

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Avelumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.02.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab als Erstlinienerhaltungstherapie in Kombination mit Best supportive Care (BSC) (im Folgenden Avelumab + BSC) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich 1 Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt ist.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Avelumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind	BSC ^b

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

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie JAVELIN Bladder 100 herangezogen.

Bei der Studie JAVELIN Bladder 100 handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Avelumab + BSC mit BSC. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem, lokal

fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom im Tumorstadium IV eingeschlossen, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie progressionsfrei waren. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1 sowie mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

Insgesamt wurden 700 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Avelumab + BSC (N = 350) oder BSC (N = 350) 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). Die Behandlung mit Avelumab erfolgte ohne relevante Abweichungen gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie JAVELIN Bladder 100 war das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation und der präspezifizierten PD-L1-positiven Subpopulation. Für die Nutzenbewertung wertet der pU die Daten nur für die Gesamtpopulation aus, den PD-L1-Status berücksichtigt er als eine Subgruppe in seinen Analysen. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Es liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor (1. Datenschnitt: 21.10.2019; 2. Datenschnitt: 19.01.2020). Der 2. Datenschnitt wurde im Rahmen der Zulassung durch die U. S. Food and Drug Administration (FDA) erhoben und stellt einen 90-Tage-Sicherheits-Aktualisierung zum 1. Datenschnitt dar. Der pU wertet im Dossier nur die Daten zum 1. Datenschnitt detailliert aus. Da es zwischen den beiden Datenschnitten nur geringe Unterschiede in den Ergebnissen der Endpunkte zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen gibt, wird für die vorliegende Nutzenbewertung der 1. Datenschnitt herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie JAVELIN Bladder 100 als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse aller anderen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie JAVELIN Bladder 100 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + BSC. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Morbidität

Symptomatik (DRS-P)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über die DRS-P-Subskala des NFBISI-18-Fragebogens, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (TSE)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über die TSE-Subskala des NFBISI-18-Fragebogens, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über den EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie JAVELIN Bladder 100 wurde kein Endpunkt erhoben, der für die Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet ist. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Abbruch wegen UEs

Für Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Hypothyreose (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Amylase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für die genannten Endpunkte zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Arthralgie (PT, UEs)

Für den Endpunkt Arthralgie (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC. Darüber hinaus liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahren ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten jünger als 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist für Patientinnen und Patienten jünger als 65 Jahre damit nicht belegt.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
(SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Avelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit (Hinweis oder Anhaltspunkt). Diese betreffen sowohl den Endpunkt Gesamtüberleben als auch Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrades.

Als positiver Effekt ist für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC festzustellen.

Bei Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrades zeigen sich für Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Jedoch fallen diese vermehrt zum Nachteil von Avelumab + BSC aus. Beim Endpunkt schwere UEs ist ein höherer Schaden mit einem erheblichen Ausmaß festzustellen. Die übrigen Effekte liegen in einzelnen spezifischen UEs vor. Allein für den Endpunkt Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) in der Kategorie schwerwiegende / schwere UEs kann von einem geringeren Schaden für Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC mit dem Ausmaß gering ausgegangen werden. Es ist allerdings fraglich, ob der positive Effekt für den Endpunkt Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich.

Da die negativen Effekte den positiven Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage stellen, lässt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie progressionsfrei sind, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Avelumab gegenüber BSC ableiten.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab.

Tabelle 3: Avelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind	BSC	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie JAVELIN Bladder 100 wurden fast ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit aktiven Hirnmetastasen wurden ausgeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 oder aktiven Hirnmetastasen übertragen werden können. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.