT. Palliative cystectomy with urinary diversion carries the greatest morbidity and should be considered for symptom relief only if there are no other options [432-434].

Locally advanced MIBC can be associated with ureteral obstruction due to a combination of mechanical blockage by the tumour and invasion of ureteral orifices by tumour cells. In a series of 61 patients with obstructive uraemia, RC was not an option in 23 patients, and obstruction was relieved using permanent nephrostomy tubes [435]. Another ten patients underwent palliative cystectomy, but local pelvic recurrence occurred in all ten patients within the first year of follow-up. Another small study (n = 20) showed that primary cystectomy for T4 BC was technically feasible and associated with a very tolerable therapy-related morbidity and mortality [436].

Recommendations	Strength rating
Offer radical cystectomy as a palliative treatment to patients with inoperable locally advanced tumours (T4b).	Weak
Offer palliative cystectomy to patients with symptoms.	Weak

7.8. Metastatic disease

7.8.2.1. Standard first-line chemotherapy for fit patients

Cisplatin-containing combination chemotherapy has been the standard of care since the late 1980s demonstrating an OS of twelve to fourteen months in different series (for a review see [511]). Methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin (MVAC) and GC prolonged survival to up to 14.8 and 13.8 months, respectively, compared to monotherapy and older chemotherapy combinations. Neither of the two combinations is superior to the other but equivalence has not been tested. Response rates were 46% and 49% for MVAC and GC, respectively. The long-term survival results have confirmed the efficacy of the two regimens [512]. The major difference between the above-mentioned combinations is toxicity. The lower toxicity of GC [164] has resulted in it becoming a new standard regimen [513]. Methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin is better tolerated when combined with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) [513, 514].

High-dose intensity MVAC (HD-MVAC) combined with G-CSF is less toxic and more efficacious than standard MVAC in terms of dose density, complete response (CR), and 2-year survival rate. However, there is no significant difference in median survival between the two regimens [515, 516]. In general, all disease sites have been shown to respond to cisplatin-based combination chemotherapy. A response rate of 66% and 77% with MVAC and HD-MVAC, respectively, has been reported in retroperitoneal LNs vs. 29% and 33% at extranodal sites [515]. The disease sites also have an impact on long-term survival. In LN-only disease, 20.9% of patients were alive at five years compared to only 6.8% of patients with visceral metastases [512].

Further intensification of treatment using paclitaxel, cisplatin and gemcitabine (PCG) triple regimen did not result in a significant improvement in OS in the ITT population of a large randomised phase III trial, comparing PCG triple regimen to GC [517]. However, the overall response rate (ORR) was higher with the triple regimen (56% vs. 44%, $p = 0.0031$), and the trend for OS improvement in the ITT population (15.8 vs. 12.7 months; HR = 0.85, $p = 0.075$) became significant in the eligible population.

7.8.2.1.1. Carboplatin-containing chemotherapy

Carboplatin-containing chemotherapy is not equivalent to cisplatin combinations, and should not be considered interchangeable or standard. Several randomised phase II trials of carboplatin vs. cisplatin combination chemotherapy have produced lower CR rates and shorter OS for the carboplatin arms [518].

7.8.2.2. Chemotherapy in patients unfit for cisplatin

Up to 50% of patients are ineligible for cisplatin-containing chemotherapy [501]. The first randomised phase II/III trial in this setting was conducted by the EORTC and compared methotrexate/carboplatin/vinblastine (M-CAVI) and carboplatin/gemcitabine (GemCarbo) in patients unfit for cisplatin. Both regimens were active. Severe acute toxicity was 13.6% in patients treated with GemCarbo vs. 23% with M-CAVI, while the ORR was 42% for GemCarbo and 30% for M-CAVI. Further analysis showed that in patients with PS 2 and impaired renal function, combination chemotherapy provided limited benefit [499]. The ORR and severe acute toxicity were both 26% for the former group, and 20% and 24%, respectively, for the latter group [499]. Phase III data have confirmed these results [496].

A randomised, multinational phase II trial (JASINT1) assessed the efficacy and tolerability profile of two vinflunine-based regimens (vinflunine-gemcitabine vs. vinflunine-carboplatin). Both regimens showed equal ORR and OS with less haematologic toxicity for the combination vinflunine-gemcitabine [519].

7.8.2.2.1. Non-platinum combination chemotherapy

Different combinations of gemcitabine and paclitaxel have been studied as first- and second-line treatments. Apart from severe pulmonary toxicity with a weekly schedule of both drugs, this combination is well tolerated and produces response rates between 38% and 60% in both lines. Non-platinum combination chemotherapy has not been compared to standard cisplatin chemotherapy in RCTs; therefore, it is not recommended for first-line use in cisplatin-eligible patients [520-527].

7.8.2.2.2. Single-agent chemotherapy

Response rates to single-agent first-line chemotherapy vary. The most robust data have shown a response rate of about 25% for first- and second-line gemcitabine in several phase II trials [528, 529]. Responses with single agents are usually short-lived, complete responses are rare, and no long-term DFS has been reported. The median survival in such patients is only six to nine months.

7.8.2.3. Immunotherapy in first-line treatment

Several randomised phase III trials are currently investigating the use of checkpoint inhibitors in the first-line setting for cisplatin-eligible and ineligible patients using combinations with chemotherapy or CTLA-4 inhibitors as well as monotherapy. At the moment published data from two single-arm phase II trials in cisplatin-ineligible patients are available to inform treatment decisions.

The PD-1 inhibitor pembrolizumab was tested in 370 patients with advanced or metastatic UC ineligible for cisplatin, showing an ORR of 29%, and complete remission in 7% of patients [530]. The PD-L1 inhibitor atezolizumab was also evaluated in the same patient population in a phase II trial including 119 patients. The ORR was 23%; 9% of patients presented with a complete remission and the median OS was 15.9 months [531]. The results are difficult to interpret due to the missing control arm and the heterogeneity of the study population with regards to PD-L1 status. The toxicity profile was favourable for pembrolizumab as well as for atezolizumab.

Both drugs are approved by the FDA and the EMA for first-line treatment in cisplatin-ineligible patients in case of positive PD-L1 status based on unpublished results from ongoing phase III trials only. Patients with negative PD-L1 should be treated with chemotherapy-based combinations.

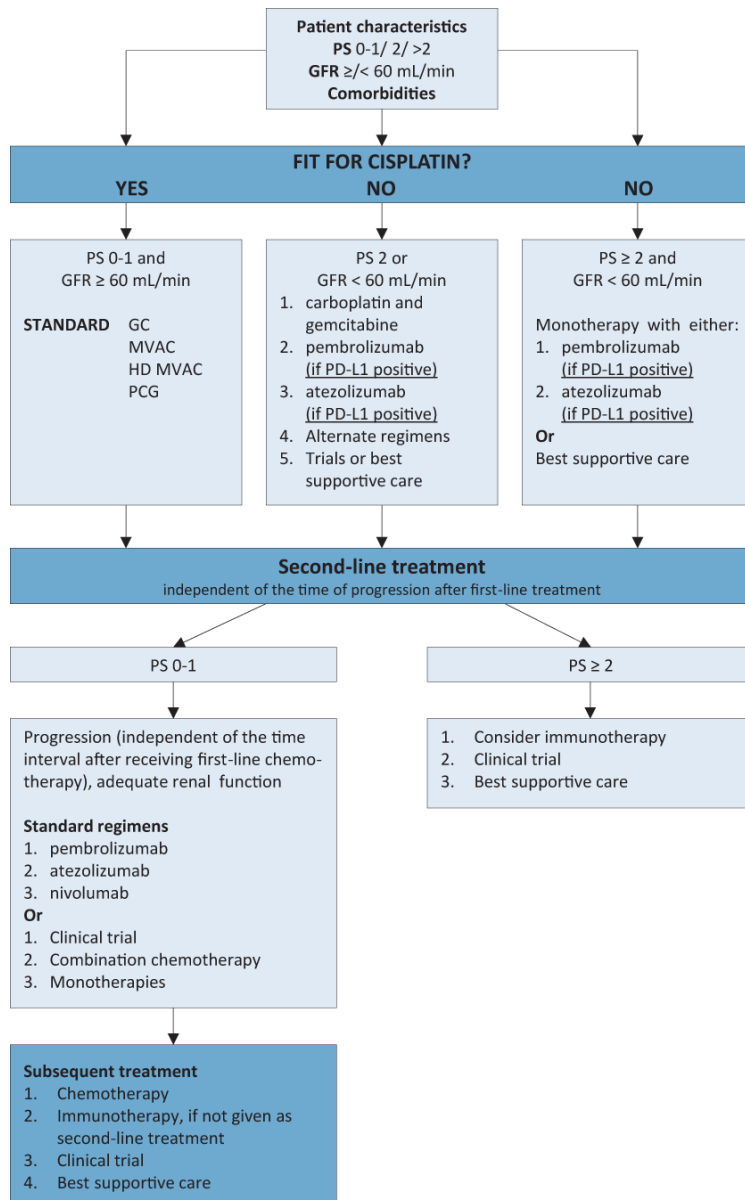


Abb. Flow chart for the management of metastatic urothelial cancer

GC = gemcitabine plus cisplatin; GFR = glomerular filtration rate; HD-MVAC = (high-dose) methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin; PCG = paclitaxel, cisplatin, gemcitabine; PS = performance status.

7.8.9. Summary of evidence and guidelines for metastatic disease

Summary of evidence	LE
In a first-line setting, performance status (PS) and the presence or absence of visceral metastases are independent prognostic factors for survival.	1b
In a second-line setting, negative prognostic factors are: liver metastasis, PS ≥ 1 and low haemoglobin (< 10 g/dL).	1b
Cisplatin-containing combination chemotherapy can achieve median survival of up to 14 months, with long-term disease-free survival reported in ~15% of patients with nodal disease and good PS.	1b
Single-agent chemotherapy provides low response rates of usually short duration.	2a
Carboplatin combination chemotherapy is less effective than cisplatin-based chemotherapy in terms of complete response and survival.	2a
Non-platinum combination chemotherapy produces substantial responses in first- and second-line settings.	2a
Non-platinum combination chemotherapy has not been tested against standard chemotherapy in patients who are fit or unfit for cisplatin combination chemotherapy.	4
There is no defined standard chemotherapy for unfit patients with advanced or metastatic urothelial cancer (UC).	2b
Post-chemotherapy surgery after partial or complete response may contribute to long-term disease-free survival in selected patients.	3
Zoledronic acid and denosumab have been approved for supportive treatment in case of bone metastases of all cancer types including UC, because they reduce and delay skeletal related events.	1b
PD-1 inhibitor pembrolizumab has been approved for patients that have progressed during or after previous platinum-based chemotherapy based on the results of a phase III trial.	1b
PD-L1 inhibitor atezolizumab has been FDA approved for patients that have progressed during or after previous platinum-based chemotherapy based on the results of a phase II trial.	2a
PD-1 inhibitor nivolumab has been approved for patients that have progressed during or after previous platinum-based chemotherapy based on the results of a phase II trial.	2a
PD-1 inhibitor pembrolizumab has been approved for patients with advanced or metastatic urothelial cancer ineligible for cisplatin-based first-line chemotherapy based on the results of a phase II trial but use of pembrolizumab is restricted to PD-L1 positive patients.	2a
PD-L1 inhibitor atezolizumab has been approved for patients with advanced or metastatic urothelial cancer ineligible for cisplatin-based first-line chemotherapy based on the results of a phase II trial but use of atezolizumab is restricted to PD-L1 positive patients.	2a

Recommendations	Strength rating
First-line treatment for cisplatin-eligible patients	
Use cisplatin-containing combination chemotherapy with GC, MVAC, preferably with G-CSF, HD-MVAC with G-CSF or PCG.	Strong
Do not offer carboplatin and non-platinum combination chemotherapy.	Strong
First-line treatment in patients ineligible (unfit) for cisplatin	
Offer checkpoint inhibitors pembrolizumab or atezolizumab to PD-L1-positive patients.	Strong
Offer carboplatin combination chemotherapy if PD-L1 is negative.	Strong
Second-line treatment	
Offer checkpoint inhibitor pembrolizumab to patients progressing during, or after, platinum-based combination chemotherapy for metastatic disease. Alternatively, offer treatment within a clinical trial setting.	Strong
Offer zoledronic acid or denosumab for supportive treatment in case of bone metastases.	Weak
Only offer vinflunine to patients for metastatic disease as subsequent-line treatment if immunotherapy, or combination chemotherapy, or FGFR3-inhibitor therapy, or inclusion in a clinical trial is not feasible.	Weak

GC = gemcitabine plus cisplatin; G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; FGFR = fibroblast growth factor receptor; HD-MVAC = high-dose methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin; PCG = paclitaxel, cisplatin, gemcitabine.

National Collaborating Centre for Cancer - Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence, 2015 [8].

Letztes Amendment: Juli 2019

Bladder cancer: diagnosis and management

Fragestellung

The scope was drafted by the GDG Chair and Lead Clinician and staff at the NCC-C in accordance with processes established by NICE (NICE 2012). The purpose of the scope was to:

- set the boundaries of the development work and provide a clear framework to enable work to stay within the priorities agreed by NICE and the NCC-C
- inform professionals and the public about the expected content of the guideline
- provide an overview of the population and healthcare settings the guideline would include and exclude
- specify the key clinical issues that will be covered by the guideline
- inform the development of the clinical questions and search strategies

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Last update with amended recommendations: July 2019
- systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR werden durch Formulierungen wiedergegeben
- The basic steps in the process of developing this guideline: using the remit, define the scope which sets the inclusion/exclusion criteria of the guideline
- forming the GDG
- developing clinical questions
- identifying the health economic priorities
- developing the review protocol
- systematically searching for the evidence
- critically appraising the evidence
- incorporating health economic evidence
- distilling and synthesising the evidence and writing recommendations
- agreeing the recommendations
- structuring and writing the guideline
- consultation and validation

Recherche/Suchzeitraum:

The Cochrane Library, Medline and Premedline (1946 onwards), Excerpta Medica (Embase) (1974 onwards), Web of Science (1899 onwards) and Social Sciences Citation Index (1956 onwards), Cinahl (1937 onwards), Allied & Complementary Medicine (AMED) (1985 onwards), and Psycinfo (1806 onwards) were searched in June 2014

LoE

GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)

- The evidence profile shows, for each outcome, an overall assessment of both the quality of the evidence as a whole (very low, low, moderate or high) as well as an estimate of the size of effect. A narrative summary (evidence statement) was also prepared.

Each outcome was examined for quality elements and subsequently graded using the quality levels listed in Table 3. The reasons for downgrading or upgrading specific outcomes were explained in footnotes.

Table 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

GoR

- ‘Offer’ – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm
- ‘Do not offer’ – the intervention will not be of benefit for most patients
- ‘Consider’ – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient’s values and preferences than for an ‘offer’ recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Empfehlungen

First-line chemotherapy

Chemotherapy is widely used as the first treatment for many people with advanced bladder cancer. Cisplatin based multiagent chemotherapy is most commonly used in people with normal renal function and good performance status.

Many of these people are elderly and/or have impaired performance status and/or impaired renal function. All chemotherapy regimens are associated with a toxicity profile for example sickness, fatigue, neuropathy or myelosuppression.

There is uncertainty about a number of issues related to first line chemotherapy, including:

- Does chemotherapy improve outcomes compared to best supportive care?
- What is the best regimen?
- Are there subgroups of people who benefit most or least from chemotherapy?
- What is the best treatment for people who cannot tolerate Cisplatin regimens?
- Evidence Statements
- Cisplatin-based chemotherapy

One phase II trial (Hillcoat et al., 1989) of 108 participants provided low quality evidence that there was no difference in overall survival between those treated with single agent Cisplatin (C) therapy or a combination of Cisplatin and Methotrexate (CM). Time to progression was longer with CM, but this difference was only significant during the first 12 months of therapy. Toxicity was greater in the CM arm, including haematological toxicity (26% vs. 7%) and mucositis (19% vs. 0%). Single agent Cisplatin was also compared to MVAC in one trial of 246 participants (Loehrer et al., 1992). Overall survival and progression-free survival were greater for MVAC than Cisplatin alone (low quality evidence). At 6-year follow-up, MVAC still showed a survival advantage over Cisplatin (Saxman et al., 1997). However, combined MVAC was more

toxic than Cisplatin, with increased rates of grade 3-4 leukopenia, granulocytopenic fever, and mucositis. There were no differences in treatment-related mortality (4% vs. 0%). There was no evidence about health-related quality of life.

One trial (220 participants) of moderate quality reported increased duration of overall survival (14.2 months vs. 9.3 months) and time-to-progression (9.4 months vs. 6.1 months) with MVAC and granulocyte colony-stimulating factor (GCSF) compared to Docetaxel and Cisplatin with GCSF (Bamias et al., 2004). There were no differences in rates of grade 3-4 thrombocytopenia or anaemia. Neutropenia (36% vs. 19%) and neutropenic sepsis were more common in the MVAC arm. There were no differences in treatment-related mortality.

One moderate quality trial (263 participants) compared high-dose intensity MVAC and GCSF (HD-MVAC) with classic MVAC (Sternberg et al., 2001a/2006). After a median of 7.3 years follow-up, HD-MVAC produced a small improvement in risk of death and risk of progression. There were lower rates of whole blood cell toxicity and neutropenic fever with HD-MVAC, with no differences between arms for thrombocytopenia, mucositis and treatment-related mortality. Health-related quality of life was not reported.

One phase III trial (405 participants) of MVAC versus Gemcitabine and Cisplatin (GC) providing high quality evidence reported no differences in overall survival and progression-free survival between trial arms (von der Maase et al., 2000/2005). Rates of grade 3-4 anaemia and thrombocytopenia were greater in the GC arm, whereas neutropenia and neutropenic sepsis were more common in the MVAC arm. Mean quality of life scores were not reported but the authors state that quality of life (as measured by the EORTC QLQ C30) was maintained on both arms throughout the study with improvements in emotional functioning and pain. One observational study, where oncology professionals were interviewed as patient representatives, provided very low quality evidence that respondents were more likely to choose GC over MVAC for a reduced incidence of neutropenic sepsis, mucositis, or serious weight loss. Respondents were more willing to accept GC over MVAC even when a hypothetical life expectancy was reduced from 60 weeks to 45 weeks.

One randomised phase III trial (130 patients) of dose dense MVAC versus dose dense GC provided low quality evidence of no difference in overall survival or progression-free survival between groups. Grade 3-5 toxicities were reported in 50% of the DD-MVAC group and 44% of the DD-GC group. Two toxicity-related deaths were both in the DD-MVAC arm due to non-neutropenic sepsis (Bamias et al., 2013).

GC was compared with Paclitaxel, Gemcitabine and Cisplatin (PCG) in one randomised phase II trial of 85 patients (Lorusso et al., 2005) and one randomised phase III trial of 626 participants (Bellmunt et al., 2012). The phase III trial provided high quality evidence of no difference in overall survival and progression-free survival between trial arms. However, there was a small effect in the subgroup of patients with primary bladder tumours, with longer overall survival in patients treated with PCG (15.9 vs. 11.9 months, HR 0.80, 95% CI 0.66 to 0.97). Grade 3-4 thrombocytopenia was more common in the GC arm, and grade 3-4 neutropenia was more common in the PCG arm (64% vs. 51%). Health-related quality of life was not reported.

Cisplatin-based versus carboplatin-based chemotherapy

Bellmunt et al. (1997) provided low quality evidence, comparing MVAC with methotrexate, carboplatin and vinblastine (M-CAVI) in 47 patients. Median disease-related survival was greater in the MVAC arm (hazard ratios were not reported). There were no differences in toxicity between arms. The study was terminated early and failed to reach accrual target. One underpowered trial (84 participants), which was closed early for slow accrual provided very low quality evidence comparing MVAC with carboplatin and paclitaxel (CaP) (Dreicer et al., 2004). There were no differences between arms for overall survival and progression-free survival. Rates of neutropenia and anaemia were higher in the MVAC arm, but there were no differences in rates of thrombocytopenia and treatment-related mortality. It was reported that there were no differences in quality of life over time by treatment arm, but low numbers of participants were assessed for quality of life, which limits the precision of this outcome. One underpowered trial (110 participants) provided very low quality evidence of no difference in overall survival, time-to-progression, and toxicity between patients treated with Gemcitabine and Cisplatin versus Gemcitabine and Carboplatin (Dogliotti et al., 2007).

Four trials comparing cisplatin-based chemotherapy with carboplatin-based chemotherapy were included in the meta-analysis by Galsky et al. (2012). Very low quality evidence from two studies showed no difference in survival rate at 12 months (RR 0.76, 95% CI 0.56 to 1.07). Progression-free survival was not reported consistently across studies and could not be pooled in a meta-analysis.

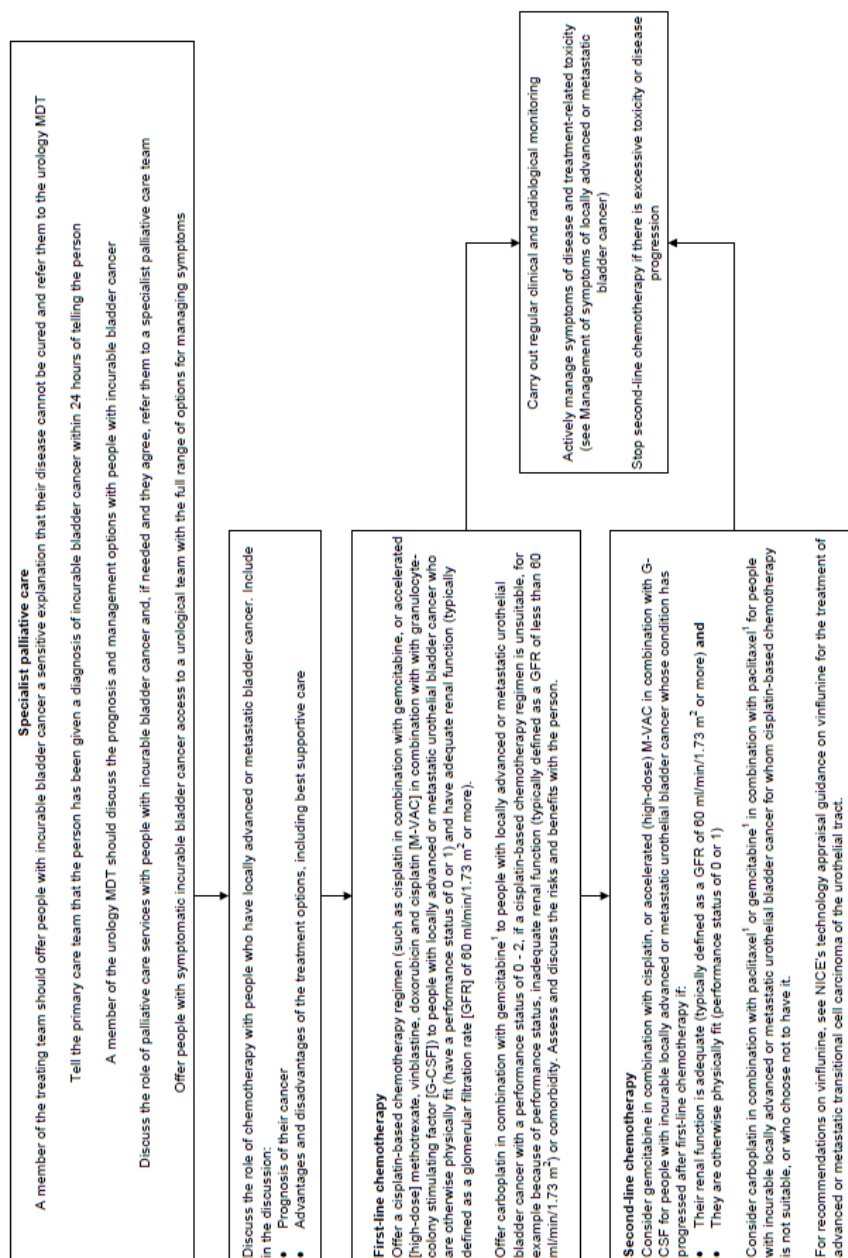
Therefore, overall tumour response rates and complete tumour response rates were pooled and risk ratios (95% CIs) were calculated. A partial tumour response was defined as a 50% reduction in bidimensional tumour measurements and a complete response as a resolution of radiographic abnormalities. A majority of patients had a performance status of 0 to 1 with adequate renal function. The meta-analysis demonstrated a higher likelihood of achieving an overall response (RR 1.34, 95% CI 1.04 to 1.71) and a complete response (RR 3.54, 95% CI 1.48 to 8.49) with cisplatin-based chemotherapy. However, this analysis is based on three small phase II studies and one phase III trial which was closed early due to poor accrual. The chemotherapy agents used and the doses of carboplatin used differed across studies.

Chemotherapy in 'unfit' patients

Moderate quality evidence for overall survival and progression-free survival was provided by one phase III RCT (238 participants) comparing Gemcitabine & Carboplatin (GCarbo) with Methotrexate & Carboplatin & Vinblastine (M-CAVI) (De Santis et al., 2012) in patients unfit for cisplatin-based therapy. After a median of 4.5 years follow-up there were no differences in overall survival (HR 0.94, 95% CI 0.72 to 1.02) and progression-free survival (HR 1.04, 0.8 to 1.35) between the two treatments. GCarbo produced a lower rate of severe acute toxicity than M-CAVI (9% vs. 21%). There were no differences between treatments for changes in health-related quality of life from baseline to end of cycle 2, although mean scores were not reported and there was less than 50% response rate after the baseline assessment.

Management of locally advanced or metastatic bladder cancer

Management of locally advanced or metastatic bladder cancer



¹ Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication (February 2015), this intervention did not have UK marketing authorisation for this indication... The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information

Cisplatin-based chemotherapy

Relative value placed on the outcomes considered

All the outcomes specified in the PICO were reported in the evidence. The GDG considered progression-free survival, overall survival, and toxicity as the most important outcomes.

Improvements in these outcomes were considered the most meaningful endpoints for patients/patient care. Survival is threatened by metastatic or locally advanced disease and overall prognosis is poor. Therefore, significant improvement in survival associated with chemotherapy treatment is considered to be an important outcome. Chemotherapy treatments have toxic adverse events so the GDG considered regimens delivering lower levels of toxicity.

Tumour response was not specified in the PICO but was reported in the systematic review of cisplatin versus non-cisplatin based chemotherapy (Galsky, 2012) as no other outcomes could be pooled. Tumour response was considered by the GDG as a surrogate outcome for treatment effectiveness.

Quality of the evidence

The evidence ranged from low to high quality across comparisons as assessed with GRADE. The GDG considered the limitation of the post-hoc analysis of overall survival for the subgroup of bladder tumours in the PCG trial (Bellmunt, 2012). Post-hoc selections can introduce bias.

Less weight was placed on the positive outcome reported in the PCG trial due to these limitations. In light of this concern, PCG was recommended as an option to consider because the GDG did not believe the evidence warranted recommending offering this treatment as the best option.

The recommendation that patients should be carefully monitored for toxicity was based on clinical experience. No specific evidence on how to monitor patients was examined, although all included trials stopped treatment if patients progressed or if there was excessive toxicity.

The GDG reached consensus that treatment options, including the use of chemotherapy and best supportive care should be discussed with the patient. The GDG considered making a research recommendation for a trial of GC versus HDMVAC but considered this unlikely to be funded or to have sufficient support to take forward.

Trade-off between clinical benefits and harms

The main benefits of the recommendations made are that they provide clear guidance for patients to be offered chemotherapy and for which patient groups cisplatin-based chemotherapy is appropriate. This should improve outcomes for patients in terms of overall and progression-free survival.

The recommendations made may increase the use of cisplatin-based chemotherapy and therefore increased toxicity and adverse effects may be expected.

The GDG considered survival to be more important than toxicity and that patients are likely to consider the survival advantage and toxicity when deciding on treatment. The GDG considered that the potential for increased toxicity is mitigated by recommending the careful monitoring of patients for adverse events and discontinuing treatment if there is excessive toxicity.

There was weak evidence to suggest a benefit of doublet chemotherapy as second line chemotherapy, when indirectly compared with best supportive care or single agent chemotherapy. The GDG therefore recommended doublet chemotherapy be considered. The GDG considered making a 'do not offer' recommendation for single agent chemotherapy, but decided after extensive discussion and following stakeholder feedback that there was insufficient evidence to make a recommendation either way.

Referenzen aus der Leitlinie:

Bamias, A et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(2): 220-228.

Bamias, A et al. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Annals of Oncology* 2013; 24(4): 1011-1017

Bellmunt, J et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997; 80(10): 1966-1972

Bellmunt, J et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(10): 1107-1113.

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. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(2): 191-199.

Dogliotti, L et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *European Urology* 2007; 52(1): 134-141.

Dreicer, R et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004; 100(8): 1639-1645.

Galsky, MD et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology* 2012; 23(2): 406-410.

Hilkoat, BL et al. A randomized trial of cisplatin versus carboplatin plus methotrexate in advanced cancer of the urothelial tract. *Journal of Clinical Oncology* 1989; 7(6): 706-709.

Loehrer, PJ et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *Journal of Clinical Oncology* 1992; 10(7): 1066-1073.

Lorusso, V et al. Randomised, open-label, phase II trial of paclitaxel, gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Oncology Reports* 2005; 13(2): 283-287.

Saxman, SB et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15(7): 2564-2569.

Sternberg, CN et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *Journal of Clinical Oncology* 2001a; 19(10): 2638-2646.

Sternberg, CN et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *European Journal of Cancer* 2006; 42(1): 50-54.

von der Maase, H et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(17): 3068-3077.

von der Maase, H et al. Long-term-survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(21): 4602-4608.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2020)
am 07.05.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [UrinaryBladder Neoplasms] explode all trees
3	(urotheli* OR transitional OR bladder):ti,ab,kw
4	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma*):ti,ab,kw
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from May 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.05.2020

#	Suchfrage
1	((("carcinoma, transitional cell/drug therapy"[mh]) OR "carcinoma, transitional cell/radiotherapy"[mh]) OR "carcinoma, transitional cell/surgery"[mh]) OR "carcinoma, transitional cell/therapy"[mh]
2	((("urinary bladder neoplasms/drug therapy"[mh]) OR "urinary bladder neoplasms/radiotherapy"[mh]) OR "urinary bladder neoplasms/surgery"[mh]) OR "urinary bladder neoplasms/therapy"[mh]
3	((urotheli*[tiab]) OR transitional[tiab]) OR bladder[tiab]
4	(((((tumour[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR cancer*[tiab]
5	((#3) AND #4)
6	(#5) AND (((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab])
7	(#6) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
8	#1 OR #2 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system revimplement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (studysselection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri*[tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti]

	OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((HTA[tiab] OR technologyassessment*[tiab] OR technologyreport*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
10	(#9) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.05.2020

#	Suchfrage
1	"carcinoma, transitional cell"[MeSH Terms]
2	urinary bladder neoplasms[MeSH Terms]
3	((urotheli*[tiab]) OR transitional[tiab]) OR bladder[tiab]
4	((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR cancer*[tiab]
5	(#3) AND #4
6	((#1) OR #2) OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
8	(#7) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Freshwater T, Li H, Valiathan C, Li M, Perini R, Bracco OL, et al.** Systematic literature review and meta-analysis of response to first-line therapies for advanced/metastatic urothelial cancer patients who are cisplatin ineligible. *Am J Clin Oncol* 2019;42(10):802-809.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen Off-Label): Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 13.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3296/2018-04-19_AM-RL-VI_Auftrag_Expertengruppe-OLU-Carboplatin-UrothelCA.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (Urothelkarzinom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2020. [Zugriff: 13.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4192/2020-03-05_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-424.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - Atezolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 13.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-426/2019-06-20_Geltende-Fassung_Atezolizumab_D-314_D-419.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 13.05.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/424/#beschluesse>.
6. **Gwynn ME, DeRemer DL.** The emerging role of PD-1/PD-L1-targeting immunotherapy in the treatment of metastatic urothelial carcinoma. *Ann Pharmacother* 2018;52(1):60-68.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0, März 2020 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 13.05.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.

8. **National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bladder cancer: diagnosis and management [online]. 07.2019. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 13.05.2020]. (NICE Guideline; Band 2). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/evidence/full-guideline-pdf-3744109>.
9. **Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Compérat E, Cowan N, Gontero P, et al.** EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2020. [Zugriff: 13.05.2020]. URL: <https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>.
10. **Wang Y, Xu L, Meng X, Qin Z, Wang Y, Chen C, et al.** Different chemotherapy regimens in the management of advanced or metastatic urothelial cancer: a bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Cell Physiol Biochem 2018;50(1):1-14.
11. **Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, et al.** EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multistakeholder effort(dagger): under the auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. Eur Urol 2020;77(2):223-250.
12. **Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Comperat EM, Cowan NC, Gakis G, et al.** European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. Eur Urol 2020.
13. **Witjes JA, Bruins HM, Comperat E, Cowan N, Gakis G, Hernandez V, et al.** EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2020. [Zugriff: 13.05.2020]. URL: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5.
Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-106**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC) der Deutschen Krebsgesellschaft für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienerhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist.

1. Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist (Erstlinienerhaltungstherapie)?

Die Formulierung der Frage ist irreführend. Vermutlich gemeint ist „nicht progredient (CR, PR oder NC)“ im Sinne von „nicht fortschreitend nach der Therapie“. Wir beantworten die Frage in diesem Verständnis.

Zusammenfassung

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen (nicht kurativ resektablen) oder metastasierten Urothelkarzinoms werden in der Erstlinie folgende Chemotherapien eingesetzt:

1. Für Cisplatin geeignete Patienten eine Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie, in Deutschland als De Facto Standard Gemcitabin + Cisplatin
2. Für Cisplatin-ungeeignete Patienten eine platinbasierte Chemotherapie mit Gemcitabin + Carboplatin

Der Wert einer Erhaltungstherapie war bisher nicht gesichert.

Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels in der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortschreitend ist, ist ein abwartendes/beobachtendes Verhalten mit engmaschigen Kontrollen.

Kontakt Daten
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC) der Deutschen Krebsgesellschaft für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag
Erstlinienerhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist.
Stand des Wissens
Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen (nicht kurativ resektablen) oder metastasierten Urothelkarzinoms werden in der Erstlinie folgende Chemotherapien eingesetzt: 1. Für Cisplatin geeignete Patienten eine Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie, in Deutschland als De Facto Standard Gemcitabine + Cisplatin 2. Für Cisplatin-ungeeignete Patienten eine platinbasierte Chemotherapie mit Gemcitabin + Carboplatin Aufgrund der aggressiven Biologie des Urothelkarzinoms der Harnblase einerseits und der Toxizität der Chemotherapie andererseits soll ein Restaging alle 2-3 Zyklen erfolgen; dabei existieren unterschiedliche Chemotherapieprotokolle mit Zyklen à 3 oder 4 Wochen. In der Regel werden 6 Chemotherapiezyklen angestrebt, wobei die tatsächlich verabreichte Zahl häufig darunter liegt. <i>„Die vorliegende Evidenz bzgl. der Frage nach der idealen oder nötigen Anzahl von Chemotherapiezyklen bei Patienten, die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet sind, keine Empfehlung zu“</i> (Statement 9.21, S3 Leitlinie). Nach Abschluss der platinbasierten Induktionschemotherapie muss unterschieden werden, ob bei den Patienten eine Tumorremission oder lediglich ein Stable Disease vorliegt. Bei Patienten mit stabiler Erkrankung unter der Chemotherapie kann alternativ der Einsatz einer PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint Inhibitortherapie als Zweitlinie erwogen werden. Diese stellt für Patienten mit progredienter Erkrankung unter oder nach Induktionschemotherapie den aktuellen Zweitlinie-Standard dar. <i>„Zurzeit gibt es keinen etablierten Tumor- bzw. Biomarker im Rahmen der Nachsorge oder zum Monitoring der palliativen Therapie des metastasierten Blasenkarzinoms“</i> (Empfehlung 11.26, S3-Leitlinie). Nach Abschluss der platinbasierten Induktionschemotherapie muss unterschieden werden, ob bei den Patienten eine Tumorremission oder lediglich eine stabile Erkrankung (Stable Disease) vorliegt. In beiden Fällen, also wenn die Erkrankung unter der Erstlinienchemotherapie stabil bleibt oder gebessert ist, ist eine Verlaufsbeurteilung mittels bildgebender Diagnostik (in der Regel CT Thorax/Abdomen/Becken) der Standard. Die Verlaufsbeurteilung von Patienten mit metastasiertem Blasenkarzinom dient einerseits der Erfassung eines Tumorprogresses, andererseits Komplikationen im Bereich des Harntrakts; letzteres betrifft vor allem Patienten, bei denen im Vorfeld eine Zystektomie mit Harnableitung (z.B. Ersatzblase, Conduit) erfolgte. Die Verlaufsbeurteilung erfolgt daher individuell und kann aufgrund vielfältiger potentieller Komplikationen unterschiedliche diagnostische Methoden benötigen. <i>„Daher ist ein allgemein standardisiertes Vorgehen (in Bezug auf Zeit und eingesetzte Diagnostik) nicht empfehlenswert. Allerdings erscheint das folgende Vorgehen praktikabel und sinnvoll: Bei jeder Nachsorge, deren zeitliches Intervall individuell, oder bei klinischen Beschwerden, symptomorientiert geplant wird, sollte eine allgemeine Anamnese inkl. Fragen zur Lebensqualität und Sexual- bzw. Kontinenzfunktion erfolgen. Des Weiteren ist eine Labordiagnostik und Sonographie insbesondere der ableitenden Harnwege sinnvoll, um Tumorprogress oder Harnabfluss-</i>

Kontakt Daten
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC) der Deutschen Krebsgesellschaft für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Erstlinienerhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist.
<i>Störungen rechtzeitig zu entdecken. Bei Primärdiagnose eines metastasierten Tumorstadiums sollte zur Therapieplanung eine CT-Diagnostik durchgeführt werden (s.u.). Wegen des häufigen Vorkommens von Knochenmetastasen sollten klinische Symptome, die das Skelettsystem betreffen (Knochenschmerzen), besonders beachtet und erfragt werden, ebenso Beschwerden, die auf Komplikationen der operativen Harnableitung hindeuten.“</i> Sofern die Induktions-Chemotherapie aufgrund eines lokal-fortgeschrittenen, primär nicht-resektablen Blasenkarzinoms erfolgte, so kann ggf. eine radikale Zystektomie bei gutem Ansprechen auf die Chemotherapie erwogen werden. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und Operabilität sowie lokalisierter Metastasierung kann in Einzelfällen eine Metastasen-Resektion zur Prognoseverbesserung beitragen. Bei Patienten mit einem „Stable Disease“ als bestes Ansprechen der Chemotherapie kann als Alternative zu einem abwartenden Vorgehen der Einsatz eines Immun-Checkpoint Inhibitors als Zweitlinientherapie erwogen werden. Dies wird insbesondere geschehen, wenn der Patient an einer durch die Tumorerkrankung ausgelösten Symptomatik leidet. Aufgrund der mit einer platinbasierten Chemotherapie einhergehenden Toxizität und des insgesamt palliativen Charakters der Therapie wird dies aber in der Regel mit zeitlicher Verzögerung (nach Rekonvaleszenz) erfolgen. 2. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist (Erstlinienerhaltungstherapie) die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Nein
<u>Referenzen:</u> 1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/ 2. De Wit M et al., Blasenkarzinom (Urothelkarzinom), März 2019. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html 3. von der Maase, H., et al., Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J

Kontakt Daten

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC) der Deutschen Krebsgesellschaft für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erstlinienerhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist.

Clin Oncol 23:4602-4608, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.07.757](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.757)

4. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571)