



IQWiG-Berichte – Nr. 1122

# **Avelumab (Urothelkarzinom) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A21-23  
Version: 1.0  
Stand: 28.05.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Avelumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

18.02.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-23

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Christoph F. Dietrich

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Can Ünal
- Christiane Balg
- Petra Kohlepp
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Cornelia Rüdig
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Avelumab, Urologische Tumoren, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung, NCT02603432

**Keywords:** Avelumab, Urologic Neoplasms, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment, NCT02603432

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	10
2.3.2 Studiencharakteristika .....	10
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>23</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	23
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	27
2.4.3 Ergebnisse .....	29
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	35
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>38</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	38
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	41
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>44</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>44</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	44
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	44
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	44
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>50</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	51
3.2.2 Verbrauch .....	51

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	51
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	51
3.2.6	Versorgungsanteile.....	52
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>53</b>
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	53
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	53
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	54
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	55
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	56
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>58</b>
<b>Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der JAVELIN Bladder 100 Studie .....</b>		
		<b>61</b>
A.1	– Mortalität .....	61
A.2	– Nebenwirkungen.....	62
<b>Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>		
		<b>69</b>
B.1	– Tabellen zu häufigen UEs.....	70
B.2	– Vergleich der Datenschnitte.....	77
<b>Anhang C – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>		
		<b>78</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Avelumab .....	3
Tabelle 3: Avelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Avelumab .....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC.....	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC.....	16
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC .....	18
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC.....	20
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (JAVELIN Bladder 100).....	22
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC .....	23
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC....	25
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC.....	28
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC.....	30
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC.....	32
Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC .....	37
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Avelumab + BSC vs. BSC.....	39
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Avelumab im Vergleich zu BSC .....	42
Tabelle 20: Avelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	43
Tabelle 21: Avelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	53
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	54
Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	55
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC .....	70

Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich:  
Avelumab + BSC vs. BSC..... 73

Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC ..... 74

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC .... 75

Tabelle 28: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) – 1. Datenschnitt vs. 90-Tage-  
Sicherheits-Update – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC ..... 77

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	45
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt: 21.10.2019).....	61
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (90-Tage-Sicherheits-Aktualisierung: 19.01.2020).....	61
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUE (ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019).....	62
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019).....	62
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypothyreose (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019).....	63
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019).....	63
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019).....	64
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019).....	64
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019) .....	65
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019).....	65
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Amylase erhöht (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019).....	66
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019).....	66
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019).....	67

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Arthralgie (PT, UEs) – RCT,  
direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019)..... 67

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Arthralgie (PT, UEs) – RCT,  
direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC, Subgruppe: Patientinnen und  
Patienten  $\geq 65$  Jahre (1. Datenschnitt 21.10.2019)..... 68

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Arthralgie (PT, UEs) – RCT,  
direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC, Subgruppe: Patientinnen und  
Patienten  $< 65$  Jahre (1. Datenschnitt 21.10.2019)..... 68

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DRS-E	Disease related Symptoms-Emotional
DRS-P	Disease related Symptoms-Physical
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FWB	Function / Well-Being
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	National Clinical Trial
NFBISI-18	NCCN / FACT Bladder Symptom Index-18
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSE	Treatment Side Effects
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 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 <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind	BSC <sup>b</sup>

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  $\geq 3$ ) 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 $\geq 3$ ]), Amylase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ]), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])

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  $\geq 65$  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  $\geq 3$ ])

Für den Endpunkt Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) 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

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind	BSC	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen <sup>b</sup>
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 $\geq 2$ 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.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab als Erstlinienerhaltungstherapie im Vergleich zur 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 4 dargestellt ist.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Avelumab

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

a. Dargestellt ist 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.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Avelumab (Stand zum 18.01.2021)
- bibliografische Recherche zu Avelumab (letzte Suche am 18.01.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Avelumab (letzte Suche am 18.01.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Avelumab (letzte Suche am 18.01.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Avelumab (letzte Suche am 02.03.2021)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
JAVELIN Bladder 100	ja	ja	nein	nein <sup>d</sup>	ja [3-5]	ja [6,7]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.  
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen  
 d. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.  
 BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer;  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung von Avelumab + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der Studie JAVELIN Bladder 100 und stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
JAVELIN Bladder 100	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie <sup>b</sup> progressionsfrei <sup>c</sup> sind und einen ECOG-PS $\leq$ 1 aufweisen	Avelumab + BSC (N = 350) BSC (N = 350)	Screening: $\leq$ 28 Tage  Behandlung: bis zur Progression <sup>d</sup> , Rückzug der Einverständnis-erklärung, inakzeptabler Toxizität, Lost to Follow-up oder Studienende  Beobachtung <sup>e</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende	197 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Frankreich, Griechenland, Hongkong, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Serbien, Spanien, Taiwan, Tschechien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich  04/2016–laufend <sup>f</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1. Datenschnitt: 21.10.2019 (primäre Auswertung)<sup>g</sup></li> <li>▪ 2. Datenschnitt: 19.01.2020 (90-Tage Sicherheits-Aktualisierung)</li> </ul>	primär: Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. 4–6 Zyklen Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Carboplatin</p> <p>c. Die Patientinnen und Patienten mussten 4–10 Wochen progressionsfrei gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 gewesen sein.</p> <p>d. Nach Ermessen der behandelnden Prüffärztin / des behandelnden Prüfarztes und in Absprache mit dem pU konnte die Behandlung mit Avelumab auch nach einem radiologischen Befund der Progression fortgesetzt werden, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: Abwesenheit von klinischen Zeichen sowie Symptomen einer Krankheitsprogression; keine Verschlechterung im ECOG-PS; kein radiologischer Nachweis einer schnellen Progression und keine progressiven Tumoren an anatomisch kritischen Stellen, die einen alternativen medizinischen Eingriff dringend nötig machten.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. Die Studie läuft bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens (geplant nach <math>\geq 425</math> Todesfällen in der Gesamtpopulation bzw. <math>\geq 219</math> Todesfällen in der PD-L1-positiven Population).</p> <p>g. Ursprünglich als Interimsanalyse geplant und prädefiniert als der Zeitpunkt zu dem <math>\geq 315</math> aller wie vorgesehen randomisierter Patientinnen und Patienten (bzw. <math>\geq 146</math> in der PD-L1-positiven Population) verstorben sind. Durch das Erreichen einer statistisch signifikanten Überlegenheit des Interventionsarms gegenüber den Kontrollarm in einer der Populationen wurde zu diesem Zeitpunkt dann die primäre Auswertung durchgeführt.</p> <p>BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative of Oncology Group Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: programmed death ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC

Studie	Intervention	Vergleich
JAVELIN Bladder 100	Avelumab 10 mg/kg KG, i. v. <sup>a</sup> über ca. 60 Minuten an Tag 1 und 15 eines jeden 4-wöchigen Zyklus + BSC <sup>b</sup>	BSC <sup>b</sup>
	Dosisanpassungen nicht erlaubt, Therapieunterbrechungen und –abbruch aufgrund von Toxizität möglich <sup>c</sup>	
	<b>Vorbehandlung</b> 4–6 Zyklen Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Carboplatin	
	<b>Erlaubte Begleitbehandlung</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ operative Eingriffe und lokale Bestrahlung isolierter Läsionen zu palliativen Zwecken</li> <li>▪ Prämedikation mit Antihistaminikum und Paracetamol im Interventionsarm bei den ersten 4 Infusionen erforderlich, danach im ärztlichen Ermessen</li> </ul>	
	<b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immuntherapeutika<sup>d</sup> und Immunsuppressiva, ausgenommen kurzzeitige systemische Behandlung mit Kortikosteroiden zur Behandlung von allergischen Reaktionen</li> <li>▪ systemische Krebstherapie, neoadjuvant oder adjuvant innerhalb von ≤ 12 Monaten vor Randomisierung sowie während der Studie</li> <li>▪ andere Biologika oder experimentelle Pharmazeutika außer Avelumab</li> <li>▪ zusätzlich im Interventionsarm:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bisphosphonat- oder Denosumab-Behandlung (außer sie wurde &gt; 14 Tage vor der ersten Avelumab-Dosis begonnen)</li> <li>▫ G-CSF oder GM-CSF</li> </ul> </li> </ul>	
	<p>a. Gemäß Fachinformation ist Avelumab unabhängig vom KG in einer Dosierung von 800 mg i. v. über 60 Minuten 1-mal alle 2 Wochen zu verabreichen. Laut Einschätzung der EMA sind beide Dosierungen im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar [6,8].</p> <p>b. Im Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes; umfasst Antibiotikabehandlungen, diätetische Maßnahmen, Behandlung von Stoffwechselstörungen, optimale Symptomkontrolle und Schmerzbehandlung, aber keine aktive Antitumor-Therapie.</p> <p>c. Toxizitätsbedingte Therapieunterbrechungen bis hin zum Behandlungsabbruch waren ohne relevante Abweichungen zu den Anforderungen der Fachinformation möglich [8]</p> <p>d. IL-2, IFN-<math>\alpha</math>, Antikörper gegen PD-L1, PD-L2, CD137 oder CTLA-4 (inklusive Ipilimumab) sowie andere Antikörper oder Wirkstoffe, die T-Zellen stimulieren oder Immuncheckpoint-Inhibitoren sind.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CD: cluster of differentiation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; IFN: Interferon; IL: Interleukin; KG: Körpergewicht; p. o.: per os; PD-L: programmed death ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

## Beschreibung der Studie

### *Patientenpopulation*

Bei der Studie JAVELIN Bladder 100 handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Avelumab + Best supportive Care (BSC) mit BSC. In die Studie wurden Erwachsene mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom im Tumorstadium IV eingeschlossen, die nach einer 4 bis 6 Zyklen langen platinbasierten Erstlinienchemotherapie nach den Response Evaluation Criteria in Solid

Tumours (RECIST)-Richtlinien Version 1.1 progressionsfrei waren. Die Patientinnen und Patienten mussten nach der Beendigung der Erstlinientherapie mindestens 4 und maximal 10 Wochen progressionsfrei bleiben. Weitere Voraussetzung für einen Studieneinschluss war ein Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  übertragbar sind. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn die Behandlung der Metastasen abgeschlossen war und die Metastasen stabil waren.

Die Studie umfasst 2 co-primäre Populationen: 1) Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (einschließlich infiltrierender Immunzellen; bestimmt mittels eines verifizierten immunhistochemischen Tests) und 2) alle randomisierten Patientinnen und Patienten. Insgesamt wurden weltweit 700 Patientinnen und Patienten 1:1 auf den Interventionsarm Avelumab + BSC (N = 350) und den Kontrollarm BSC (N = 350) randomisiert verteilt. Die Randomisierung wurde nach dem Grad des Ansprechens auf die platinbasierte Therapie in der Erstlinie (komplettes oder partielles Ansprechen vs. stabile Krankheit) und nach der Lokalisation der Metastasen (viszeral vs. nicht viszeral) stratifiziert. Da Avelumab unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen ist, wird für die vorliegende Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der Studie herangezogen.

### ***Interventionen***

Die Behandlung mit Avelumab entspricht ohne relevante Abweichungen den Anforderungen der Fachinformation [8]. Avelumab wird in der Studie in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen verabreicht. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation ist Avelumab in einer Dosierung von 800 mg alle 2 Wochen, unabhängig vom Körpergewicht, zu verabreichen [8]. Laut Einschätzung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sind die beiden Dosierungsschemata (abhängig bzw. unabhängig vom Körpergewicht) im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar [6]. Für den in der Nutzenbewertung untersuchten Vergleich wird davon ausgegangen, dass die Abweichung in der Dosierung von Avelumab keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte hat.

Die Patientinnen und Patienten erhalten in beiden Behandlungsarmen BSC. BSC wird patientenindividuell und gemäß lokaler Praxis verabreicht. Ausgenommen sind aktive Tumorthérapien, palliative lokale Strahlentherapie isolierter Läsionen ist hingegen erlaubt. Die Therapie im Vergleichsarm der Studie entspricht damit einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Aufgrund der Ergebnisse der primären Analyse wurde durch eine Ergänzung des Studienprotokolls am 13.02.2020 progressionsfreien Patientinnen und Patienten des Kontrollarms erlaubt, zu einer Behandlung mit Avelumab zu wechseln. Da diese Änderung nach den bisher verfügbaren Datenschnitten stattfand, bleibt sie ohne Auswirkung auf die vorliegende Nutzenbewertung.

### **Endpunkte**

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

### **Datenschnitte**

In der Studie JAVELIN Bladder 100 war eine Interimsanalyse geplant, nachdem 345 Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation verstorben waren, wenn gleichzeitig alle Patientinnen und Patienten wie geplant rekrutiert waren und in der PD-L1-positiven Population 146 Patientinnen und Patienten verstorben waren. Im Falle einer Überlegenheit des Interventionsarms gegenüber den Kontrollarm im Gesamtüberleben in einer der beiden Populationen sollte die Interimsanalyse gleichzeitig der primären Auswertung entsprechen. Der finale Datenschnitt und gleichzeitig das Ende der Studie ist geplant, wenn 425 bzw. 219 Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation bzw. in der PD-L1-positiven Population verstorben sind und gleichzeitig die zuletzt eingeschlossene Patientin oder der zuletzt eingeschlossene Patient mindestens 12 Monate ab Randomisierung beobachtet wurde. Somit ist die Studie zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Der pU legt im Dossier Auswertungen zu folgenden Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt vom 21.10.2019 (nach Angaben des pU geplante Interimsanalyse; nach Angaben des pU erfüllt der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsarmen zu diesem Zeitpunkt bereits die Kriterien, um als primäre Analyse herangezogen zu werden)
- 2. Datenschnitt vom 19.01.2020 (90-Tage-Sicherheits-Aktualisierung, nachgereicht im Rahmen der FDA-Zulassung)

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist aufgrund der längeren Beobachtung der 2. Datenschnitt relevant. Da dieser Datenschnitt von der FDA angefordert wurde, wird eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen. Der pU stützt sich in seinen Aussagen jedoch ausschließlich auf die Ergebnisse des 1. Datenschnitts. Für den 2. Datenschnitt legt er lediglich aktualisierte Daten zum Gesamtüberleben und den UEs vor. Für diese gibt er nur Gesamtraten und ohne Abzug der UEs, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen, an. Er begründet dies mit der geringfügigen Änderung der Ereigniszahlen zwischen den beiden Datenschnitten, die keine relevante Auswirkung auf die Gesamtaussage der Nutzenableitung habe.

Anhand der Ergebnisse zu den Gesamtraten der übergeordneten Endpunkte zu UEs lässt sich abschätzen, dass nur bei wenigen Patientinnen und Patienten zusätzlich Ereignisse zwischen dem 1. und dem 2. Datenschnitt aufgetreten sind, und zwar so, dass auch die Ereigniszeitanalysen der übergeordneten Endpunkte sich nicht übermäßig verändert haben (siehe Tabelle 28). Insofern werden hier auch die Auswertungen des 1. Datenschnitts zu den UE-Endpunkten als verwertbar angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Trotzdem wäre es grundsätzlich wünschenswert gewesen, dass der pU wegen der längeren Beobachtungszeit eine vollständige Analyse aller patientenrelevanten Endpunkte für den 2. Datenschnitt durchgeführt hätte.

### Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
<b>JAVELIN Bladder 100</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis Rückzug der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up, Tod oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (DRS-P und TSE [Subskalen des NFBISI-18])	bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation im Interventionsarm bzw. nach der letzten Visite im Vergleichsarm <sup>a</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation im Interventionsarm bzw. nach der letzten Visite im Vergleichsarm
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation im Interventionsarm bzw. nach der letzten Visite im Vergleichsarm <sup>a, b</sup>
a. Die letzte Visite erfolgte bei Krankheitsprogression, Rücknahme der Einverständniserklärung sowie Abbruch wegen Toxizität. b. Bei Aufnahme einer Folgetherapie wurde die Nachbeobachtung von nicht schwerwiegenden UEs beendet. BSC: Best supportive Care; DRS-P: Disease related Symptoms-Physical; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NFBISI-18: NCCN / FACT Bladder Symptom Index-18; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TSE: Treatment Side Effects; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Endpunkte zur Morbidität und Nebenwirkungen wurden nur bis zu 90 Tage nach Beenden der Behandlung beobachtet, womit die Beobachtungszeiten systematisch verkürzt sind. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben

der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### **Charakterisierung der Studienpopulation**

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Avelumab + BSC N = 350	BSC N = 350
<b>JAVELIN Bladder 100</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	67 (10)	68 (9)
Geschlecht [w / m], %	24 / 76	21 / 79
Region, n (%)		
Europa	214 (61)	203 (58)
Nordamerika	12 (3)	22 (6)
Asien	73 (21)	74 (21)
Australasien	34 (10)	37 (11)
restliche Welt	17 (5)	14 (4)
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	232 (66)	238 (68)
asiatisch	75 (21)	81 (23)
andere	43 (12)	31 (9)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate]		
Median [Min; Max]	11,5 [2,4; 178,2]	12,8 [3,3; 448,0]
MW (SD)	23,9 (29,0)	27,4 (45,0)
ECOG-PS zu Baseline, n (%)		
0	213 (61)	211 (60)
1	136 (39)	136 (39)
2	1 (0)	0 (0)
3	0 (0)	3 (1)
Raucherstatus zu Baseline, n (%)		
niemals	107 (31)	112 (32)
aktuell	65 (19)	54 (15)
früher	178 (51)	180 (51)
keine Angabe	0 (0)	4 (1)
Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Initiation der Induktionschemotherapie <sup>a</sup> , n (%)		
viszeral	191 (55)	191 (55)
nicht viszeral	159 (45)	159 (45)
Leberläsionen zu Baseline, n (%)		
ja	43 (12)	44 (13)
nein	307 (88)	306 (87)
Lungenläsionen zu Baseline, n (%)		
ja	83 (24)	83 (24)
nein	267 (76)	267 (76)
PD-L1-Status zu Baseline, n (%)		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Avelumab + BSC N = 350	BSC N = 350
positiv	189 (54)	169 (48)
negativ	139 (40)	131 (37)
unbekannt	22 (6)	50 (14)
Induktionstherapie in der Erstlinie, n (%)		
Gemcitabin + Carboplatin	147 (42)	122 (35)
Gemcitabin + Cisplatin	183 (52)	206 (59)
Gemcitabin + Carboplatin / Cisplatin <sup>b</sup>	20 (6)	20 (6)
fehlende Angabe	0 (0)	2 (1)
Bestes Ansprechen auf Induktionstherapie in der Erstlinie <sup>a</sup> , n (%)		
komplettes oder partielles Ansprechen	253 (72)	252 (72)
stabile Krankheit	97 (28)	98 (28)
Therapieabbruch, n (%)	259 (75)	319 (93)
Studienabbruch <sup>c</sup> , n (%)	167 (48)	210 (60)
a. gemäß Angaben im IRT System zur Randomisierung b. Diese Patientinnen und Patienten wechselten zwischen den platinhaltigen Regimes während ihrer Erstlinienchemotherapie. c. Darunter wurden im Avelumab + BSC-Arm 144 und im BSC-Arm 177 Todesfälle gezählt. BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IRT: Interactive Response Technology; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind in der Studie JAVELIN Bladder 100 zwischen den beiden Armen hinreichend vergleichbar. Das durchschnittliche Alter lag bei 67 und 68 Jahren, und 76 % bzw. 79 % waren männlich. In beiden Armen hatten je 55 % der Patientinnen und Patienten viszerale Metastasen. Die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit nicht viszeralen Metastasen umfasste auch diejenigen mit einem lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinom. Jedoch ist die Zahl dieser Patientinnen und Patienten in der Studie und deren Verteilung auf die einzelnen Arme aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen nicht ersichtlich.

Knapp die Hälfte der Patientinnen und Patienten hatte eine carboplatinbasierte Chemotherapie in der Erstlinie erhalten: 42 % im Interventionsarm und 35 % im Vergleichsarm, je 6 % in beiden Armen hatten sowohl Cisplatin als auch Carboplatin in ihrer Erstlinientherapie erhalten. Je 72 % der Patientinnen und Patienten in beiden Armen hatten auf die platinbasierte Erstlinientherapie komplett oder partiell angesprochen.

Abweichend von den Einschlusskriterien wurden insgesamt 4 Patientinnen und Patienten mit einem ECOG > 1 in die Studie eingeschlossen (im Interventionsarm 1 Person mit ECOG-PS 2, im Kontrollarm 3 Personen mit ECOG-PS 3). Dieser Einschluss war jedoch nicht vorgesehen und nicht systematisch, sodass unklar bleibt, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  übertragen werden können.

### Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten sowie die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC

Studie	Avelumab + BSC	BSC
Dauer Studienphase	N = 350	N = 350
Endpunktkategorie		
<b>JAVELIN Bladder 100</b>		
Behandlungsdauer [Monate] <sup>a</sup>		
Median [Min; Max]	5,7 [0,5; 36,8]	3,0 [0; 35,8]
Mittelwert (SD)	8,9 (7,8)	5,3 (5,7)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	13,2 [0,1; 37,4]	10,8 [0,1; 36,4]
Mittelwert (SD)	14,5 (8,3)	12,6 (8,2)
Morbidity		
Symptomatik (DRS-P, TSE)		
Median [Min; Max]	6,3 [0; 36,0]	3,2 [0; 34,9]
Mittelwert (SD)	8,8 (7,5)	5,3 (5,7)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	6,4 [0; 36,0]	3,1 [0; 34,9]
Mittelwert (SD)	8,9 (7,6)	5,2 (5,6)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben <sup>b</sup>	
Nebenwirkungen <sup>a</sup>		
Median [Min; Max]	7,9 [0,6; 36,4]	5,7 [0,1; 35,8]
Mittelwert (SD)	10,5 (7,1)	7,6 (5,3)
a. Angaben basierend auf der Safety-Population: N = 344 (Intervention) vs. N = 345 (Vergleich)		
b. Endpunkt nicht erhoben; der pU ordnet das Instrument NFBISI-18 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.4.1)		
BSC: Best supportive Care; DRS-P: Disease related Symptoms-Physical; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NFBISI-18: NCCN / FACT Bladder Symptom Index-18; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung, TSE: Treatment Side Effects; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm der Studie JAVELIN Bladder 100 ist fast doppelt so lang wie im Vergleichsarm (5,7 vs. 3,0 Monate). Zwar wurden die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität über das Ende der Behandlung hinaus erhoben, jedoch nur bis maximal 90 Tage nach Ende der Behandlung. Daher spiegelt sich dieser Unterschied auch in den Beobachtungsdauern für die patientenberichteten Endpunkte wider. Die Unterschiede zwischen den medianen Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben (13,2 vs. 10,8 Monate) und die Nebenwirkungen (7,9 vs. 5,7 Monate) fallen hingegen geringer aus. Zu den Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial siehe Abschnitt 2.4.2.

### **Folgetherapien**

In der Studie JAVELIN Bladder 100 gab es keine Einschränkungen hinsichtlich möglicher Folgetherapien.

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich:  
Avelumab + BSC vs. BSC (JAVELIN Bladder 100)

Studie Therapie Art bzw. Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Avelumab + BSC N = 350	BSC N = 350
<b>JAVELIN Bladder 100</b>		
Gesamt	167 (47,7)	228 (65,1)
Strahlentherapie	52 (14,9)	57 (16,3)
kurativ	2 (0,6)	3 (0,9)
palliativ	50 (14,3)	54 (15,4)
Operation	13 (3,7)	14 (4,0)
medikamentöse Therapie	148 (42,3)	216 (61,7)
Gemcitabin / Gemcitabinhydrochlorid	61 (17,4)	52 (14,9)
Paclitaxel	48 (13,7)	41 (11,7)
Carboplatin	46 (13,1)	36 (10,3)
Vinflunin / Vinfluninditartrat	37 (10,6)	17 (4,9)
Cisplatin	29 (8,3)	21 (6,0)
Docetaxel	5 (1,4)	10 (2,9)
Pembrolizumab <sup>a</sup>	19 (5,4)	71 (20,3)
Atezolizumab <sup>a</sup>	3 (0,9)	49 (14,0)
Nivolumab <sup>a</sup>	0 (0)	18 (5,1)
Durvalumab <sup>a</sup>	0 (0)	16 (4,6)
Andere <sup>b</sup>	30 (8,6)	39 (11,1)
a. Immuncheckpoint-Inhibitoren b. Alle restlichen Folgetherapien, die in beiden Studienarmen bei weniger als zehn Patientinnen und Patienten eingesetzt wurden, inklusive FGFR-Inhibitortherapie, die bei 9 (2,6 %) bzw. 8 (2,3 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. im Vergleichsarm eingesetzt wurden. BSC: Best supportive Care; FGFR: fibroblast growth factor receptor; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Folgetherapie war im Avelumab + BSC-Arm niedriger als im BSC-Arm (47,7 % vs. 65,1 %). In beiden Behandlungsarmen war der Großteil der antineoplastischen Folgebehandlungen medikamentöser Natur (42,3 % aller Patientinnen und Patienten im Avelumab + BSC-Arm und 61,7 % aller Patientinnen und Patienten im BSC-Arm). Der Anteil an Therapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (z. B. Pembrolizumab, Atezolizumab) war im BSC-Arm höher als im Interventionsarm. Die weiteren medikamentösen Folgetherapien weisen keine deutlich ungleichmäßige Verteilung auf die beiden Arme auf. Neben medikamentösen Folgetherapien erhielten jeweils etwa 15 % der Patientinnen und Patienten eine Strahlentherapie. Der Großteil dieser Strahlentherapie war palliativer Art. In beiden Armen wurden jeweils etwa 4 % der Patientinnen und Patienten im Rahmen einer Folgetherapie operiert.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienbene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienbene) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
JAVELIN Bladder 100	ja	Ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie JAVELIN Bladder 100 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU erachtet die Ergebnisse der Studie JAVELIN Bladder 100 als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Diesen leitet er zum einen aus Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) zu Patientinnen und Patienten mit Blasenkarzinom und zum anderen aus einer retrospektiven Studie in Deutschland ab, die Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom in verschiedenen Harnorganen im Stadium IV und einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie umfasst [9,10]. Dem pU nach liegt das mediane Alter der Population der Studie JAVELIN Bladder 100 mit 68 Jahren innerhalb der Spanne dieser beiden Datenquellen (75 Jahre bzw. 66 Jahre). Der Anteil der in die Studie eingeschlossenen Männer sei mit 77 % vergleichbar mit der Geschlechterverteilung beim Blasenkarzinom in Deutschland. Darüber hinaus seien 67 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer weiß sowie zu 60 % aus Europa, was die Relevanz der Ergebnisse für die Versorgung in Deutschland stütze.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, gemessen anhand des National Comprehensive Cancer Network / Functional Assessment of Cancer Therapy (NCCN / FACT) Bladder Symptom Index-18 (NFBISI-18) – Disease related Symptoms-Physical (DRS-P)
  - Symptomatik, gemessen anhand des NFBISI-18 – Treatment Side Effects (TSE)
  - Gesundheitszustand, gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - infusionsbedingte Reaktionen
  - immunvermittelte UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Symptomatik (DRS-P Subskala des NFBISI-18)	Symptomatik (TSE Subskala des NFBISI-18) <sup>a</sup>	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UE <sup>s</sup> <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Weitere spezifische UE <sup>s</sup> <sup>b,c</sup>	
JAVELIN Bladder 100	ja	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>	ja	ja	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	

a. ohne entsprechende Interaktionstests für Effektmodifikatoren  
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .  
c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA-Version 22.1): Hypothyreose (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs), Arthralgie (PT, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs), Amylase erhöht (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UEs).  
d. Endpunkt nicht erhoben; der pU ordnet das Instrument NFBISI-18 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe nachfolgender Text)  
e. keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe nachfolgender Text)

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DRS-P: Disease related Symptoms-Physical; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NFBISI-18: NCCN / FACT Bladder Symptom Index-18; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSE: Treatment Side Effects; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

### Anmerkung zur Erfassung der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU Ergebnisse des NFBISI-18 vor. Dabei stellt er neben dem NFBISI-18 Gesamtscore und der Subskala DRS-P auch die Subskalen TSE, Disease related Symptoms-Emotional (DRS-E) und Function / Well-Being (FWB) ergänzend dar, zieht diese aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Außerdem wertet er, unter dem Gesichtspunkt der patientenberichteten Verträglichkeit, das Item „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ der Subskala TSE unter dem Endpunkt Morbidität aus. Abweichend vom pU wird der NFBISI-18 nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Der NFBISI-18 gehört zum FACT-Fragebogensystem und fragt die Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Blasenkarzinom ab [11]. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 18 Items für Männer (16 Items aus dem FACT-BI(adder) und 2 zusätzliche Items) 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 Items werden durch die Patientinnen und Patienten auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (not at all) bis 4 (very much) bewertet. Gemäß Scoring Guidelines ist die Bildung eines Gesamtscores sowie die Bildung von Scores für die einzelnen Subskalen vorgesehen. Höhere Werte bedeuten für die Scores jeweils eine geringere Symptomatik.

Die Augenscheinvalidität für die Erhebung der Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Blasenkarzinom ist gegeben. Allerdings können nur die Subskalen DRS-P und TSE eindeutig der Symptomatik zugeordnet werden. Die weiteren 4 Items der Subskalen DRS-E und FWB sind weder geeignet das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vollständig abzubilden, noch können sie spezifisch der Symptomatik zugeordnet werden. Die Entwickler des NFBISI-18 haben diesen ebenfalls nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet [12]. Gemäß Scoring Guideline ist eine separate Auswertung einzelner Items nicht vorgesehen [11]. Daher werden die Subskalen DRS-E und FWB sowie Einzelauswertungen zum Item „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ nicht dargestellt.

Da in der JAVELIN Bladder 100-Studie keine weiteren Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet wurden, liegen für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten zu dieser Endpunktkategorie vor.

### **Anmerkungen zu Nebenwirkungen**

#### ***Abbruch wegen UEs***

In der Studie JAVELIN Bladder 100 wurden die zu einem Therapieabbruch führenden UEs nur im Interventionsarm erfasst. Der pU begründet dies damit, dass BSC nicht abgebrochen werden kann. Da jedoch sowohl dem Statistischen Analyseplan nach die Abbrüche wegen UEs explizit auch im BSC-Arm berichtet werden sollten, als auch in Modul 4 A im Diagramm zum Patientenfluss 2 UEs als Grund für einen Therapieabbruch im BSC-Arm aufgeführt werden, ist die Argumentation des pU nicht gänzlich nachvollziehbar. Somit erlaubt die Datenlage nicht, den Endpunkt Abbruch wegen UEs im Rahmen dieser Bewertung vergleichend zu bewerten. Die vom pU gelieferten Daten zu diesem Endpunkt werden daher nur ergänzend in Tabelle 27 in Anhang B aufgeführt.

#### ***Immunvermittelte UEs***

In der Studie JAVELIN Bladder 100 wurden mögliche immunvermittelte UEs zunächst anhand einer a priori definierten Liste von PTs ermittelt, welche der pU in Modul 4 A in Anhang 4-G darstellt. Jedoch unterlag die Erfassung immunvermittelter UEs aus dieser Liste einer

sukzessiven kausalen Verknüpfung. So erforderte das UE eine Behandlung mit Kortikosteroiden, anderen Immunsuppressiva oder einer Hormontherapie. Als Nächstes durfte keine klare alternative Erklärung für das UE außer der immunvermittelten Ätiologie vorliegen und / oder es musste ein histopathologischer Befund oder ein Biopsiebefund vorliegen, die mit einem immunvermittelten Mechanismus vereinbar war. Diese Operationalisierung der kausalen und dabei stufenweise ausschließenden Verknüpfung ist nicht hinreichend messsicher, da sie nicht gewährleistet, dass alle immunvermittelten Ereignisse erfasst werden. Die Daten zu immunvermittelten UEs sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

In der Studie JAVELIN Bladder 100 wurden infusionsbedingte Reaktionen anhand einer a priori definierten Auswahl von PTs ermittelt, welche der pU in Modul 4 A in Anhang 4-G darstellt. Infusionsbedingte Reaktionen wurden jedoch nur im Avelumab + BSC-Arm erfasst. Der pU gibt an, dass im Vergleichsarm keine infusionsbedingten Reaktionen zu erwarten wären, da gängige BSC-Maßnahmen nicht als Infusionen verabreicht würden und eine Placeboinfusion aufgrund des offenen Studiendesigns nicht möglich wäre. Es ist demnach keine Aussage zu einem Vergleich zwischen den Studienarmen möglich. Zudem wird in dieser Situation davon ausgegangen, dass jedes im Interventionsarm aufgetretene Ereignis auf den Wirkstoff zurückzuführen ist, wobei der Unterschied zwischen den Studienarmen bei Vergleich zu einer Placeboinfusion vermutlich geringer wäre. Daher liegen aufgrund des offenen Studiendesigns für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten für die Nutzenbewertung vor.

### ***UEs, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen***

In der Studie JAVELIN Bladder 100 sollte eine über bildgebende Verfahren festgestellte Progression der Grunderkrankung nicht als UE dokumentiert werden. Symptome einer Krankheitsprogression sollten dagegen als UE erfasst werden, als SUE nur bei tödlichem Verlauf. Als supportive Analyse nimmt der pU für die Gesamtraten zu den übergeordneten UE-Endpunkten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) daher eine Auswertung unter Ausschluss von Ereignissen, die auf der Progression der Grunderkrankung beruhen, vor. Zu diesem Zweck schließt der pU post hoc folgende PTs aus dem MedDRA aus der Auswertung aus: Blasenkrebs, Blasenübergangszellkarzinom, Krebschmerzen, Progression einer Erkrankung, Progression eines malignen Neoplasmas, Hirnhautmetastasen, Blasenkarzinom mit Metastasen, Progression einer Neubildung, Übergangszellkarzinom, Tumor-bedingtes Fieber, Tumorblutung, Tumorschmerzen. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen des pU unter Ausschluss von Ereignissen, die auf der Progression der Grunderkrankung beruhen, herangezogen.

## **2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (DRS-P Subskala des NFBISI-18)	Symptomatik (TSE Subskala des NFBISI-18)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Weitere spezifische UEs <sup>a, b</sup>
JAVELIN Bladder 100	N	N	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>	– <sup>d</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	H <sup>c</sup>

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.  
 b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA Version 22.1): Hypothyreose (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs), Arthralgie (PT, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), (Lipase erhöht (PT, schwere UEs), (Amylase erhöht (PT, schwere UEs), (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) und Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UEs).  
 c. systematisch verkürzte Beobachtungszeit durch vollständiges Fehlen von Patientinnen und Patienten in der Auswertung und weiteren Ausfall von Beobachtungen über den Studienverlauf, der sich zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet und auf potenziell informativen Gründen beruht. Für patientenberichtete Endpunkte und die nicht schweren und nicht schwerwiegenden der spezifischen UE-Endpunkte fällt die fehlende Verblindung ins Gewicht.  
 d. Endpunkt nicht erhoben; der pU ordnet das Instrument NFBISI-18 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.4.1)  
 e. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DRS-P: Disease related Symptoms-Physical; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NFBISI-18: NCCN / FACT Bladder Symptom Index-18; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSE: Treatment Side Effects; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die patientenberichteten Endpunkte der Symptomatik, gemessen anhand der Subskalen DRS-P und TSE des NFBISI-18-Fragebogens, sowie des Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Der Grund hierfür ist die verkürzte Beobachtungszeit durch vollständiges Nichtberücksichtigen von Patientinnen

und Patienten in der Auswertung und den weiteren Ausfall von Beobachtungen über den Studienverlauf. Insgesamt unterscheidet sich der Ausfall über den Studienverlauf hinweg deutlich zwischen den Behandlungsarmen und beruht unter anderem maßgeblich auf potenziell informativen Gründen. Weiterhin erhöht die fehlende Verblindung das Verzerrungspotenzial dieser subjektiven Endpunkte. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte als niedrig ansieht.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs sowie für weitere spezifische UEs wird wegen unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Bei den Ergebnissen der nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs trägt zudem die fehlende Verblindung zu einem hohen Verzerrungspotenzial bei. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der trotz fehlender Verblindung die Anwendung objektiver und standardisierter Kriterien bei der Erfassung der UEs sowie der Klassifizierung nach CTCAE-Kriterien als ausreichend für den Erhalt eines geringen Verzerrungspotenzials erachtet.

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, infusionsbedingte UEs und immunvermittelte UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Endpunkte zur Ableitung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben (siehe Abschnitt 2.4.1).

### **2.4.3 Ergebnisse**

Tabelle 15 und Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Avelumab + BSC mit BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinienerhaltungstherapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den herangezogenen Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt. Tabellen mit den häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und dem Abbruch wegen UEs finden sich in Anhang B.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Avelumab + BSC		BSC		Avelumab + BSC vs. BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>JAVELIN Bladder 100</b>					
<b>Mortalität</b>					
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
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
<b>Nebenwirkungen, 1. Datenschnitt (21.10.2019)</b>					
UEs (ergänzend dargestellt) <sup>b</sup>	344	0,5 [0,4; 0,5] 338 (98,3)	345	1,3 [1,0; 1,7] 272 (78,8)	–
SUEs <sup>b</sup>	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 UEs <sup>b, c</sup>	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
Abbruch wegen UEs			keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>		
spezifische UEs <sup>c</sup>			keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>		
immunvermittelte UEs			keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>		
infusionsbedingte Reaktionen			keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>		
Hypothyreose (PT, UEs)	344	n. e. 40 (11,6)	345	n. e. 2 (0,6)	19,37 [4,68; 80,21]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) <sup>e</sup>	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, UEs)	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, UEs)	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, UEs)	344	20,2 [14,8; n. b.] 101 (29,4)	345	n. e. 36 (10,4)	2,53 [1,72; 3,70]; < 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Avelumab + BSC		BSC		Avelumab + BSC vs. BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) <sup>f</sup>	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 UEs)	344	n. e. 14 (4,1)	345	n. e. 1 (0,3)	12,83 [1,68; 97,85]; 0,002
Amylase erhöht (PT, schwere UEs)	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 UEs)	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 UEs)	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. Effekt und KI: stratifizierte Cox-Regression; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test  
b. unter Ausschluss von Ereignissen der Progression der Grunderkrankung  
c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .  
d. siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung  
e. überwiegend die PTs „Diarrhoe“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ (siehe Tabelle 24)  
f. überwiegend die PTs „Pruritus“ und „Ausschlag“ (siehe Tabelle 24)

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Avelumab + BSC			BSC			Avelumab + BSC vs. BSC
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Erhebungs- zeitraum MW <sup>b</sup> [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Erhebungs- zeitraum MW <sup>b</sup> [95 %-KI]	MD <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>JAVELIN Bladder 100</b>							
<b>Morbidity, 1. Datenschnitt (21.10.2019)</b>							
Symptomatik (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
Symptomatik (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
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				Endpunkt nicht erhoben <sup>e</sup>			
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn basieren auf 332 und 329 Patientinnen und Patienten beim Gesundheitszustand und auf 335 und 325 Patientinnen und Patienten bei der Symptomatik.</p> <p>b. Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn während des Erhebungszeitraums. Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustandes.</p> <p>c. Mittels MMRM geschätzte adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen während des Erhebungszeitraums.</p> <p>d. p-Wert: Wald-Test</p> <p>e. Der pU ordnet das Instrument NFBISI-18 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.4.1).</p> <p>BSC: Best supportive Care; DRS-P: Disease related Symptoms-Physical; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NFBISI-18: NCCN / FACT Bladder Symptom Index-18; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TSE: Treatment Side Effects; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für die restlichen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Diese Aussagen beziehen sich allesamt auf den 1. Datenschnitt. Aus den zur Verfügung stehenden Daten zum 90-Tage-Sicherheits-Aktualisierung sind keine Änderungen bezüglich der maximal ableitbaren Aussagesicherheit zu erwarten.

### **Mortalität**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im 1. Datenschnitt (21.10.2019) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + BSC. Die Daten des 2. Datenschnitts vom 19.01.2020 bestätigen dieses Ergebnis. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

### **Morbidität**

Der pU leitet endpunktübergreifend für die von ihm eingeschlossenen Endpunkte zur Morbidität einen Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit Hinweis ab. Daher wird bei diesen Endpunkten auf die Beschreibung der endpunktspezifischen Einschätzung des pU verzichtet.

### ***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)***

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie JAVELIN Bladder 100 über die EQ-5D VAS erhoben [13]. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientinnen und Patienten die Frage zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand beantworten. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand 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 (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1). Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser zur Ableitung eines Zusatznutzens bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität den NFBISI-18-Fragebogen heranzieht. Jedoch leitet auch der pU keinen Zusatznutzen zu diesem Endpunkt ab.

### **Nebenwirkungen**

Der pU trifft keine Aussage zu einem höheren oder geringeren Schaden für einzelne Endpunkte. Vielmehr sieht er endpunktübergreifend für den übergeordneten Endpunkt Nebenwirkungen keinen Zusatznutzen belegt. Daher wird bei diesen Endpunkten auf die Beschreibung der endpunktspezifischen Einschätzung des pU verzichtet.

### ***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  $\geq 3$ ) 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 (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1). 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen statistisch signifikanten Vorteil für Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC ableitet. Dafür stuft er zum einen den Abbruchanteil von 14 % im Avelumab + BSC-Arm als niedrig ein. Zum anderen zieht er das Item „Die Nebenwirkungen machen mir zu schaffen“ aus der Subskala TSE des NFBISI-18 Fragebogens heran, das zugunsten von Avelumab + BSC ausfällt.

### ***Spezifische UEs***

#### ***Immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen***

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs und infusionsbedingte Reaktionen liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1). 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  $\geq 3$ ]), Amylase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])*

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 (siehe Abschnitt 2.4.4). Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter  $\geq 65$  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  $\geq 3$ ])*

Für den Endpunkt Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) 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. Allerdings geht aus den Angaben des pU im Modul 4 des Dossiers nicht hervor, welche PTs in diesen Endpunkt eingegangen sind. Es ist daher unklar, inwieweit Ereignisse einer Progression der Grunderkrankung diesen Effekt bedingen.

#### **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt der Induktion der Erstlinienchemotherapie (viszeral vs. nicht viszeral)
- PD-L1 Status zu Studienbeginn (positiv vs. negativ)

Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenmerkmale waren in der Studie JAVELIN Bladder 100 nur für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie für die nicht patientenrelevanten Endpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens a priori definiert. Für den Endpunkt Symptomatik – erfasst durch die TSE-Subskala des NFBISI-18-Fragebogens – liegen keine Subgruppenanalysen vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen. Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass er den Interaktions-p-Wert nicht darstellt, wenn „weniger als zehn Ereignisse in den Subgruppen aufgetreten sind“. Da für die 3 Situationen, in denen der pU die Interaktions-p-Werte nicht darstellt, auch die jeweiligen Ereigniszahlen in den einzelnen Subgruppen in Modul 4A nicht angegeben sind, kann letztlich nicht geprüft werden, ob das Vorgehen des pU der IQWiG-Methodik entspricht [14].

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Vergleich von Avelumab + BSC mit BSC.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC

Studie	Avelumab + BSC		BSC		Avelumab + BSC vs. BSC	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>JAVELIN Bladder 100</b>						
<b>Arthralgie (PT, UEs), 1. Datenschnitt (21.10.2019)</b>						
Alter						
< 65 Jahre	129	n. e. 17 (13,2)	106	20,6 [18,8; n. b.] 10 (9,4)	1,23 [0,56; 2,72]	0,601
≥ 65 Jahre	215	n. e. 40 (18,6)	239	n. e. 10 (4,2)	4,01 [2,00; 8,04]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,024 <sup>b</sup>
a. Effekt und KI: Cox-Regression; p-Wert: Log-Rank-Test						
b. p-Wert: Wald-Test zum Interaktionsterm aus einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit den Kovariaten Behandlung, Subgruppenmerkmal sowie deren Interaktion Behandlung*Subgruppenmerkmal						
BSC: Best supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

## Nebenwirkungen

### Spezifische UEs

#### Arthralgie (PT, UEs)

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergibt sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt Arthralgie (PT, UEs) durch das Merkmal Alter.

Es zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit einem Alter  $\geq 65$  Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einem Alter  $\geq 65$  Jahren ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Für Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies weicht vom Vorgehen des pU insoweit ab, als dass er Subgruppenanalysen zwar darstellt, diese aber nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen**

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

#### ***Spezifische UEs***

Bei den spezifischen UEs Hypothyreose (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs), Arthralgie (PT, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) war die Mehrheit der aufgetretenen Ereignisse jeweils nicht schwerwiegend / nicht schwer, daher werden diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Der pU legt keine Einschätzung hinsichtlich des Schweregrads dieser Endpunkte vor.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Avelumab + BSC vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Avelumab + BSC vs. BSC Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben <b>1. Datenschnitt (21.10.2019)</b>	Median: 21,4 vs. 14,3 HR: 0,69 [0,56; 0,86]; p = 0,001	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>0</sub> < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>90-Tage-Sicherheits-Aktualisierung (19.01.2020)</b>	Median: 22,1 vs. 14,6 HR: 0,70 [0,56; 0,86] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (DRS-P)	mittlerer Wert im Studienverlauf: -2,42 vs. -2,89 MD: 0,46 [-0,47; 1,40]; p = 0,329	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (TSE)	mittlerer Wert im Studienverlauf: -0,79 vs. -0,90 MD: 0,11 [-0,42; 0,63]; p = 0,688	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	mittlerer Wert im Studienverlauf: -5,21 vs. -7,60 MD: 2,39 [-0,81; 5,58]; p = 0,143	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Endpunkt nicht erhoben <sup>c</sup>		
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	Median: 28,3 vs. n. e. HR: 1,32 [0,98; 1,76]; p = 0,066	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs	Median: 8,8 vs. 18,8 HR: 1,80 [1,41; 2,30]; HR: 0,56 [0,43; 0,71] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % Höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Avelumab + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Avelumab + BSC vs. BSC Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Immunvermittelte UEs	keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Hypothyreose (UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 19,37 [4,68; 80,21]; HR: 0,05 [0,01; 0,21] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	Median: 8,2 vs. 24,9 HR: 1,80 [1,41; 2,30]; HR: 0,56 [0,43; 0,71] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs)	Median: 7,4 vs. 19,1 HR: 1,80 [1,41; 2,28]; HR: 0,56 [0,44; 0,71] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Arthralgie (PT) Alter		
< 65 Jahre	Median: n. e. vs. 20,6 HR: 1,23 [0,56; 2,72]; p = 0,601	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 65 Jahre	Median: n. e. vs. n. e. HR: 4,01 [2,00; 8,04]; HR: 0,25 [0,12; 0,50] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)	Median: 20,2 vs. n. e. HR: 2,53 [1,72; 3,70]; HR: 0,40 [0,27; 0,58] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	Median: 15,1 vs. n. e. HR: 5,94 [3,96; 8,91]; HR: 0,17 [0,11; 0,25] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Avelumab + BSC vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Avelumab + BSC vs. BSC Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Lipase erhöht (schweres UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 12,83 [1,68; 97,85]; HR: 0,08 [0,01; 0,60] <sup>d</sup> p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Amylase erhöht (schweres UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 5,28 [1,17; 23,73]; HR: 0,19 [0,04; 0,85] <sup>d</sup> p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schweres UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,24 [1,11; 4,50]; HR: 0,45 [0,22; 0,90] <sup>d</sup> p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (schweres UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,40 [0,18; 0,91]; p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt  b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)  c. Endpunkt nicht erhoben; der pU ordnet das Instrument NFBISI-18 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.4.1)  d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens  e. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DRS-P: Disease related Symptoms-Physical; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; n. e.: nicht erreicht; NFBISI-18: NCCN / FACT Bladder Symptom Index-18; PT: bevorzugter Begriff; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSE: Treatment Side Effects; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Avelumab im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ■ Gesamtüberleben Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Hypothyreose, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Arthralgie □ Alter (≥ 65 Jahre) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (schwere UEs) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ schwere UEs Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich darunter □ Lipase erhöht, Amylase erhöht jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich □ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
Für gesundheitsbezogene Lebensqualität, immunvermittelte Reaktionen, infusionsbedingte Reaktionen sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor.	
UE: unerwünschtes Ereignis	

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 spezifizierete 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 dieser positive Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Progression 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 + BSC gegenüber BSC ableiten.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Avelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>
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 $\geq 2$ oder aktiven Hirnmetastasen übertragen werden können. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der in der Gesamtschau für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das Urothelkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

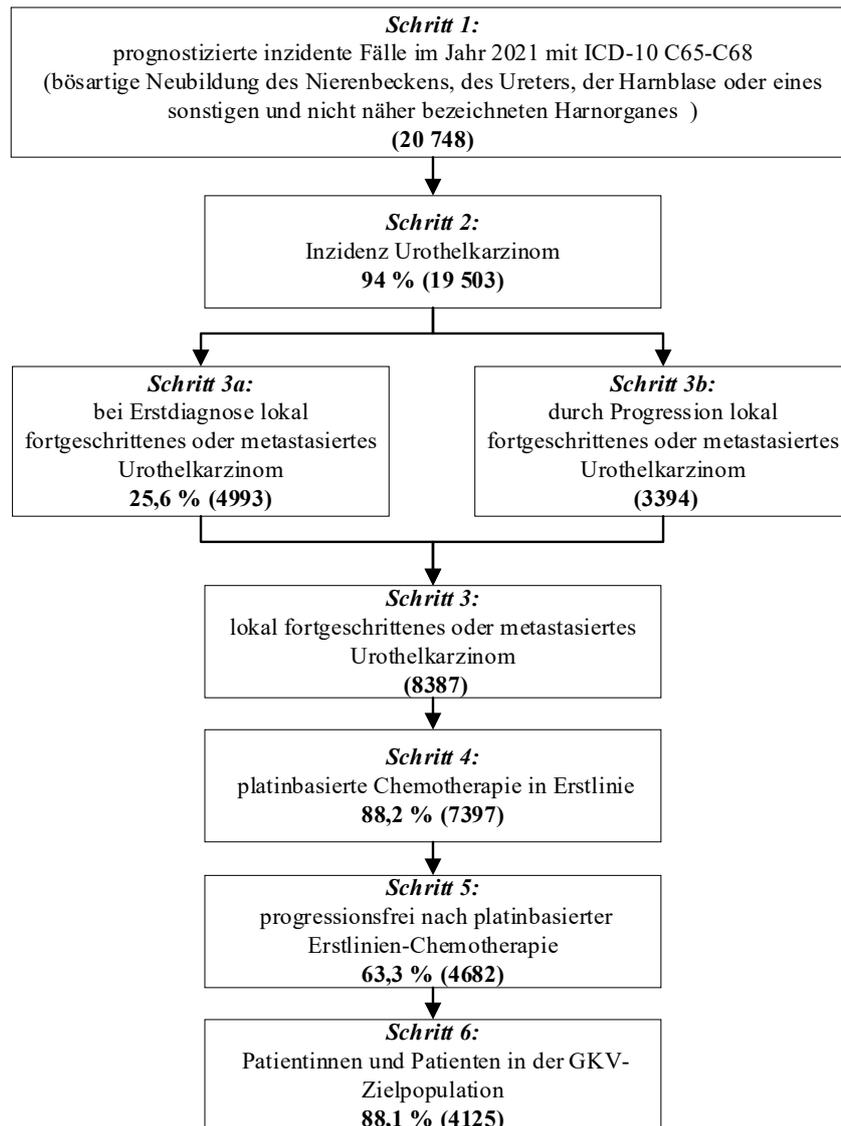
Die Zielpopulation charakterisiert der pU gemäß der Fachinformation [8]. Demnach ist Avelumab gemäß dem neuen Anwendungsgebiet zugelassen in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert den therapeutischen Bedarf an wirksamen Erstlinien-Erhaltungstherapien bei Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom, die das Voranschreiten der Erkrankung so lange wie möglich verhindern, um die Überlebenszeit zu verlängern und die Notwendigkeit einer Zweitlinientherapie hinauszuzögern.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU leitet den Umfang der Zielpopulation in mehreren Schritten her, die in Abbildung 1 dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

### **Schritt 1) prognostizierte inzidente Fälle im Jahr 2021 mit ICD-10 C65 bis C68**

Der pU prognostiziert die inzidenten Fälle mit einer bösartigen Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgans für das Jahr 2021. Dazu legt er zunächst die geschlechtsspezifischen, rohen Inzidenzraten mit den International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10 Codes C65 bis C68 der Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) für die Jahre 1999 bis 2016 zugrunde (Datenstand:17.12.2019) [15].

Mithilfe dieser Daten errechnet der pU für Frauen eine mittlere Inzidenzrate in Höhe von 12,9 pro 100 000 Personen und nimmt eine konstante Rate bis 2021 an. Für Männer extrapoliert der

pU mittels linearer Regression eine geschätzte Inzidenzrate in Höhe von 37,1 pro 100 000 Personen für das Jahr 2021.

Anschließend überträgt er die geschlechtsspezifischen Inzidenzraten auf die Anzahl der Frauen und Männer der Bevölkerung in Deutschland gemäß den Ergebnissen der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung Deutschlands für das Jahr 2021 (Variante 1 G2-L2-W1) [16].

Somit schätzt der pU eine Inzidenz in Höhe von 20 748 (Frauen: 5452 und Männer: 15 296) mit ICD-10 C65-C68 für das Jahr 2021.

### **Schritt 2) inzidente Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom**

Der Bericht „Krebs in Hessen 2020“ weist einen Anteil von 90,7 % für das Urothelkarzinom innerhalb der Fälle mit Harnblasenkarzinom (ICD C67) aus [17]. Laut pU ist dem fränkischen Krebsregister ein Anteilswert von 97,3 % für das Urothelkarzinom zu entnehmen [18].

Durch Übertragung des Mittelwerts in Höhe von 94 % auf die Anzahl der inzidenten Patientengruppe aus Schritt 1 ergeben sich 19 503 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom.

### **Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom**

Laut seinen Ausführungen operationalisiert der pU die Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom als Patientinnen und Patienten mit einem Urothelkarzinom im Stadium IV nach Union for International Cancer Control (UICC). Diese ermittelt er wiederum über 2 verschiedene Populationen:

- Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung sich bei Erstdiagnose im Stadium IV befinden (Schritt 3a)
- Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstdiagnose im Stadium I bis III progrediert (Schritt 3b)

#### ***Schritt 3a) Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom bei Erstdiagnose***

Der pU zieht den Bericht „Krebs in Deutschland für 2015 / 2016“ des RKI heran [10]. Aus diesem entnimmt er für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) die geschlechtsspezifischen Angaben zur Verteilung der Krankheitsstadien nach UICC bei Erstdiagnose.

Anschließend gewichtet er diese Anteile mit den geschlechtsspezifischen Inzidenzen der Jahre 2015 und 2016, die er ebenfalls dem Bericht des RKI [10] entnimmt, sodass sich folgende Verteilung der Stadien bei Erstdiagnose ergibt: Stadium I: 32,9 %, Stadium II: 27,0 %, Stadium III: 15,0 % sowie Stadium IV: 25,6 %.

Durch Übertragung des Anteils für Stadium IV in Höhe von 25,6 % auf die Anzahl der inzidenten Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom aus Schritt 2, weisen laut pU 4993 Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom auf.

### ***Schritt 3b) Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom durch Progression***

Durch Übertragung der in Schritt 3a gewonnenen gewichteten Anteile für die Stadien I bis III auf die Anzahl der inzidenten Patientinnen und Patientinnen mit Urothelkarzinom aus Schritt 2, ermittelt der pU zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den entsprechenden Stadien bei Erstdiagnose: Stadium I: 6416, Stadium II 5266 sowie Stadium III: 2925.

Anschließend schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung innerhalb von 10 Jahren in Form eines Lokalrezidivs oder einer Metastasierung progrediert. Dazu zieht er eine Auswertung des Tumorregisters München [19] heran, die für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) folgende Angaben differenziert nach Stadien I bis III ausweist:

- die Anzahl der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose
- die Anzahl der Ereignisse eines Lokalrezidivs und einer Metastasierung, jeweils innerhalb von 10 Jahren nach Erstdiagnose.

Mithilfe dieser Angaben ermittelt der pU jeweils einen Anteilswert für einen Progress nach 10 Jahren (Lokalrezidiv oder Metastase) bezogen auf die Anzahl bei Erstdiagnose: Stadium I: 22,1 %, Stadium II: 17,3 %, Stadium III: 36,4 %.

Durch Übertragung dieser Anteilswerte auf die anfangs in diesem Schritt ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose ergeben sich laut pU in der Summe 3394 Patientinnen und Patienten mit Progression der Erkrankung zu einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom.

Durch Zusammenführung der Schritte 3a und b resultieren in der Summe 8387 Patientinnen und Patienten in Schritt 3.

### **Schritt 4) Patientinnen und Patienten mit platinbasierter Chemotherapie in Erstlinie**

Auf Basis von 2 Publikationen ermittelt der pU einen Anteil der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die in einer Erstlinientherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten [9,20].

In einer retrospektiven Analyse wurden Daten im Zeitraum 2009 bis 2016 von 435 Patientinnen und Patienten aus Deutschland mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Urothelkarzinom und einer palliativen Erstlinientherapie eingeschlossen [9]. Davon erhielten 83,9 % eine Erstlinientherapie mit Cisplatin oder Carboplatin als Kombi- oder Monotherapie.

In einer weiteren retrospektiven Analyse wurden Daten von 216 Patientinnen und Patienten aus dem Vereinigten Königreich mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom eingeschlossen, die zwischen Januar 2003 und März 2017 eine Chemotherapie erhielten [20]. Davon bekamen 92,5 % eine cisplatin- oder carboplatinbasierte Erstlinientherapie.

Der pU bildet einen Mittelwert aus den beiden Anteilswerten in Höhe von 88,2 % und überträgt diesen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3. Es resultieren 7397 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom und einer platinbasierten Erstlinientherapie.

### **Schritt 5) Patientinnen und Patienten, die nach platinbasierter Erstlinientherapie progressionsfrei sind**

Mithilfe der 2 Publikationen aus Schritt 4 [9,20] bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Progression nach einer platinbasierten Erstlinientherapie. Dazu addiert er die in den Publikationen ausgewiesenen Anteilswerte für ein komplettes oder partielles Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung nach einer Erstlinientherapie, sodass sich folgende Werte ergeben: 59 % Progressionsfreiheit nach Erstlinientherapie [9], 75 % nach cisplatinbasierter Erstlinientherapie [20], 56 % nach carboplatinbasierter Erstlinientherapie [20].

Durch Übertragung des Mittelwerts der 3 Angaben in Höhe von 63,3 % auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 resultieren 4682 Patientinnen und Patienten, die nach einer platinbasierten Erstlinientherapie progressionsfrei sind.

### **Schritt 6) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Abschließend setzt der pU einen Anteil von 88,1 % gesetzlich Versicherten basierend auf Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit [21] und des Statistischen Bundesamtes [22] an. Es ergeben sich 4125 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2021.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Herleitungsschritte des pU sind rechnerisch und methodisch nachvollziehbar. Es ergeben sich jedoch folgende kritische Punkte:

**zu Schritt 3)** Die Herleitung der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom über die Patientengruppe im Stadium IV bei Erstdiagnose (3a) zuzüglich derjenigen mit einem Progress nach Erstdiagnose im Stadium I bis III (3b) ist methodisch insgesamt mit Unsicherheit verbunden, da das für das Anwendungsgebiet relevante lokal fortgeschrittene Urothelkarzinom bei Erstdiagnose auch ein früheres Stadium als IV nach UICC aufweisen könnte.

**zu Schritt 3a)** Es ist zu beachten, dass die herangezogene Quelle mit den Angaben zur Stadienverteilung [10] gleichzeitig einen hohen Anteil an DCO-Fällen (Fälle, die nur über Todesbescheinigungen identifiziert wurden) oder Fälle mit unbekanntem Stadium ausweist

(> 50 %). Diese Fälle wurden bei der zugrunde gelegten Verteilung ausgeschlossen. Die Übertragbarkeit der Anteile der Stadien auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 ist mit Unsicherheit behaftet:

Im Vergleich zu früheren Verfahren [23,24] ergibt sich nun ein ungefähr doppelt so hoher Anteilswert für das Stadium IV bei Erstdiagnose. Dies ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass beim jetzigen Vorgehen implizit davon ausgegangen wird, dass der Anteil für das Stadium IV (25,6 %), der ausschließlich über die Fälle mit bekanntem Stadium ermittelt wird, ebenfalls bei den Fällen mit unbekanntem Stadium auftritt. Durch die Angabe einer Spanne für das relevante Stadium mithilfe von Auswertungen, die zum einen die Fälle mit unbekanntem Stadium umfassen und zum anderen diese Fälle ausschließen, könnte in diesem Berechnungsschritt der Unsicherheit besser Rechnung getragen werden.

**zu Schritt 3b)** Diesem Herleitungsschritt liegt die implizite Annahme zugrunde, dass sich die Angabe zur Inzidenz des Betrachtungsjahres auf vorangegangene Jahre übertragen lässt und eine Progression im Betrachtungsjahr 2021 erfolgt. Weiterhin umfassen die Anteilswerte für einen Progress neben den Fällen mit Metastasierung auch alle Fälle mit einem Lokalrezidiv. Der pU geht implizit davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose in Stadium I bis III und anschließendem Lokalrezidiv unmittelbar dem Anwendungsgebiet zugerechnet werden können (laut pU 1837 von insgesamt 3394 Patientinnen und Patienten aus Schritt 3b). Dies führt zu einer Überschätzung, da ein Lokalrezidiv nicht unbedingt zu dem für das Anwendungsgebiet relevanten lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinom führt.

In den zugrunde gelegten Anteilswerten, die der pU selbst über die Auswertungen des Tumorregisters München [19] ermittelt, sind nicht die zensierten Fälle durch loss to Follow-up berücksichtigt, was tendenziell zu einer Unterschätzung führt.

Zudem ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass Patientinnen und Patienten, deren Tumor zunächst nicht invasiv ist und mit einem anderen ICD-Code codiert wird (ICD D09.0 für Carcinoma in situ der Harnblase sowie ICD D41.4 für Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens der Harnblase), einen Progress zu einer invasiven Form des Tumors erleiden können. Es bleibt unklar, ob mit den herangezogenen Daten sämtliche dieser Patientinnen und Patienten bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt sind.

**zu Schritt 4)** Der pU geht implizit davon aus, dass 100 % der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium mit einer Erstlinienchemotherapie behandelt werden, denn die Anteilsbestimmung einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie erfolgt auf Grundlage von Patientenpopulationen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium, die allesamt eine Chemotherapie erhielten. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie kann geringer ausfallen, wenn die Ermittlung des Anteilswerts aus einer Population einschließlich derjenigen Patientinnen und Patienten, die keine Chemotherapie erhalten, erfolgt.

Zusätzlich entstehen in einigen Herleitungsschritten Unschärfen. Zum Beispiel werden Anteilswerte ausschließlich über Auswertungen mit Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) gewonnen und anschließend auf die Fälle mit ICD-10 C65 bis C68 übertragen, siehe Schritt 2 und 3.

Zudem berechnet der pU sowohl in Schritt 4, Schritt 5 als auch in Schritt 2 einen Mittelwert aus den verschiedenen Anteilswerten. Angemessener wäre eine Berechnung mithilfe von Spannen.

### **Zusammenfassende Bewertung**

Insgesamt ist die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation unsicher und aus folgenden Gründen als Obergrenze zu bewerten:

- der Anteilswert für das Stadium IV bei Erstdiagnose, bei dessen Berechnung viele Fälle mit unbekanntem Stadium ausgeschlossen sind, liegt deutlich höher als bei einer Berechnung einschließlich der Fälle mit unbekanntem Stadium (Schritt 3a),
- sämtliche Patientinnen und Patienten mit Stadium I bis III bei Erstdiagnose und anschließendem Lokalrezidiv werden der Zielpopulation zugerechnet (Schritt 3b)
- es wird implizit die Annahme getroffen, dass sämtliche Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium eine Chemotherapie erhalten (Schritt 4).

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU nimmt für Frauen weiterhin eine konstante Inzidenzrate in Höhe von 12,9 pro 100 000 Personen mit ICD-10 C65-C68 für die Jahre 2022 bis 2026 an. Für Männer schätzt er jeweils eine Inzidenzrate auf Basis der linearen Regression für die kommenden 5 Jahre für ICD-10 C65-C68 (siehe Schritt 1 zur Herleitung der Zielpopulation). Somit erhöhen sich die inzidenten Fallzahlen für ICD-10 C65-C68 bis auf 21 327 im Jahr 2026.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 22 und Tabelle 23.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Avelumab fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr getragen wird [8]. Der pU legt eine Behandlungsdauer von 1 Jahr zugrunde. Dies ist nachvollziehbar. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel. Die Dosis von Avelumab beträgt laut Fachinformation 800 mg und wird alle 2 Wochen intravenös verabreicht [8].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Avelumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2021 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt für Avelumab Kosten für die Verabreichung der Infusion und für die Herstellung der Infusionslösung gemäß Hilfstaxe an. Dies ist nachvollziehbar.

Laut Fachinformation von Avelumab [8] ist vor den ersten 4 Infusionen eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. „Wenn die 4. Infusion ohne infusionsbedingte Risiken abgeschlossen wurde, sollte die Prämedikation bei den darauffolgenden Gaben von Avelumab nach Ermessen des Arztes verabreicht werden“ [8]. Der pU setzt keine Kosten für eine Prämedikation an. Sie seien nicht zu beziffern, da keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht werden.

Zudem empfiehlt die Fachinformation [8] verschiedene Werte sowie Anzeichen und Symptome zu unterschiedlichen Erkrankungen zu überwachen, z. B. Serumkreatinin-Werte. Dafür setzt der pU ebenfalls keine Kosten an.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Avelumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 100 996,48 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU sind in der Größenordnung plausibel.

Der pU stellt die Kosten für BSC mithilfe der Tagespauschale (225 €) für eine vollständige spezialisierte ambulante palliative Versorgung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein dar [25]. Die Jahrestherapiekosten weist er in Höhe von 82 125 € aus. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell verschieden.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU stellt fest, dass Avelumab der einzige zugelassene Wirkstoff für eine Erhaltungstherapie des Urothelkarzinoms ist. Daher sei anzunehmen, dass Avelumab den therapeutischen Bedarf in dieser Population decke. Zudem geht er von einer überwiegenden ambulanten Versorgung mit Avelumab und von einem geringen Anteil von Patientinnen und Patienten aus, die von Kontraindikationen betroffen sind. Schließlich stellt der pU die Jahrestherapiekosten für eine zu erwartende kürzere mediane Behandlungsdauer dar.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Avelumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Avelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>
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 $\geq 2$ 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.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Avelumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind	4125	Insgesamt ist die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher und aus folgenden Gründen als Obergrenze zu bewerten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ein hoher Anteilswert für das Stadium IV bei Erstdiagnose</li> <li>▪ der Einschluss sämtlicher Patientinnen und Patienten mit Lokalrezidiv in die Zielpopulation</li> <li>▪ die Annahme, dass sämtliche Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium eine Chemotherapie erhalten</li> </ul>
<p>a. Angabe des pU            GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Avelumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer	98 673,12	477,36	1846	100 996,48	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
+ Best supportive Care <sup>b</sup>	platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Best supportive Care	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind	k. A.	k. A.	k. A.	82 125	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
a. Angaben des pU b. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass Kosten für Best supportive Care auch bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels anfallen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich der Fachinformation und dem Risikomanagement-Plan von Avelumab zu entnehmen.*

*Die empfohlene Dosis von Bavencio als Monotherapie beträgt 800 mg alle zwei Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht. Die Verabreichung sollte gemäß dem empfohlenen Behandlungsplan fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Vor den ersten vier Infusionen ist eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen.*

*Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*

*In Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind zu folgenden Themen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:*

- *Rückverfolgbarkeit*
- *Infusionsbedingte Reaktionen*
- *Immunvermittelte Nebenwirkungen*
  - *Immunvermittelte Pneumonitis*
  - *Immunvermittelte Hepatitis*
  - *Immunvermittelte Kolitis*
  - *Immunvermittelte Pankreatitis*
  - *Immunvermittelte Myokarditis*
  - *Immunvermittelte Endokrinopathien*
    - *Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)*
    - *Nebenniereninsuffizienz*
    - *Diabetes mellitus Typ 1*
  - *Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion*

- *Andere immunvermittelte Nebenwirkungen*
- *Hepatotoxizität (bei Kombination mit Axitinib)*
- *Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten*
- *Natriumgehalt*

*Avelumab wird hauptsächlich über katabole Stoffwechselwege abgebaut, daher sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.*

*Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Avelumab bei Schwangeren vor. Befunde aus Tiermodellen weisen jedoch auf das potenzielle Risiko hin, dass die Verabreichung von Avelumab während der Schwangerschaft aufgrund des Wirkmechanismus des Arzneimittels zu einer Schädigung des Fötus, einschließlich vermehrter Aborte und Totgeburten, führen könnte. Es ist nicht bekannt, ob Avelumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntermaßen in die Muttermilch ausgeschieden werden können, kann ein Risiko für das Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden. Die Wirkung von Avelumab auf die männliche und weibliche Fertilität ist nicht bekannt.*

*Avelumab hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.“*

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Pfizer. A phase 3, multicenter, multinational, randomized, open-label, parallel-arm study of avelumab (MSB0010718C) plus best supportive care versus best supportive care alone as a maintenance treatment in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer whose disease did not progress after completion of first-line platinum-containing chemotherapy [online]. [Zugriff: 12.03.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003262-86](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003262-86).
4. Pfizer. A Phase 3, Multicenter, Multinational, Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study of Avelumab (MSB0010718C) Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Alone as a Maintenance Treatment in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Whose Disease Did Not Progress After Completion of First-Line Platinum-Containing Chemotherapy [online]. 2019 [Zugriff: 12.03.2021]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=16775>.
5. Pfizer. A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100) [online]. 2021 [Zugriff: 12.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603432>.
6. European Medicines Agency. Bavencio: Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 24.02.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0018-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
7. Powles T, Park SH, Voog E et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2020; 383(13): 1218-1230. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>.
8. Merck. Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Niegisch G, Gerullis H, Lin SW et al. A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. J Cancer 2018; 9(8): 1337-1348. <https://dx.doi.org/10.7150/jca.23162>.

10. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile).
11. FACITgroup. NCCN/FACT Bladder Symptom Index For patients with Bladder cancer; A FACT/NCCN-Bladder Symptom Index [online]. [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <https://www.facit.org/measures/NFBISI-18>.
12. Jensen SE, Beaumont JL, Jacobsen PB et al. Measuring priority symptoms in advanced bladder cancer: development and initial validation of a brief symptom index. J Support Oncol 2013; 11(2): 86-93. <https://dx.doi.org/10.1016/j.suponc.2012.07.002>.
13. EuroQoL Research Foundation. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument [online]. 2018 [Zugriff: 12.03.2020]. URL: [https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/10/EQ-5D-3L-User-Guide\\_version-6.0.pdf](https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/10/EQ-5D-3L-User-Guide_version-6.0.pdf).
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
15. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage, Diagnose: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68) [online]. 2021 [Zugriff: 08.01.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
16. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung – Hauptvarianten 1 bis 9 [online]. 2019 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile).
17. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017; Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016 [online]. 2020 [Zugriff: 16.02.2021]. URL: [https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer\\_krebsbericht\\_2020.pdf](https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020.pdf).
18. Klinikum Bayreuth. Leistungsbericht des Krebsregisters Oberfranken und des Tumorzentrums Oberfranken für die Jahre 2002-2009 [online]. 2009 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: <https://www.yumpu.com/de/document/view/4989429/oberfranken-arbeitsgemeinschaft-deutscher-tumorzentren-ev>.
19. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C67: Invasives Harnblasenkarzinom Zeit bis Progression [online]. 2017 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C67\\_02\\_20170208\\_epiprogram.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C67_02_20170208_epiprogram.pdf).

20. Cheeseman S, Thompson M, Sopwith W et al. Current Treatment and Outcomes Benchmark for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer From a Large UK-Based Single Centre. *Front Oncol* 2020; 10: 167. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.00167>.
21. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Dezember 2020. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1. Stand: 4. Januar [online]. 2021 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2020\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2020_bf.pdf).
22. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. 2020 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
23. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 04.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/312/>.
24. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 16.04.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/424/#dossier>.
25. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: [https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/vertraege/palliativ/sapv\\_vertrag.pdf](https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/vertraege/palliativ/sapv_vertrag.pdf).

**Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der JAVELIN Bladder 100 Studie**

**A.1 – Mortalität**

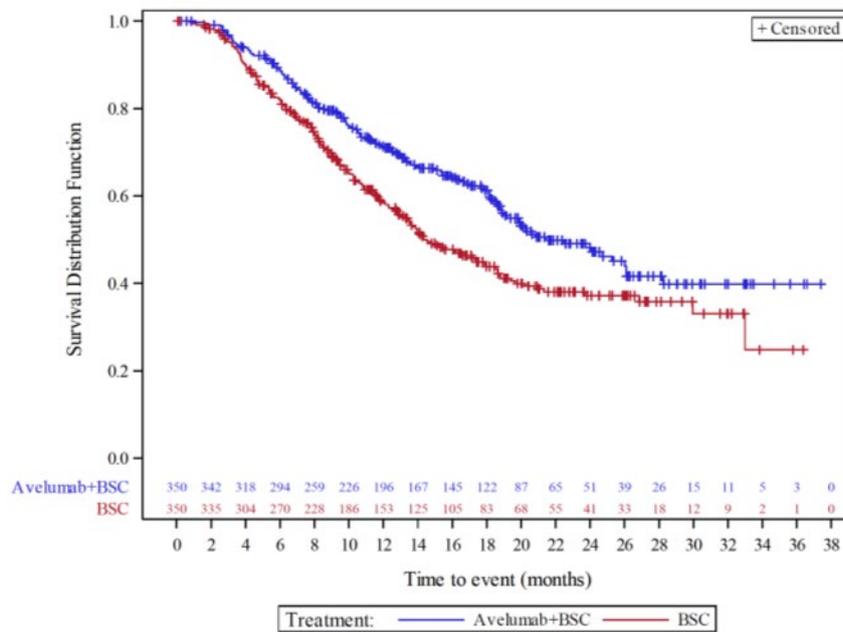


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt: 21.10.2019)

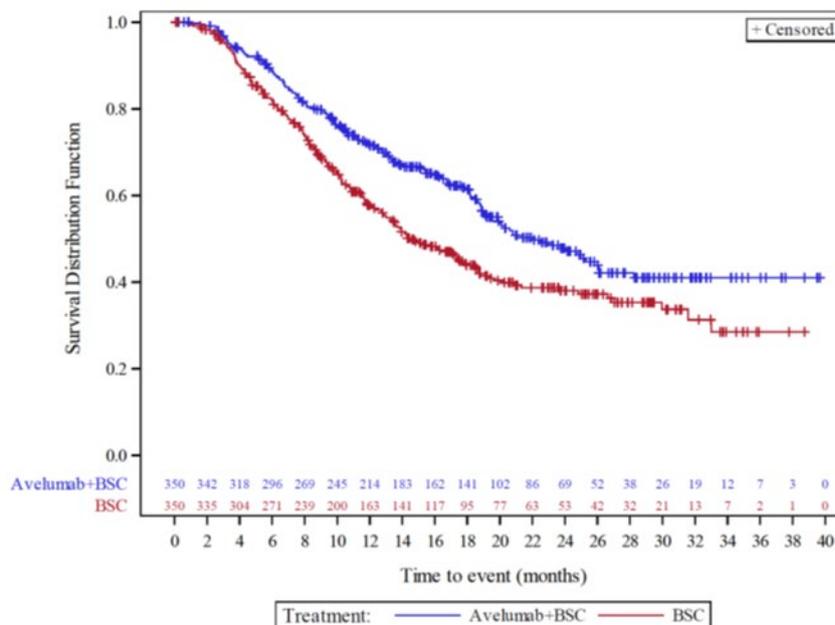


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (90-Tage-Sicherheits-Aktualisierung: 19.01.2020)

## A.2 – Nebenwirkungen

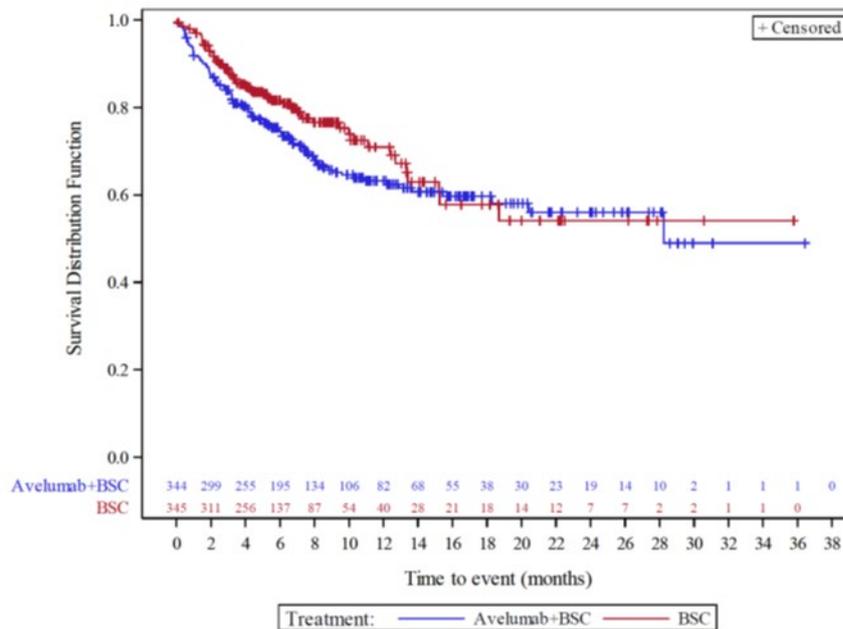


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUE (ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019)

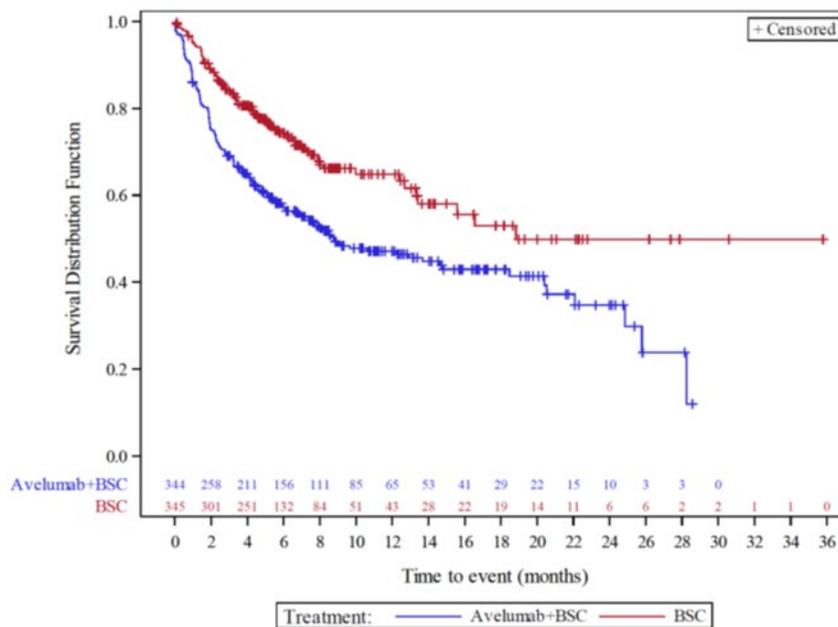


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (ohne UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019)

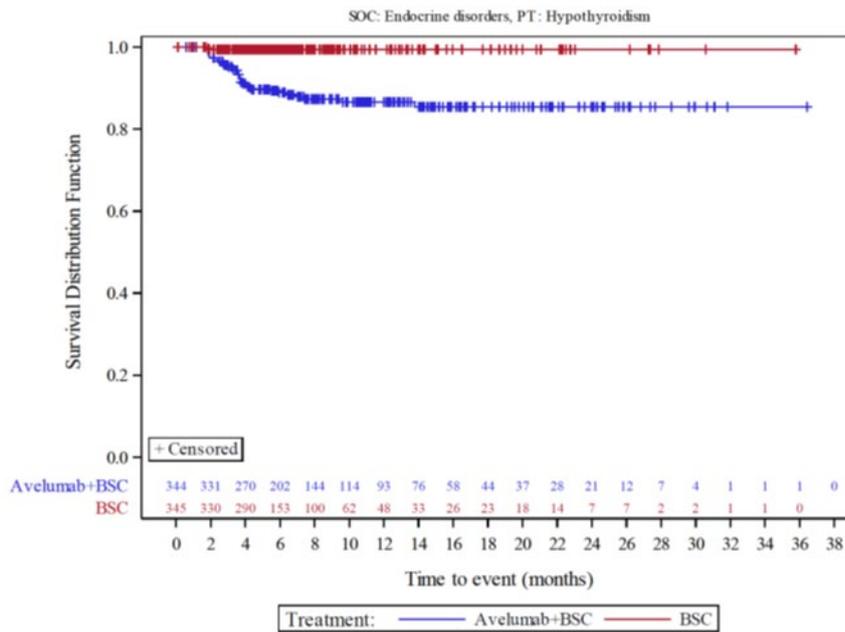


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypothyreose (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019)

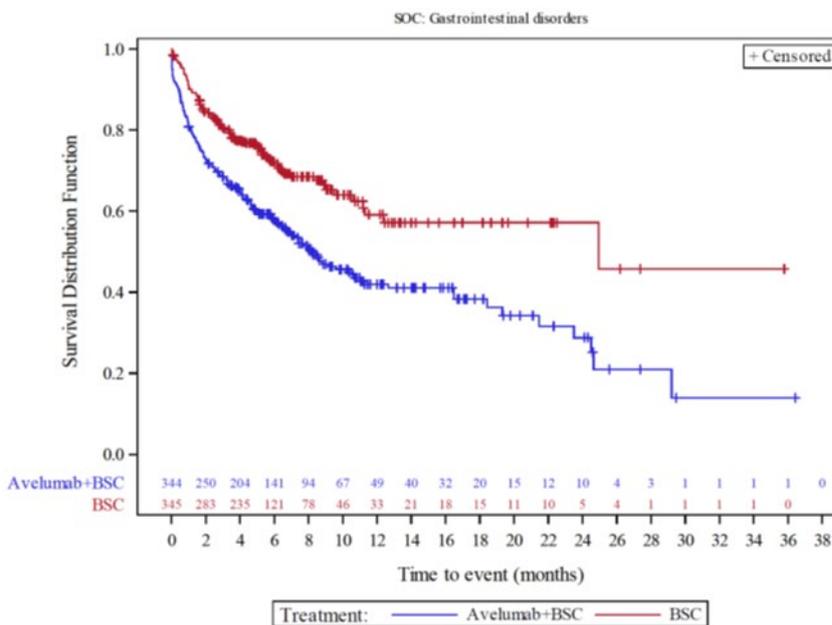


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019)

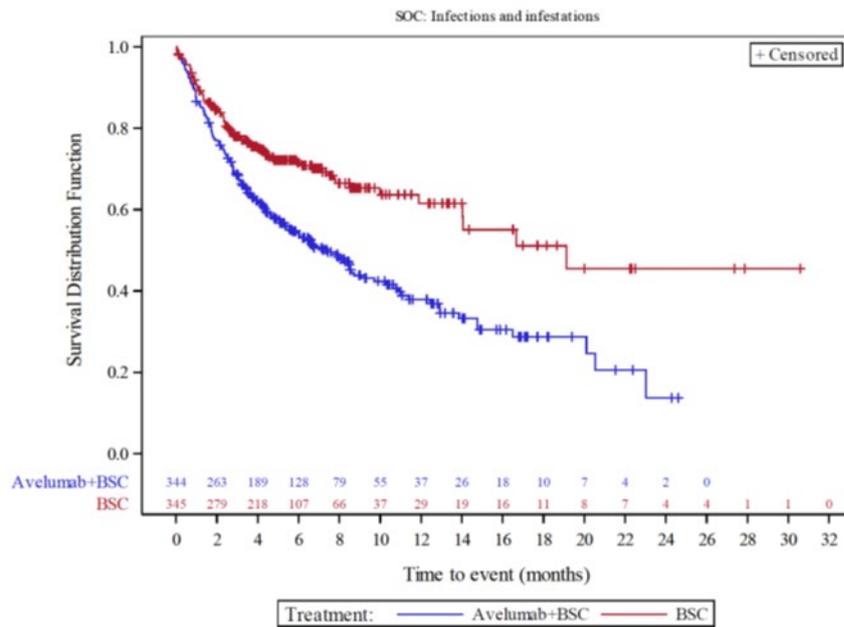


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019)

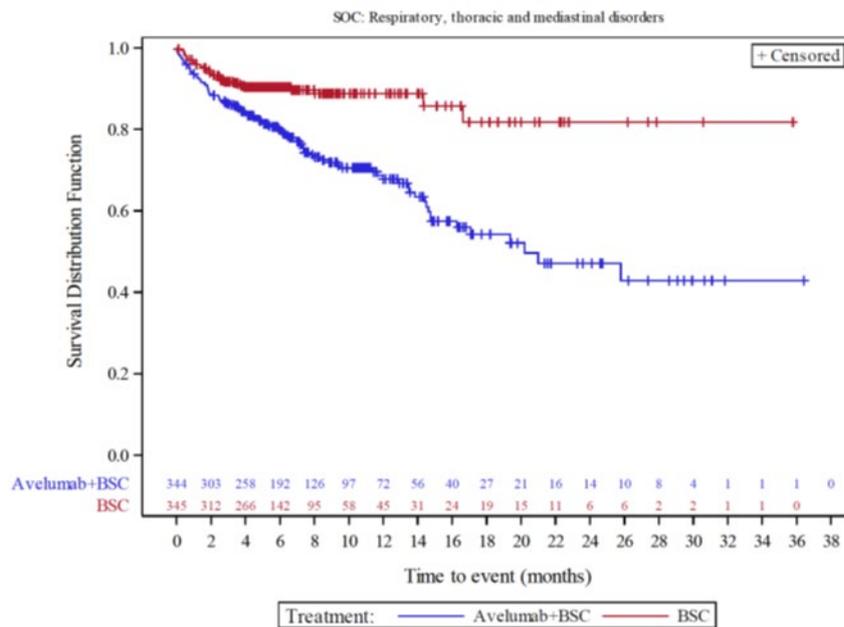


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019)

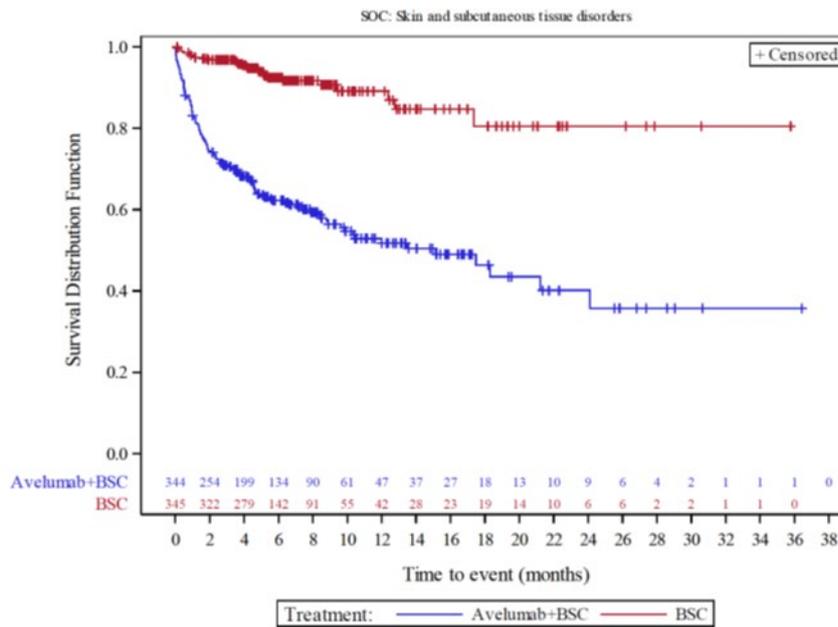


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019)

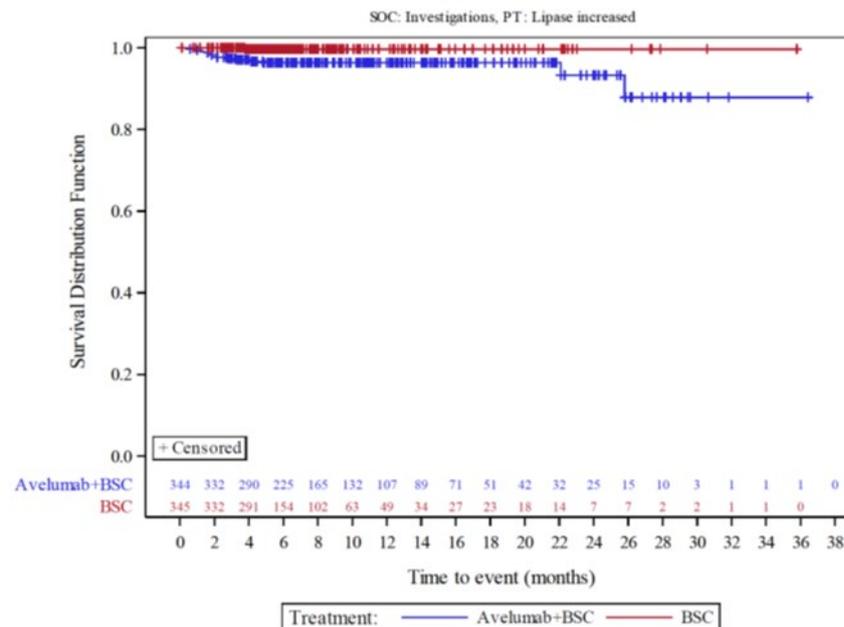


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE  $\geq 3$ ]) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019)

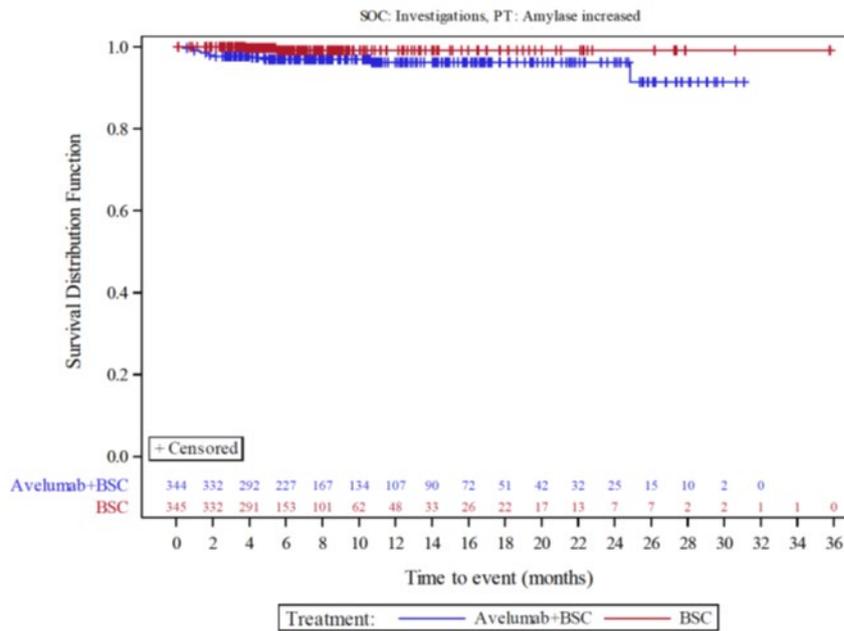


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Amylase erhöht (SOC, schwere UEs [CTCAE  $\geq 3$ ]) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019)

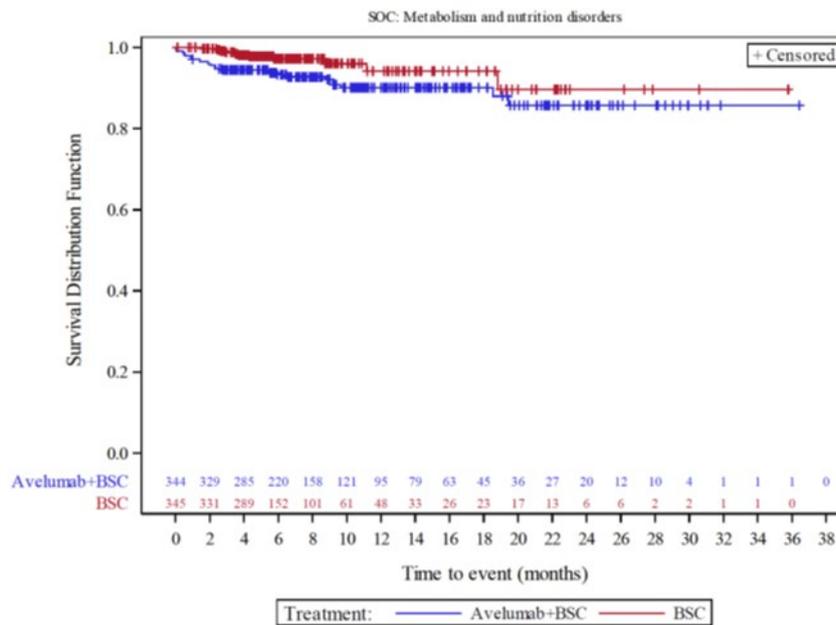


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE  $\geq 3$ ]) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019)

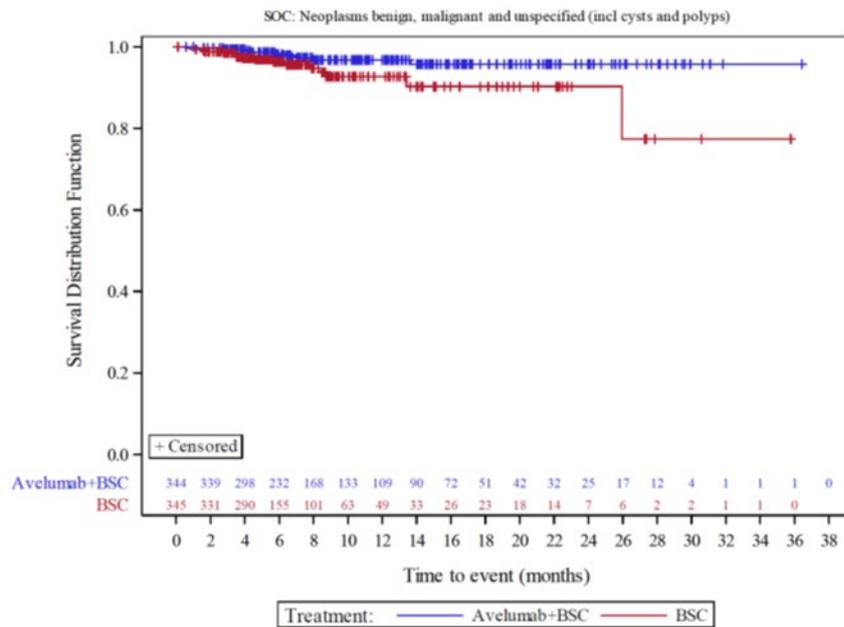


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UEs [CTCAE  $\geq$  3]) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019)

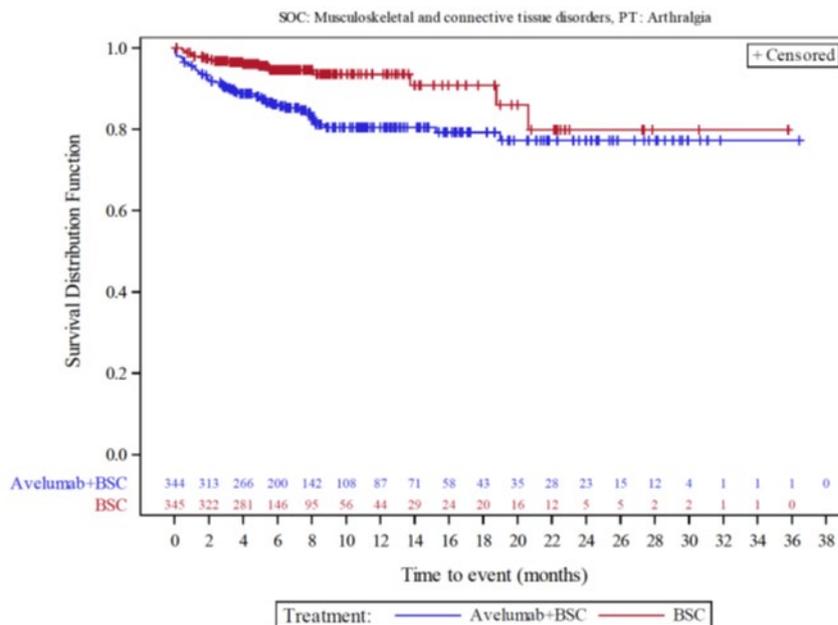


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Arthralgie (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (1. Datenschnitt 21.10.2019)

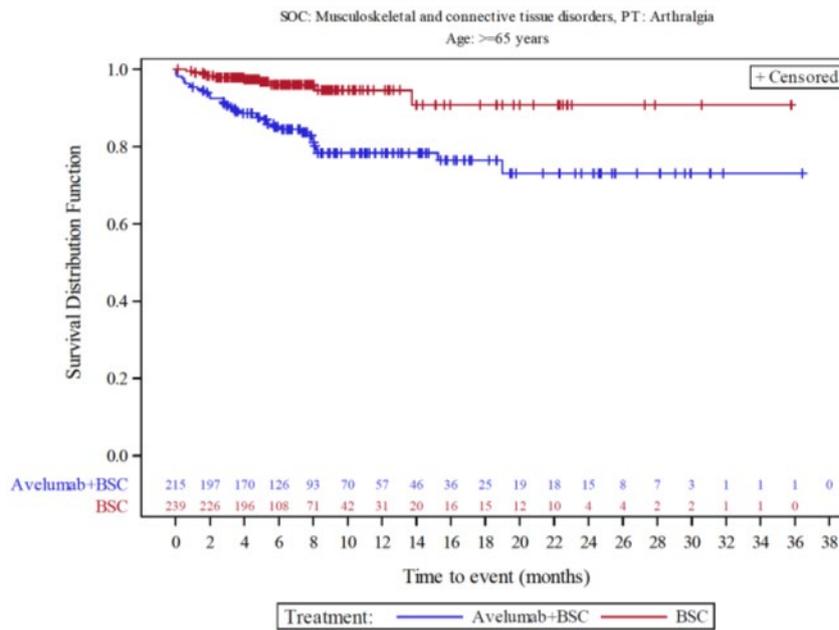


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Arthralgie (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC, Subgruppe: Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre (1. Datenschnitt 21.10.2019)

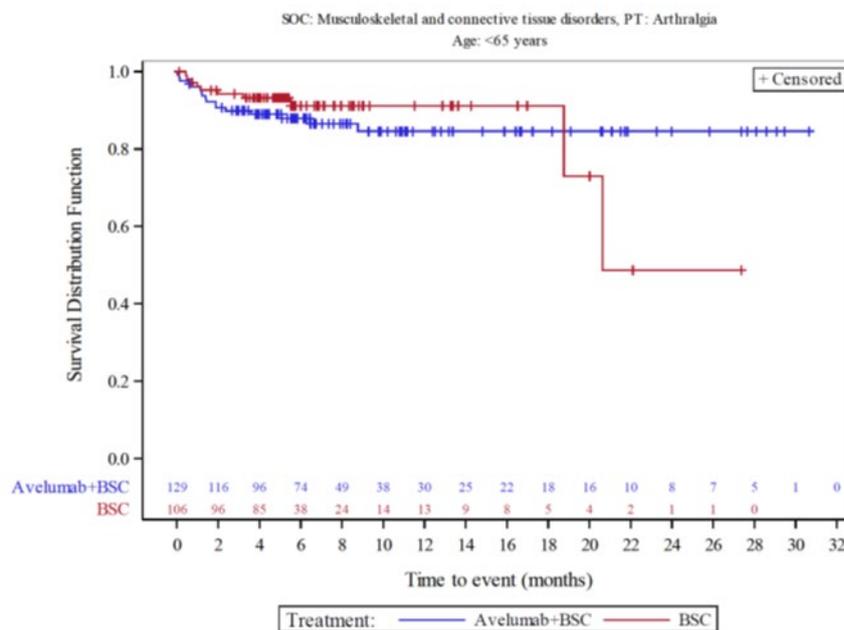


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Arthralgie (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC, Subgruppe: Patientinnen und Patienten < 65 Jahre (1. Datenschnitt 21.10.2019)

## **Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

## B.1 – Tabellen zu häufigen UEs

Tabelle 24: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + BSC N = 344	BSC N = 345
<b>JAVELIN Bladder 100</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>c</sup></b>	338 (98,3)	275 (79,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	62 (18,0)	35 (10,1)
Anaemie	43 (12,5)	27 (7,8)
Thrombozytopenie	13 (3,8)	2 (0,6)
Herzerkrankungen	24 (7,0)	8 (2,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17 (4,9)	3 (0,9)
Endokrine Erkrankungen	53 (15,4)	4 (1,2)
Hypothyreose	40 (11,6)	2 (0,6)
Hyperthyroidismus	21 (6,1)	1 (0,3)
Augenerkrankungen	27 (7,8)	6 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	179 (52,0)	102 (29,6)
Diarrhoe	61 (17,7)	20 (5,8)
Obstipation	60 (17,4)	32 (9,3)
Uebelkeit	56 (16,3)	23 (6,7)
Erbrechen	46 (13,4)	13 (3,8)
Abdominalschmerz	32 (9,3)	26 (7,5)
Mundtrockenheit	13 (3,8)	2 (0,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	211 (61,3)	122 (35,4)
Ermuedung	63 (18,3)	29 (8,4)
Asthenie	59 (17,2)	20 (5,8)
Fieber	52 (15,1)	16 (4,6)
Schuettelfrost	28 (8,1)	3 (0,9)
Oedem peripher	23 (6,7)	21 (6,1)
Grippeaehnliche Erkrankung	17 (4,9)	4 (1,2)
Schmerz	11 (3,2)	2 (0,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	186 (54,1)	105 (30,4)
Harnwegsinfektion	59 (17,2)	39 (11,3)
Nasopharyngitis	26 (7,6)	13 (3,8)
Grippe	21 (6,1)	10 (2,9)
Infektion der oberen Atemwege	21 (6,1)	8 (2,3)

Tabelle 24: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + BSC N = 344	BSC N = 345
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	91 (26,5)	23 (6,7)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	35 (10,2)	1 (0,3)
Sturz	13 (3,8)	6 (1,7)
Untersuchungen	129 (37,5)	38 (11,0)
Amylase erhöht	23 (6,7)	3 (0,9)
Kreatinin im Blut erhöht	22 (6,4)	4 (1,2)
Alaninaminotransferase erhöht	19 (5,5)	3 (0,9)
Lipase erhöht	18 (5,2)	1 (0,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	15 (4,4)	2 (0,6)
Gewicht erniedrigt	15 (4,4)	8 (2,3)
Aspartataminotransferase erhöht	14 (4,1)	3 (0,9)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11 (3,2)	6 (1,7)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10 (2,9)	3 (0,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	109 (31,7)	57 (16,5)
Appetit vermindert	48 (14,0)	25 (7,2)
Hyperglykaemie	14 (4,1)	8 (2,3)
Hypertriglyzeridaemie	13 (3,8)	0 (0)
Hyperurikaemie	12 (3,5)	3 (0,9)
Hypophosphataemie	12 (3,5)	1 (0,3)
Hyperkaliaemie	10 (2,9)	4 (1,2)
Hyponatriaemie	10 (2,9)	3 (0,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	146 (42,4)	110 (31,9)
Arthralgie	57 (16,6)	20 (5,8)
Rueckenschmerzen	56 (16,3)	37 (10,7)
Myalgie	29 (8,4)	10 (2,9)
Schmerz in einer Extremitaet	19 (5,5)	23 (6,7)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	11 (3,2)	11 (3,2)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	23 (6,7)	27 (7,8)
Krebsschmerzen	10 (2,9)	6 (1,7)
Erkrankungen des Nervensystems	90 (26,2)	51 (14,8)
Kopfschmerzen	25 (7,3)	9 (2,6)
Schwindelgefuehl	22 (6,4)	13 (3,8)
Periphere sensorische Neuropathie	11 (3,2)	4 (1,2)

Tabelle 24: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + BSC N = 344	BSC N = 345
Psychiatrische Erkrankungen	41 (11,9)	25 (7,2)
Schlaflosigkeit	21 (6,1)	11 (3,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	92 (26,7)	69 (20,0)
Haematurie	39 (11,3)	39 (11,3)
Dysurie	11 (3,2)	5 (1,4)
Akute Nierenschädigung	10 (2,9)	9 (2,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	32 (9,3)	22 (6,4)
Beckenschmerz	11 (3,2)	9 (2,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	101 (29,4)	36 (10,4)
Husten	44 (12,8)	18 (5,2)
Dyspnoe	26 (7,6)	11 (3,2)
Schmerzen im Oropharynx	12 (3,5)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	144 (41,9)	28 (8,1)
Pruritus	59 (17,2)	8 (2,3)
Ausschlag	40 (11,6)	6 (1,7)
Trockene Haut	23 (6,7)	3 (0,9)
Ausschlag makulo-papuloes	14 (4,1)	2 (0,6)
Gefaesserkrankungen	40 (11,6)	18 (5,2)
Hypertonie	18 (5,2)	7 (2,0)
<p>a. Ereignisse, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.  b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen  c. Einschließlich Ereignisse der Progression der Grunderkrankung.</p> <p>BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + BSC N = 344	BSC N = 345
<b>JAVELIN Bladder 100</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<sup>c</sup></b>	186 (54,1)	128 (37,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (7,0)	17 (4,9)
Anaemie	16 (4,7)	12 (3,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (6,7)	14 (4,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	37 (10,8)	57 (16,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	41 (11,9)	32 (9,3)
Harnwegsinfektion	16 (4,7)	13 (3,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (3,8)	4 (1,2)
Untersuchungen	47 (13,7)	9 (2,6)
Lipase erhoecht	14 (4,1)	1 (0,3)
Amylase erhoecht	12 (3,5)	2 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	29 (8,4)	11 (3,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18 (5,2)	12 (3,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (2,6)	17 (4,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	24 (7,0)	21 (6,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (3,5)	7 (2,0)
<p>a. Ereignisse, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.  b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen  c. Einschließlich Ereignisse der Progression der Grunderkrankung.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 26: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + BSC N = 344	BSC N = 345
<b>JAVELIN Bladder 100</b>		
<b>Gesamtrate SUEs<sup>c</sup></b>	126 (36,6)	117 (33,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (5,8)	9 (2,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (9,6)	55 (15,9)
Progression einer Erkrankung <sup>d</sup>	24 (7,0)	46 (13,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	35 (10,2)	33 (9,6)
Harnwegsinfektion	16 (4,7)	11 (3,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (3,8)	3 (0,9)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (2,6)	18 (5,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (6,4)	13 (3,8)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten in aufgetreten sind.  b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen  c. Einschließlich Ereignisse der Progression der Grunderkrankung.  d. Alle Ereignisse unter diesem PT waren von CTCAE-Grad 5.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;  MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;  PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;  SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + BSC N = 344	BSC N = 345
<b>JAVELIN Bladder 100</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs<sup>b</sup></b>	47 (13,7)	0 (0)
Untersuchungen	12 (3,5)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,6)	0 (0)
Lipase erhöht	3 (0,9)	0 (0)
Troponin T erhöht	3 (0,9)	0 (0)
Amylase erhöht	2 (0,6)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (0,6)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,3)	0 (0)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (1,7)	0 (0)
Kolitis	2 (0,6)	0 (0)
Autoimmunpankreatitis	1 (0,3)	0 (0)
Magengeschwuer	1 (0,3)	0 (0)
Pankreatitis	1 (0,3)	0 (0)
Erbrechen	1 (0,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (1,5)	0 (0)
Progression einer Erkrankung <sup>c</sup>	3 (0,9)	0 (0)
Ermuedung	1 (0,3)	0 (0)
Unwohlsein	1 (0,3)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (1,2)	0 (0)
Reaktion im Zusammenhang einer Infusion	4 (1,2)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,2)	0 (0)
Nephritis	1 (0,3)	0 (0)
Nierenversagen	1 (0,3)	0 (0)
Tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,3)	
Harnleiterobstruktion	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,2)	0 (0)
Interstitielle Lungenerkrankung	2 (0,6)	0 (0)
Dyspnoe	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonitis	1 (0,3)	

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + BSC N = 344	BSC N = 345
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,6)	0 (0)
Autoimmune Hepatitis	1 (0,3)	0 (0)
Lebertoxizitaet	1 (0,3)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	3 (0,9)	0 (0)
Sepsis	2 (0,6)	0 (0)
Pneumonie grippal	1 (0,3)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (0,9)	0 (0)
Muskulaere Schwaeche	1 (0,3)	0 (0)
Myositis	1 (0,3)	0 (0)
Rheumatoide Arthritis	1 (0,3)	0 (0)
Herzerkrankungen	2 (0,6)	0 (0)
akuter Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0)
Myokardinfarkt	1 (0,3)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	2 (0,6)	0 (0)
Immunthyreoiditis	1 (0,3)	0 (0)
Hyperthyroidismus	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,3)	0 (0)
Toxische Neuropathie	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,3)	0 (0)
Pruritus	1 (0,3)	0 (0)
Ausschlag makulo-papuloes	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,3)	0 (0)
Anaemie	1 (0,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	1 (0,3)	0 (0)
Hypokaliaemie	1 (0,3)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,3)	0 (0)
Plattenepithelkarzinom der Speiseroehre	1 (0,3)	0 (0)

a. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen.  
b. Einschließlich Ereignisse der Progression der Grunderkrankung.  
c. Alle Ereignisse unter diesem PT waren von CTCAE-Grad 5.

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;  
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;  
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;  
UE: unerwünschtes Ereignis

**B.2 – Vergleich der Datenschnitte**

Tabelle 28: Unerwünschte Ereignisse<sup>a</sup> (Gesamtraten) – 1. Datenschnitt vs. 90-Tage-Sicherheits-Update – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC

Studie	1. Datenschnitt (21.10.2019)				90-Tage-Sicherheits-Update (19.01.2020)			
	Avelumab + BSC (N = 344)	BSC (N = 345)	Avelumab + BSC vs. BSC		Avelumab + BSC (N = 344)	BSC (N = 345)	Avelumab + BSC vs. BSC	
Endpunkt	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>JAVELIN Bladder 100</b>								
UEs	0,5 [0,4; 0,5] 338 (98,3)	1,3 [1,0; 1,7] 275 (79,7)	–	–	0,5 [0,4; 0,5] 338 (98,3)	1,3 [1,0; 1,7] 275 (79,7)	–	–
schwere UEs <sup>b</sup>	8,0 [6,1; 12,2] 186 (54,1)	15,6 [10,8; n. b.] 128 (37,1)	1,50 [1,19; 1,88]	< 0,001	8,2 [6,1; 12,2] 191 (55,5)	13,4 [9,1; n. b.] 131 (38,0)	1,47 [1,17; 1,84]	< 0,001
SUEs	28,3 [18,3; n. b.] 126 (36,6)	15,2 [10,8; n. b.] 117 (33,9)	0,95 [0,73; 1,22]	0,666	28,3 [16,8; n. b.] 126 (36,6)	15,2 [11,1; n. b.] 118 (34,2)	0,93 [0,72; 1,19]	0,549
a. ohne Abzug der krankheitsbezogenen UEs b. operationalisiert als CTCAE-Grad $\geq 3$ BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis								

## Anhang C – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph F.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Herr Alfred Marenbach Selbsthilfe-Bund Blasenkrebs e. V.	nein						

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?