



IQWiG-Berichte – Nr. 1169

**Avelumab
(Urothelkarzinom) –**

Addendum zum Auftrag A21-23

Addendum

Auftrag: A21-92
Version: 1.0
Stand: 29.07.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Avelumab (Urothelkarzinom) – Addendum zum Auftrag A21-23

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

09.07.2021

Interne Auftragsnummer

A21-92

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Daniela Preukschat
- Cornelia Rüdiger
- Anke Schulz

Schlagwörter

Avelumab, Urologische Tumoren, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung, NCT02603432

Keywords

Avelumab, Urologic Neoplasms, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment, NCT02603432

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Nachgereichte Analysen zu immunvermittelten UEs	2
2.2 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nachgereichte Analysen) ...	5
2.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	6
2.4 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	8
Anhang A Ergänzende Ergebnisse zu immunvermittelte UEs auf Cluster-Ebene.....	10
Anhang B Cluster (PT-Listen) des pU zu immunvermittelten UEs.....	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (immunvermittelte UEs) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC.....	4
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Avelumab + BSC vs. BSC.....	5
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Avelumab im Vergleich zu BSC	6
Tabelle 4: Avelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 5: Cluster immunvermittelter UEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC	10
Tabelle 6: Cluster immunvermittelter SUEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC	11
Tabelle 7: Cluster immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Cluster (PT-Listen) des pU, Teil 1	13
Abbildung 2: Cluster (PT-Listen) des pU, Teil 2	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.07.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-23 (Avelumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Avelumab als Erstlinienerhaltungstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] die Studie JAVELIN Bladder 100 vorgelegt. Die Auswertungen zu den als relevant identifizierten immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (UEs) wurden in der im Dossier vorgelegten Operationalisierung als nicht verwertbar eingeschätzt [1]. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [3,4] legt der pharmazeutische Unternehmer weitere Analysen für immunvermittelte UEs vor, die über die Angaben im Dossier hinausgehen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der vollständigen Bewertung der nachgereichten Analysen für die immunvermittelten UEs beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Nachgereichte Analysen zu immunvermittelten UEs

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu immunvermittelten UEs wurden in der Nutzenbewertung als nicht verwertbar eingeschätzt [1]. Die Operationalisierung erfolgte anhand einer a priori definierten Liste von bevorzugten Begriffen (Preferred Terms [PTs]). Zusätzlich mussten weitere sukzessive und kausal verknüpfte Kriterien erfüllt sein, damit ein immunvermitteltes UE als solches aufgezeichnet wurde [2]. Ein Kriterium war eine Behandlung mit Kortikosteroiden, anderen Immunsuppressiva oder einer Hormontherapie. Ein weiteres Kriterium war, dass keine klare alternative Erklärung für das UE außer der immunvermittelten Ätiologie vorliegen durfte und / oder es musste ein histopathologischer Befund oder ein Biopsiebefund vorliegen, der mit einem immunvermittelten Mechanismus vereinbar war. Diese Operationalisierung wurde als nicht hinreichend messsicher betrachtet, da sie nicht gewährleistet, dass alle immunvermittelten Ereignisse abgebildet werden.

Im Stellungnahmeverfahren legt der pU Auswertungen für immunvermittelte UEs basierend auf den a priori definierten PT-Listen ohne eine weitere kausale, stufenweise ausschließende Verknüpfung vor, getrennt nach UEs, schweren UEs (nach Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden UEs (SUEs).

Anmerkung zu der für die Nutzenbewertung als sinnvoll erachteten Operationalisierung der immunvermittelten UEs

Der pU führt in seiner Stellungnahme an, dass die nachgereichten Analysen eine Überschätzung der tatsächlich als immunvermittelt anzusehenden Ereignisse darstellen. Ohne eine weitere Selektion der potenziell immunvermittelten UEs würden sich erwartungsgemäß höhere Ereignisraten im Vergleich zur präspezifizierten Analyse ergeben, insbesondere auch für Patientinnen und Patienten des Kontrollarms, die keine Immuntherapie erhielten. Tatsächlich fließen ohne eine weitere, kausale Selektion anhand definierter Kriterien insgesamt mehr UEs in die Auswertung der immunvermittelten UEs ein (z. B. immunvermittelte UEs ohne Selektion 59,9% [Avelumab] vs. 18,3% [BSC] und mit Selektion 29,4 % [Avelumab] vs. 1,4 % [BSC]). Da es jedoch auf patientenindividueller Ebene derzeit keine verlässliche Methode gibt, ein UE beispielsweise anhand von Biomarkern oder Gewebebiopsien sicher als immunvermittelt oder nicht einzuteilen [5,6], hat die kausale Einschätzung der Ätiologie (hier: immunvermittelt) immer eine subjektive Komponente. Insbesondere trifft dies auf offene Studien wie die hier zu bewertende Studie JAVELIN Bladder 100 zu. Zwar ist eine Kausalitätsbeurteilung in der klinischen Praxis sinnvoll, um zu entscheiden, ob und welche therapeutische Maßnahme (z. B. Kortikosteroidgabe) für die Patientinnen und Patienten notwendig ist [5,7,8]. Im Fokus der Nutzenbewertung steht jedoch nicht die klinische Entscheidung für einen bestimmten Algorithmus zur Behandlung potenziell immunvermittelter UEs, sondern das UE selbst als patientenrelevantes Ereignis. Dabei ist es für die Patientinnen und Patienten unerheblich, ob das UE (z. B. Hautausschlag, Pneumonitis) tatsächlich immunvermittelt ist. Die vom pU herangezogene Operationalisierung anhand definierter Selektionskriterien ist somit – wie

bereits in der Dossierbewertung A21-23 [1] beschrieben – nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Durch die Anwendung der Selektionskriterien (Behandlung des UE sowie kausale Einschätzung der Ätiologie) ist nicht hinreichend sichergestellt, dass alle in der Studie JAVELIN Bladder 100 aufgetretenen immunvermittelten UEs abgebildet werden.

Bedingt durch die unspezifische T-Zell-Aktivierung und Immunstimulation, die mit der Verabreichung von Checkpoint-Inhibitoren einhergeht, kommt es zu einer Vielzahl UEs, die sich als entzündliche Veränderungen an fast allen Organen manifestieren können und zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten [6,9]. Ziel einer nicht selektionierten, prädefinierten PT-Liste ist es, Effekte für potenziell immunvermittelte UEs sichtbar zu machen, die über die Auswertungen einzelner PTs oder Systemorganklassen (SOCs) nicht detektierbar wären. Die vom pU in der Auswertung der immunvermittelten UEs berücksichtigten PTs (siehe Anhang B) umfassen dabei die in der Literatur bekannten und typischerweise als potenziell immunvermittelt eingeschätzten UEs [5-8,10].

Insgesamt wird daher für die Nutzenbewertung eine a priori definierte PT-Liste mit typischerweise immunvermittelten UEs, die nicht anhand definierter Kriterien selektioniert werden, als sinnvolle Operationalisierung angesehen. Bei der nicht selektionierten Auswertung solcher PT-Listen wird akzeptiert, dass nicht alle in die Auswertung eingehenden UEs auch tatsächlich immunvermittelt sind (z. B. Diarrhöen). Die Auswertung ermöglicht jedoch, dass hinreichend sichergestellt ist, dass alle aufgetretenen immunvermittelten UEs für die Nutzenbewertung in einer zusammenfassenden Operationalisierung abgebildet werden.

Entsprechende Auswertungen für die immunvermittelten UEs (getrennt nach UEs, SUEs und schweren UEs) legt der pU im Stellungnahmeverfahren vor. Bei der Gesamtrate der immunvermittelten UEs ist der Anteil an Ereignissen, die nicht patientenrelevant sind (z. B. asymptomatische UEs vom CTCAE-Grad 1 [11]), unklar. Eine für die Einschätzung der Patientenrelevanz notwendige Darstellung der CTCAE-Grade der eingehenden PTs liegt nicht vor. Die Gesamtrate der immunvermittelten UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse für die immunvermittelten SUEs und schweren UEs werden nachfolgend dargestellt und bewertet.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial für die schwerwiegenden und schweren immunvermittelten UEs wird analog zur Bewertung der spezifischen UEs in der Dossierbewertung A21-23 [1] wegen unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Neben den Ergebnissen der immunvermittelten UEs, SUEs und schweren UEs legt der pU im Stellungnahmeverfahren auch die Ereignisraten zu Clustern vor, die er jeweils aus inhaltlich zusammengehörenden PTs zusammengestellt hat (z. B. immunbedingte Kolitis oder immunbedingter Hautauschlag). Die Ereignisraten auf Cluster-Ebene werden zur Information

ergänzend in Anhang A dargestellt. Die als potenziell immunvermittelt eingeschätzten PTs, die in die Analysen der Cluster eingeflossen sind, sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse für die Endpunkte der immunvermittelten UEs (UEs, SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]). Kaplan-Meier-Kurven für die nachgereichten Analysen der immunvermittelten UEs liegen nicht vor.

Tabelle 1: Ergebnisse (immunvermittelte UEs) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Avelumab + BSC		BSC		Avelumab + BSC vs. BSC HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
JAVELIN Bladder 100, 1. Datenschnitt (21.10.2019)^b					
Nebenwirkungen					
spezifische UEs					
immunvermittelte UEs ^c	344	4,5 [3,6; 6,4] 206 (59,9)	345	n. e. [18,9; n. b.] 63 (18,3)	–
immunvermittelte SUEs	344	n. e. 30 (8,7)	345	n. e. 13 (3,8)	1,86 [0,97; 3,60]; 0,059
immunvermittelte schwere UEs ^d	344	n. e. 45 (13,1)	345	n. e. 16 (4,6)	2,45 [1,38; 4,35]; 0,002
<p>a. Effekt, KI und p-Wert: keine Angabe zur Berechnungsart</p> <p>b. Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation im Interventionsarm bzw. nach der letzten Visite im Vergleichsarm erhoben (siehe Dossierbewertung A21-23 [1]).</p> <p>c. ergänzend dargestellt, aufgrund unklaren Anteils an Ereignissen, die nicht patientenrelevant sind (z. B. asymptomatische UEs vom CTCAE-Grad 1 [11]).</p> <p>d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die immunvermittelten SUEs und schweren UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte für einen höheren / geringeren Schaden ausgesprochen werden.

Nebenwirkungen

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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.

Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs 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.

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen zu immunvermittelten UEs hat der pU keine Subgruppenanalysen vorgelegt.

2.2 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nachgereichte Analysen)

Tabelle 2 zeigt die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die nachgereichten Analysen.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Avelumab + BSC vs. BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Avelumab + BSC vs. BSC Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,86 [0,97; 3,60]; p = 0,059	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs ^c	n. e. vs. n. e. HR: 2,45 [1,38; 4,35]; HR ^d : 0,41 [0,23; 0,72] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate der Nutzenbewertung zum Auftrag A21-23 und des vorliegenden Addendums zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: 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 □ immunvermittelte schwere UEs Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
Für gesundheitsbezogene Lebensqualität, infusionsbedingte Reaktionen sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor.	
Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen. UE: unerwünschtes Ereignis	

Mit den in der Stellungnahme nachgereichten Daten ergibt sich zusätzlich zu den in der Dossierbewertung A21-23 dargestellten positiven und negativen Effekten bei den immunvermittelten schweren UEs ein weiterer Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit einem erheblichen Ausmaß. Dieser negative Effekt bildet sich bereits im Endpunkt schwere UEs ab.

Da die negativen Effekte den positiven Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben weiterhin 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.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Avelumab aus der Dossierbewertung A21-23 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Avelumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-23 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Avelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind	BSC	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avelumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 05.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-23_avelumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Merck Serono, Pfizer Pharma. Avelumab (Bavencio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/658/#dossier>.
3. Merck Serono, Pfizer Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1122: Avelumab (Urothelkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/658/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Merck Serono, Pfizer Pharma. Nachreichung zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1122: Avelumab (Urothelkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/658/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Haanen J, Carbone F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl_4): iv119-iv142. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx225>.
6. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1): 38. <https://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-0160-6>.
7. Puzanov I, Diab A, Abdallah K et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5(1): 95. <https://dx.doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z>.
8. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1714-1768. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>.
9. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 158-168. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1703481>.

10. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. J Natl Compr Canc Netw 2019; 17(3): 255-289.

<https://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2019.0013>.

11. U.S.Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03 [online]. 2009. URL:

https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

Anhang A Ergänzende Ergebnisse zu immunvermittelte UEs auf Cluster-Ebene

Tabelle 5: Cluster immunvermittelter UEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC

Studie Cluster ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + BSC N = 344	BSC N = 345
JAVELIN BLADER 100		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	206 (59,9)	63 (18,3)
immunbedingte Kolitis ^b	66 (19,2)	20 (5,8)
immunbedingte Endokrinopathien: Nebenniereninsuffizienz	5 (1,5)	0 (0)
immunbedingte Endokrinopathien: Schilddrüsenerkrankungen ^c	56 (16,3)	3 (0,9)
immunbedingte Endokrinopathien: Diabetes Mellitus Typ 1	16 (4,7)	9 (2,6)
immunbedingte Hepatitis	26 (7,6)	7 (2,0)
immunbedingte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	22 (6,4)	14 (4,1)
immunbedingte Pankreatitis	4 (1,2)	1 (0,3)
immunvermittelte Pneumonitis	12 (3,5)	1 (0,3)
immunbedingter Hautausschlag ^d	108 (31,4)	17 (4,9)
andere immunbedingte UEs: Enzephalitis	0 (0)	1 (0,3)
andere immunbedingte UEs: Guillain-Barré-Syndrom	1 (0,3)	0 (0)
andere immunbedingte UEs: Myositis	17 (4,9)	2 (0,6)
andere immunbedingte UEs: Uveitis	1 (0,3)	1 (0,3)
andere immunbedingte UEs: Andere	9 (2,6)	1 (0,3)
<p>a. Cluster-Bezeichnung ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen. Die PTs, die in die jeweiligen Cluster potenziell eingeflossen sind, sind Anhang B zu entnehmen.</p> <p>b. darunter insbesondere der PT Diarrhoe (Avelumab [17,7 %] vs. BSC [5,8 %])</p> <p>c. darunter insbesondere die PTs Hyperthyroidismus (Avelumab [6,1 %] vs. BSC [0,3 %]) und Hypothyreose Avelumab [11,6 %] vs. BSC [0,6 %])</p> <p>d. darunter insbesondere die PTs Pruritus (Avelumab [17,2 %] vs. BSC [2,3 %]) und Ausschlag (Avelumab [11,6 %] vs. BSC [1,7 %])</p> <p>BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 6: Cluster immunvermittelter SUEs – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + BSC N = 344	BSC N = 345
JAVELIN BLADER 100		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	30 (8,7)	13 (3,8)
immunbedingte Kolitis	5 (1,5)	1 (0,3)
immunbedingte Endokrinopathien: Nebenniereninsuffizienz	0 (0)	0 (0)
immunbedingte Endokrinopathien: Schilddrüsenerkrankungen	2 (0,6)	0 (0)
immunbedingte Endokrinopathien: Diabetes Mellitus Typ 1	0 (0)	1 (0,3)
immunbedingte Hepatitis	3 (0,9)	2 (0,6)
immunbedingte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	11 (3,2)	8 (2,3)
immunbedingte Pankreatitis	2 (0,6)	0 (0)
immunvermittelte Pneumonitis	2 (0,6)	1 (0,3)
immunbedingter Hautausschlag	1 (0,3)	0 (0)
andere immunbedingte UEs: Enzephalitis	0 (0)	1 (0,3)
andere immunbedingte UEs: Guillain-Barré-Syndrom	1 (0,3)	0 (0)
andere immunbedingte UEs: Myositis	3 (0,9)	0 (0)
andere immunbedingte UEs: Uveitis	0 (0)	0 (0)
andere immunbedingte UEs: Andere	1 (0,3)	0 (0)
a. Cluster-Bezeichnung ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen. Die PTs, die in die jeweiligen Cluster potenziell eingeflossen sind, sind Anhang B zu entnehmen.		
BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;		

Tabelle 7: Cluster immunvermittelter schwerer UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Avelumab + BSC vs. BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avelumab + BSC N = 344	BSC N = 345
JAVELIN BLADER 100		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs(CTCAE ≥ 3)^a	45 (13,1)	16 (4,6)
immunbedingte Kolitis	6 (1,7)	2 (0,6)
immunbedingte Endokrinopathien: Nebenniereninsuffizienz	0 (0)	0 (0)
immunbedingte Endokrinopathien: Schilddrüsenerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
immunbedingte Endokrinopathien: Diabetes Mellitus Typ 1	8 (2,3)	2 (0,6)
immunbedingte Hepatitis	9 (2,6)	2 (0,6)
immunbedingte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	7 (2,0)	9 (2,6)
immunbedingte Pankreatitis	2 (0,6)	1 (0,3)
immunvermittelte Pneumonitis	1 (0,3)	0 (0)
immunbedingter Hautausschlag	6 (1,7)	0 (0)
andere immunbedingte UEs: Enzephalitis	0 (0)	1 (0,3)
andere immunbedingte UEs: Guillain-Barré-Syndrom	1 (0,3)	0 (0)
andere immunbedingte UEs: Myositis	6 (1,7)	0 (0)
andere immunbedingte UEs: Uveitis	0 (0)	0 (0)
andere immunbedingte UEs: Andere	2 (0,6)	0 (0)
<p>a. Cluster-Bezeichnung ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU übernommen. Die PTs, die in die jeweiligen Cluster potenziell eingeflossen sind, sind Anhang B zu entnehmen.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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>		

Anhang B Cluster (PT-Listen) des pU zu immunvermittelten UEs

Tabelle 4-76 (Anhang): PT für die Definition immunvermittelter unerwünschter Ereignisse

Gruppierung	PT
Immunvermittelte Pneumonitis	
Immunvermittelte Pneumonitis	Akute interstitielle Pneumonitis, Autoimmune Lungenerkrankung, Immunvermittelte Pneumonitis, Interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis
Immunbedingte Hepatitis	
Immunbedingte Hepatitis	Akutes Leberversagen, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Autoimmune Hepatitis, Arzneimittelbedingter Leberschaden, Leberenzym erhöht, Leberversagen, Leberfunktion anomal, Hepatitis, Akute Hepatitis, Hepatozelluläre Schädigung, Lebertoxizität, Hypertransaminasämie, Immunvermittelte Hepatitis, Lebererkrankung, Leberfunktionstest anomal, Leberfunktionstest erhöht, Leberverletzung, Transaminasen erhöht
Immunbedingte Kolitis	
Immunbedingte Kolitis	Akute hämorrhagische ulzerative Kolitis, Allergische Kolitis, Autoimmune Kolitis, Autoimmune Enteropathie, Kolitis, Colitis cystica profunda, Erosive Kolitis, Kolitis ischämisch, Mikroskopische Kolitis, Psychogene Kolitis, Kolitis ulcerosa, Morbus Crohn, Diarrhö, Diarrhö hämorrhagisch, Diarrhö Neugeborenes, Enteritis, Enterokolitis, Hämorrhagische Enterokolitis, Eosinophile Kolitis, Immunvermittelte Enterokolitis, Entzündliche Darmerkrankung, Nekrotisierende Kolitis, Neutropene Kolitis, Pseudopolyposis, Segmentale divertikuläre Kolitis
Immunbedingte Endokrinopathien	
Nebenniereninsuffizienz	Addisonische Krankheit, Nebennieren-Androgenmangel, Nebennierenatrophie, Nebenniereninsuffizienz, Nebennierensuppression, Nebennierenrindeninsuffizienz akut, Cortisolmangel, Glucocorticoid-Mangel, Aldosteronmangel, Mineralocorticoid-Mangel, Primäre Nebenniereninsuffizienz, Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär, Steroidentzugssyndrom
Funktionsstörung der Hypophyse	Hypophysitis, Hypopituitarismus, Lymphozytäre Hypophysitis
Schilddrüsenerkrankungen: Hyperthyroidismus	Basedow-Krankheit, Thyreotropin im Blut erniedrigt, Hyperthyroidismus, Marine-Lenhart-Syndrom, Primäre Hyperthyreose, Sekundäre Hyperthyreose, Schilddrüsenerkrankung, Thyreotoxische Krise, Periodische Paralyse bei Hyperthyreose, Thyroxin erhöht, Toxische Struma, Toxische noduläre Struma
Schilddrüsenerkrankungen: Schilddrüsenunterfunktion	Autoimmune Hypothyreose, Thyreotropin im Blut erhöht, Hypothyreote Struma, Hypothyreose, Immunvermittelte Unterfunktion der Schilddrüse, Myxödem, Primäre Hypothyreose, Sekundäre Hypothyreose, Tertiäre Hypothyreose, Schilddrüsenatrophie, Vorübergehende Hypothyroxinämie bei Frühgeburt
Schilddrüsenerkrankungen: Thyreoiditis	Immunthyreoiditis, Immunvermittelte Thyreoiditis, Stumme Thyreoiditis, Schilddrüsenfunktionstest anomal, Thyreoiditis, Thyreoiditis akut, Thyreoiditis chronisch, Thyreoiditis fibrös chronisch, Thyreoiditis subakut
Diabetes Mellitus Typ 1	Diabetes mellitus, Diabetische Ketoazidose, Hyperglykämie, Latenter Autoimmundiabetes beim Erwachsenen, Diabetes mellitus Typ 1

Abbildung 1: Cluster (PT-Listen) des pU, Teil 1 (Quelle: Modul 4 A, S. 294 [2])

Gruppierung	PT
Hypogonadismus	Hypogonadismus, Hypogonadismus der Frau, Hypogonadismus des Mannes, Late-Onset-Hypogonadismus-Syndrom, Primärer Hypogonadismus, Sekundärer Hypogonadismus
Immunbedingte Myokarditis	
Immunbedingte Myokarditis	Autoimmunmyokarditis, Immunvermittelte Myokarditis, Myokarditis
Immunbedingte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	
Immunbedingte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Akute Nierenschädigung, Autoimmune Nephritis, Immunvermittelte Nephritis, Lupusnephritis, Nephritis, Nephritis hämorrhagisch, Perinephritis, Nierenversagen, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Tubulointerstitielle Nephritis, Tubulo-interstitielle Nephritis mit Uveitis Syndrom
Immunbedingte Pankreatitis	
Immunbedingte Pankreatitis	Autoimmunpankreatitis, Immunvermittelte Pankreatitis, Pankreatitis, Pankreatitis akut, Pankreatitis nekrotisierend
Immunbedingter Hautausschlag	
Immunbedingte Hautausschlag	Akut generalisierendes pustulöses Exanthem, Autoimmune Dermatitis, Kutane Vaskulitis, Dermatitis akneiform, Dermatitis bulloes, Dermatitis exfoliativa, Dermatitis exfoliativa generalisiert, Medikamentenausschlag, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Epidermalnekrose, Erythem, Erythema multiforme, Exfoliativer Hautausschlag, Immunvermittelte Dermatitis, Okulomukokutanes Syndrom, Pemphigoid, Pruritus, Allergischer Pruritus, Ausschlag, Erythematöser Hautausschlag, Makulöser Ausschlag, Ausschlag makulopapulös, Ausschlag papulös, Ausschlag mit Juckreiz, Ausschlag pustulös, Hautnekrose, Hautreaktion, Hauttoxizität, Stevens-Johnson-Syndrom, Target-Läsion, Epidermolysis acuta toxica, Toxischer Hautausschlag
Andere immunbedingte unerwünschte Ereignisse	
Enzephalitis	Autoimmune Enzephalopathie, Enzephalitis, Enzephalitis autoimmun, Enzephalopathie, Immunvermittelte Enzephalitis
Guillain-Barré-Syndrom	Autoimmune demyelinisierende Erkrankung, Entmarkung, Guillain-Barré-Syndrom, Miller-Fisher-Syndrom
Myasthenes Syndrom	Myasthenia gravis, Myastheniesyndrom
Myositis	Autoimmunmyositis, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Immunvermittelte Myositis, Myositis, Polymyositis, Rhabdomyolyse
Uveitis	Autoimmune Uveitis, Immunvermittelte Uveitis, Iridozyklitis, Iritis, Uveitis, Vogt-Koyanagi-Harada-Krankheit
Graft-versus-Host-Syndrom	Akute Graft-versus-Host-Erkrankung, Akute Graft-versus-Host-Erkrankung des Darms, Akute Graft-versus-Host-Erkrankung der Leber, Akute Graft-versus-Host-Erkrankung der Haut, Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung, Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung des Darms, Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung der Leber, Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung der Haut, Graft-versus-Host-Syndrom, Graft-versus-Host-Reaktion des Auges, Graft-versus-Host-Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, Graft-versus-Host-Reaktion der Leber, Graft-versus-Host-Reaktion der Lunge, Kutane Graft-versus-Host-Reaktion
Andere	Anämie aplastisch, Autoimmune Anämie, Autoimmune aplastische Anämie, Autoimmune Arthritis, Autoimmunerkrankung, Autoimmune Erkrankung des Auges, Autoimmunhämolytische Anämie, Autoimmun-Neuropathie, Autoimmune Neutropenie, Autoimmune Panzytopenie, Autoimmune Perikarditis, Autoimmune Retinopathie, Lupus erythematodes integumentalis, Psoriasisforme Dermatitis, Duodenitis, Erkrankung des Nervus facialis, Gastritis, Hämolytische Anämie, Hämophagozytische Lymphohistiozytose, Histiozytäre nekrotisierende Lymphadenitis, Parese des Nervus hypoglossus, Parese des III. Hirnnervs, Immunthrombozytopenische Purpura, Immunvermittelte Arthritis, Immunvermittelte Neuropathie, Immunvermittelte Panzytopenie, Parese des IV. Hirnnervs, Meningitis, Myelitis, Perikarditis, Lähmung der peripheren Nerven, Polymyalgia rheumatica, Psoriasis, Rheumatoide Arthritis, Sarkoidose, Sjogren Syndrom, Abstoßung eines soliden Organtransplantats, Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, Systemischer Lupus erythematodes, Parese des Nervus Trigemini, Vaskulitisches Ulkus, Vaskulitis, Parese des VI. Nervs, Vitiligo
Die zu berücksichtigenden PT wurden im Rahmen des Safety-Reviews festgelegt (Liste der Tier 1 UE) und unterliegen regelmäßigen Prüfungen [70]. PT: Preferred Term, UE=Unerwünschtes Ereignis.	

Abbildung 2: Cluster (PT-Listen) des pU, Teil 2 (Quelle: Modul 4 A, S. 295 f. [2])