

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avelumab Urothelkarzinom

Berlin, den 22. Juni 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Avelumab (Urothelkarzinom) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1122,

Auftrag: A21-23, Version 1.0, Stand: 28.05.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4499/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_A-velumab_D-646.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-03-01-D-646:

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

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	4
Eingeschlossene Studie	4
Eingeschlossene Endpunkte	6
Mortalität.....	6
OS	6
Morbidity.....	6
Symptomatik und Gesundheitszustand.....	6
Sicherheit	6
UE	6
Schwerwiegende UE (SUE)	6
Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3+).....	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fazit	7
Literaturverzeichnis.....	7

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Avelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulinklasse G1 (IgG1), der gegen den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) gerichtet ist. Avelumab bindet an PD-L1 und hemmt die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 (programmierter Zelltod 1) und B7.1. Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf zytotoxische CD8+ T-Zellen aufgehoben, was zur Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antworten führt. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Avelumab mittels antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität (ADCC) eine direkte Tumorzelllyse, die durch natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vermittelt ist, induziert (1).

Avelumab wurde zugelassen als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom („urothelial carcinoma“, UC), die nach einer Platin-basierten Chemotherapie progressionsfrei sind.

Im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Avelumab in o. g. Indikation bewertet.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Avelumab

Fragestellung	Indikation	ZVT ^a
1	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.	Best Supportive Care (BSC) ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Die AkdÄ stimmt der Festlegung zu, merkt allerdings an, dass eine Heterogenität in der Folgebehandlung (Best Supportive Care, BSC) der Patienten dieser Studie vorhanden ist und dass im deutschen Versorgungskontext ein größerer Anteil an Patienten einen Checkpoint-Inhibitor (CI) im Rahmen der BSC erhalten hätte.

Eingeschlossene Studie

Es wurde die zulassungsrelevante Studie JAVELIN Bladder 100 (2) eingeschlossen. Es handelt sich um eine noch laufende, multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, kontrollierte klinische Studie der Phase III.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom im Tumorstadium IV eingeschlossen, die nach einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie progressionsfrei waren. Die Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 700 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Avelumab + BSC oder BSC randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Grad des besten Ansprechens auf die Induktionschemotherapie in der Erstlinie (komplettes oder partielles Ansprechen vs. stabile Krankheit) sowie Lokalisation der Metastasen (viszeral vs. nicht viszeral).

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) in der Gesamtpopulation und der präspezifizierten PD-L1-positiven Subpopulation. Folgende patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden durch das IQWiG ebenfalls in die Bewertung eingeschlossen: Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UE). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) wurden in der Studie nicht erhoben.

Durch das offene Studiendesign besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für die sekundären Endpunkte.

Durch die Beschränkung auf Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 kommt es zu einer Selektion von Patienten mit gutem Allgemeinzustand.

Das Studiendesign ist aus heutiger Sicht nur bedingt zielführend. Im Wesentlichen wird im Avelumab-Arm (AVE-A) eine potenzielle Zweitlinientherapie mit einem CI als „Erhaltungstherapie“ vorgezogen. Im BSC-Arm (BSC-A) wurde keine Zweitlinientherapie definiert. Aus dem Gesamtkollektiv der Kontrollgruppe erhielten insgesamt 61,7 % eine systemische Folgetherapie, darunter 44 % einen CI. Bezogen auf die Patienten mit Progress (N = 263) (3) sind dies 58,6 % (154/263). Dies sind weniger Patienten als im deutschen Versorgungskontext mit CI behandelt worden wären, daher bestehen Zweifel an der Übertragbarkeit der Ergebnisse.

Es wäre aus heutiger Sicht relevanter gewesen, ein Vorziehen der CI-Therapie ohne Progress mit einer definierten CI-Therapie erst bei Progress zu vergleichen.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass es keine präspezifizierte Subgruppenanalysen für die PD-L1-negativen Patienten gab und keine Daten zur HRQoL erhoben wurden.

Die Ausgewogenheit der Patientenkohorten in den zwei Therapiearmen ist etwas unklar, da im AVE-A mehr Patienten mit PD-L1-Positivität eingeschlossen wurden (AVE-A 54 % vs. BSC-A 48 %).

Für die Beurteilung anhaltender Remissionen mit langem progressionsfreiem Überleben (PFS), die einen wesentlichen Zusatznutzen darstellen würde, ist die Beobachtungszeit (noch) zu kurz.

Die Operationalisierung des Endpunktes Sicherheit als „mediane Zeit bis zum Ereignis“ für das Auftreten von UE ist nicht zielführend. Für die klinische Bewertung der Toxizität sind primär die kumulativen Inzidenzen der UE in den beiden Therapiearmen wichtig. Insbesondere bei der Beurteilung von CI führt diese Operationalisierung zu einer sehr

hohen Verzerrung, da bekannt ist, dass viele der Nebenwirkungen von CI, wie die typischen immunvermittelten UE, erst verzögert auftreten. Aus diesem Grund werden durch die AkdÄ für die Beurteilung des Endpunktes Sicherheit nur die kumulativen Inzidenzen herangezogen.

Eingeschlossene Endpunkte

Mortalität

OS

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:

- AVE-A 22,1 vs. BSC-A 14,6 (Hazard Ratio [HR] 0,7 (95 % Konfidenzintervall (0,56–0,86), $p < 0,01$)

Für das OS ergibt sich somit ein statistisch signifikanter Vorteil für Avelumab gegenüber BSC.

Morbidität

Symptomatik und Gesundheitszustand

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Sicherheit

Kumulative Inzidenzen:

UE

- AVE-A 98,3 % vs. BSC-A 78,8 %

Schwerwiegende UE (SUE)

- AVE-A 33,1 % vs. BSC-A 22 %

Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3+)

- AVE-A 51,5 % vs. BSC-A 29,3 %

Das IQWiG hat die kumulativen Inzidenzen spezifischer Nebenwirkungen, die bei mindestens zehn Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, in einer Tabelle aufgeführt (Tabelle 24, IQWiG Dossierbewertung S. 70ff.). Alle Nebenwirkungen traten häufiger im AVE-A auf, außer „Hämaturie“ und „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“, die in beiden Studienarmen gleich häufig waren, und „Schmerz in einer Extremität“, sowie „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die im BSC-A geringfügig häufiger waren.

Das IQWiG stellt dar, dass für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ keine verwertbaren Daten vorliegen, da diese nur für den experimentellen Arm vorliegen. Ergänzend wird dargestellt, dass im AVE-A 13,7 % die Behandlung wegen UE abgebrochen haben.

Insgesamt zeigt sich im AVE-A eine höhere Rate an Nebenwirkungen. Aufgrund der gewählten Operationalisierung wurde keine statistische Analyse der Raten der kumulativen Inzidenzen in den beiden Armen durchgeführt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im AVE-A konnte gegenüber dem BSC-A ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil erreicht werden. Allerdings wird dieser Effekt für die Beurteilung des Zusatznutzens deutlich dadurch eingeschränkt, dass entsprechend auch eine höhere Toxizität der Therapie im AVE-A verzeichnet wurde. Ein Vorteil bei den Endpunkten Gesundheitszustand und Symptomatik für Avelumab konnte nicht gezeigt werden, Daten zu HRQoL wurden nicht erhoben. Weiterhin wurde das Gesamtüberleben bei den PD-L1-negativen Patienten nicht präspezifiziert analysiert, obwohl bekannt ist, dass CI bei diesen Patienten – erwartungsgemäß – einen geringeren therapeutischen Effekt haben (4).

Aufgrund der bereits genannten Zweifel bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und die (noch) zu kurze Beobachtungszeit ist es problematisch, den Zusatznutzen auf Grundlage dieser Daten zu quantifizieren.

Durch das hohe Verzerrungspotenzial des offenen Studiendesigns ist allenfalls ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen anzunehmen.

Wegen der beschriebenen Unsicherheit ist aus Sicht der AkdÄ eine Quantifizierung des Zusatznutzens problematisch, auch weil die in der Studie behandelte Fragestellung aus heutiger Sicht nicht zeitgemäß ist.

Aus diesem Grund sieht die AkdÄ für Avelumab in der vorliegenden Indikation einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer Platin-basierten Chemotherapie progressionsfrei sind und einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen, für Avelumab + BSC gegenüber BSC ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Literaturverzeichnis

1. Merck Europe B.V.: Fachinformation "Bavencio® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Januar 2021.
2. Powles T, Park SH, Voog E et al.: Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020; 383: 1218-1230.
3. Powles T, Park SH, Voog E et al.: Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma (Supplement). N Engl J Med 2020; 383: 1218-1230.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-038OLI_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04.pdf (letzter Zugriff: 8. Juni 2021). AWMF-Register-Nummer: 032/038OL. Langversion 2.0, Stand: März 2020.