

# Tragende Gründe

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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Avelumab (Neues Anwendungsgebiet: Erstlinien-  
Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit lokal  
fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom)

Vom 19. August 2021

## Inhalt

|            |                                                                                                                                  |           |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b>  | <b>Rechtsgrundlage</b> .....                                                                                                     | <b>2</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....                                                                                          | <b>2</b>  |
| <b>2.1</b> | <b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b><br><b>3</b>                              |           |
| 2.1.1      | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avelumab (Bavencio) gemäß<br>Fachinformation.....                                              | 3         |
| 2.1.2      | Zweckmäßige Vergleichstherapie.....                                                                                              | 3         |
| 2.1.3      | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....                                                                             | 5         |
| 2.1.4      | Kurzfassung der Bewertung.....                                                                                                   | 10        |
| <b>2.2</b> | <b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung<br/>infrage kommenden Patientengruppen</b> ..... | <b>11</b> |
| <b>2.3</b> | <b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....                                                                 | <b>11</b> |
| <b>2.4</b> | <b>Therapiekosten</b> .....                                                                                                      | <b>11</b> |
| <b>3.</b>  | <b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....                                                                                          | <b>14</b> |
| <b>4.</b>  | <b>Verfahrensablauf</b> .....                                                                                                    | <b>14</b> |

## **1. Rechtsgrundlage**

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

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

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

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

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

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

lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Avelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Avelumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avelumab (Bavencio) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.08.2021):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best Supportive Care

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

---

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

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Demnach finden sich weder in nationalen oder internationalen Leitlinien noch in der Beteiligung der Fachgesellschaften Empfehlungen hinsichtlich einer Erhaltungstherapie

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

Nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse ist in dieser spezifischen Behandlungssituation keine Standardtherapie etabliert. Der G-BA geht davon aus, dass insbesondere angesichts des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums der Patienten, in dieser Situation eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität erfolgt. Im Ergebnis wird somit Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Avelumab wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

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

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

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

Im Rahmen der Studie wurde Avelumab abweichend von den Vorgaben in der Fachinformation, welche eine Dosierung von 800 mg alle 2 Wochen unabhängig vom Körpergewicht vorsieht, in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen

verabreicht. Für den in der Nutzenbewertung untersuchten Vergleich wird davon ausgegangen, dass die Abweichung von der Dosierung gemäß Fachinformation keinen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte hat.

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

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

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

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

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

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

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

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

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

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

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

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

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

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

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

### *Symptomatik (NFB1SI-18)*

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

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

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

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

„Treatment Side Effects“ (TSE) Subskala:

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

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

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

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

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

### Lebensqualität

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

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse*

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

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

#### *Schwerwiegende UE*

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

#### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

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

#### *Abbruch wegen UE*

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

#### *Spezifische UE*

Bei Betrachtung der spezifischen UE im Detail zeigt sich für die spezifischen UE „Hypothyreose“ (PT, UE), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, UE), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SOC, UE), „Arthralgie“ (PT, UE), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (SOC, UE), „Erkrankungen der Haut und des

Unterhautgewebes“ (SOC, UE) „Lipase erhöht“ (PT, schwere UE), „Amylase erhöht“ (PT, schwere UE), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SOC, schwere UE) jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Avelumab + BSC. Für den Endpunkt „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen einschl. Zysten und Polypen“ (SOC, schwere UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Avelumab + BSC im Vergleich zu BSC.

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

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

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

### Gesamtbewertung

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

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

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

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

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

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

Best Supportive Care im Vergleich zu alleiniger Best Supportive Care ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Das Verzerrungspotential wird für das Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

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

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

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

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

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

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

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

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

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den schweren UE, sowie im Detail überwiegend auch bei den spezifischen UE. Das Ausmaß dieser Nachteile wird jedoch nicht als derart schwerwiegend beurteilt, als dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung im

Ausmaß des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre. Aufgrund relevanter Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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

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

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

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

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bavencio (Wirkstoff: Avelumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Mai 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bavencio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avelumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

## **2.4 Therapiekosten**

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

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

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

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2021

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Laut der Fachinformation von Avelumab ist vor den ersten 4 Infusionen von Avelumab eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

### Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

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

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

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 5. Juli 2021 statt.

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

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. August 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

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

Berlin, den 19. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken