

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avelumab (Bavencio®)

Merck Serono GmbH
und
Pfizer Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 17.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens je Endpunktkategorie, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Bladder 100	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
DRS-P	Disease-Related Symptoms – Physical
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision)
ID	Identifikationsnummer
KI	Konfidenzintervall
MCC	Merkelzellkarzinom (Merkel cell carcinoma)
NB	Nicht berechenbar
NE	Nicht erreicht
NFBISI-18	National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18
PD-L1	Programmierter Zelltod-Ligand 1 (Programmed Cell Death Ligand 1)
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
UC	Urothelkarzinom (urothelial carcinoma)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analogue Scale
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Serono GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Merck Europe B.V.
Anschrift:	Alsfelder Straße 17 64289 Darmstadt

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Europe B.V. (örtlicher Vertreter: Merck Serono GmbH)
Anschrift:	Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Avelumab
Handelsname:	Bavencio®
ATC-Code:	L01XC31
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42710
Pharmazentralnummer (PZN)	13228058
ICD-10-GM-Code	C65, C66, C67, C68
Alpha-ID	I22909 I20339, I20177, I85688, I103485, I104520, I20179, I20190, I20176, I20178, I20340, I20220, I20221, I20341, I22609, I22610, I22613, I22611, I22612, I22614, I14598, I14597, I22423, I14599, I22425, I22424, I30262, I15091, I103444, I15093, I15092, I15360, I15359, I15361, I15411, I15410, I15412, I15288, I15290, I15289, I14841, I104521, I14842, I14845, I20678, I14846, I14847, I14843, I14844, I20686, I104522, I20685, I20690, I20689, I20688, I20687, I13890, I13898, I110214, I13891, I13895, I103445, I103446, I13892, I13893, I13899, I110775, I127451, I13894, I14333, I14331, I13896, I14332, I14334, I22890, I22763, I22762, I22753, I22759, I22754, I22760, I22761, I15482, I103907, I103905, I103904, I85033, I110559, I15484, I15483
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; GM: German Modification; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; ID: Identifikationsnummer; PZN: Pharmazentralnummer.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	21.01.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“ UC: Urothelkarzinom.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (Merkel cell carcinoma, MCC) angewendet.	18.09.2017
Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) angewendet (siehe Abschnitt 5.1). ^a	24.10.2019
<p>a: Aufgrund des Umfangs des Abschnitts 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird dieser hier nicht mit angegeben. Der Inhalt des Abschnitts 5.1 ist der Fachinformation von Bavencio[®] zu entnehmen.</p> <p>MCC: Merkelzellkarzinom; RCC: Nierenzellkarzinom.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinien-Erhaltungstherapie des Urothelkarzinoms	BSC

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
BSC: Best Supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 9. Juli 2020 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV mit dem G-BA zur Festlegung der zVT statt (Beratungsanforderung 2020-B-106). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 22. September 2020 festgehalten. Hierbei wurde die zVT BSC bestimmt.

Der Zulassung von Avelumab im Anwendungsgebiet der Erstlinien-Erhaltungstherapie des Urothelkarzinoms liegt die Studie JAVELIN Bladder 100 zugrunde. Im Rahmen dieser randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab versus BSC bei Urothelkarzinom untersucht. Somit ermöglicht die Studie einen direkten Vergleich gegenüber der zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Mittels einer systematischen Literatur- und Registerrecherche wurde die Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 als relevante Datenquelle für die Nutzenbewertung von Avelumab identifiziert. Die Studie JAVELIN Bladder 100 ermöglicht einen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird der der Zulassung zugrundeliegende Datenschnitt vom 21. Oktober 2019 herangezogen (siehe Tabelle 1-7). Ergebnisse des Safety-Updates vom 19. Januar 2020 werden in Modul 4 ergänzend dargestellt.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens je Endpunktkategorie, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Bladder 100

JAVELIN Bladder 100	Avelumab vs. BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens je Endpunktkategorie
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median (Monate): 21,4 vs. 14,3 HR: 0,69 [0,56; 0,86]; 0,0010	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Median (Monate): 3,7 vs. 2,0 HR: 0,62 [0,52; 0,75]; <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	Hedges' g: 0,12 [-0,04; 0,27]; 0,1416	
Symptomatik: DRS-P	Hedges' g: 0,08 [-0,08; 0,23]; 0,3283	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
NFBISI-18	Hedges' g: 0,06 [-0,09; 0,22]; 0,4387	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

JAVELIN Bladder 100	Avelumab vs. BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens je Endpunktkategorie
Verträglichkeit		
Gesamtraten		Zusatznutzen nicht belegt
Jegliche UE	Median (Monate): 0,5 vs. 1,3 HR: 2,33 [1,97; 2,75]; <0,0001	
Schwere UE	Median (Monate): 8,0 vs. 15,6 HR: 1,50 [1,19; 1,88]; 0,0004	
Schwerwiegende UE	Median (Monate): 28,3 vs. 15,2 HR: 0,95 [0,73; 1,22]; 0,6663	
Zum Therapieabbruch führende UE ^a	Median (Monate): NE vs. NE HR: NB RR: 95,28 [5,90; 1539,38] Inzidenz: 13,7% vs. 0%	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Jegliche immunvermittelte UE	Median (Monate): NE vs. NE HR: 21,17 [8,62; 52,01]; <0,0001 Inzidenz: 29,4% vs. 1,4%	
Schwere immunvermittelte UE	Median (Monate): NE vs. NE HR: 21,38 [2,89; 158,38]; <0,0001 Inzidenz: 7,0% vs. 0,3%	
Schwerwiegende immunvermittelte UE	Median (Monate): NE vs. NE HR: 13,57 [1,79; 102,72]; 0,0010 Inzidenz: 4,7% vs. 0,3%	
Jegliche infusionsbedingte Reaktionen ^b	Median (Monate): NE vs. NE HR: NB RR: 149,43 [9,30; 2401,70] Inzidenz: 21,5% vs. 0%	
Schwere infusionsbedingte Reaktionen ^b	Median (Monate): NE vs. NE HR: NB RR: 7,02 [0,36; 135,40] Inzidenz: 0,9% vs. 0%	
Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen ^b	Median (Monate): NE vs. NE HR: NB RR: 9,03 [0,49; 167,01] Inzidenz: 1,2% vs. 0%	
Krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse ^c		
Jegliche krankheitsbezogene UE	Median (Monate): NE vs. NE HR: 0,55 [0,37; 0,81]; 0,0026	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

JAVELIN Bladder 100	Avelumab vs. BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens je Endpunktkategorie
<p>a: Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass im Kontrollarm, aufgrund der ausschließlichen Behandlung mit BSC, keine Therapieabbrüche möglich sind.</p> <p>b: Da im Rahmen einer Behandlung mit BSC in der Regel keine Infusionen verabreicht werden, sind im Kontrollarm keine infusionsbedingten Reaktionen zu erwarten.</p> <p>c: Folgende PT wurden als potenziell krankheitsbezogene UE identifiziert: Blasenkrebs, Blasenübergangszellkarzinom, Krebs Schmerzen, Progression einer Erkrankung, Progression eines malignen Neoplasmas, Hirnhautmetastasen, Blasenkarzinom mit Metastasen, Progression einer Neubildung, Übergangszellkarzinom, Tumor-bedingtes Fieber, Tumorblutung, Tumorschmerzen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist insbesondere zu berücksichtigen, dass alle unter dem PT Progression einer Erkrankung dokumentierten Ereignisse von Grad 5 waren.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; DRS-P: Disease-Related Symptoms – Physical; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; NFBISI-18: National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.</p>		

Mortalität***Gesamtüberleben***

Avelumab zeigt im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie für alle Patienten im Anwendungsgebiet eine bislang nicht erreichte statistisch signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mehr als sieben Monate auf 21,4 Monate. Das Risiko zu versterben wurde um 31% gegenüber der zVT reduziert (HR [95%-KI]: 0,69 [0,56; 0,86]; $p < 0,0010$). Die Überlebenschance im Interventionsarm betrug nach einem Jahr 71% gegenüber 58% im Kontrollarm und nach zwei Jahren 48% gegenüber 37%.

Morbidität***Progressionsfreies Überleben***

Die Zeit bis zur Progression oder Tod lag im Median bei 3,7 Monaten im Interventionsarm gegenüber 2,0 Monaten im Kontrollarm. Avelumab reduzierte das Risiko für eine Progression oder Tod um 38% gegenüber BSC. Es konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Avelumab im Vergleich zur zVT gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,62 [0,52; 0,75]; $p < 0,0001$).

EQ-5D VAS

Für die EQ-5D VAS zeigten sich in beiden Studienarmen über die gesamte Erhebungsdauer vergleichbare Ergebnisse (Hedges' g [95%-KI]: 0,12 [-0,04; 0,27]; $p = 0,1416$). Insgesamt bleibt der Gesundheitszustand trotz aktiver Therapie mit Avelumab im Vergleich zur zVT erhalten.

DRS-P

Hinsichtlich der symptomatischen Subskala DRS-P des NFBISI-18 zeigten sich über die gesamte Erhebungsdauer vergleichbare Ergebnisse in beiden Studienarmen (Hedges' g

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[95%-KI]: 0,08 [-0,08; 0,23]; $p=0,3283$). Die symptombezogene Lebensqualität bleibt unter einer Therapie mit Avelumab im Vergleich zur zVT erhalten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***NFBISI-18***

In Bezug auf den NFBISI-18 Gesamtscore zeigten sich über die gesamte Erhebungsdauer für beide Studienarme vergleichbare Ergebnisse (Hedges' g [95%-KI]: 0,06 [-0,09; 0,22]; $p=0,4387$). Dies spiegelt einen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Avelumab im Vergleich zur zVT wider.

Verträglichkeit

In der Gesamtschau ergeben sich für die Therapie mit Avelumab im Vergleich zu BSC für die unerwünschten Ereignisse positive wie auch negative Effekte. Das Risiko für jegliche (HR [95%-KI]: 2,33 [1,97; 2,75]; $p<0,0001$) und schwere (HR [95%-KI]: 1,50 [1,19; 1,88]; $p=0,0004$) unerwünschte Ereignisse war unter der Behandlung mit Avelumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant erhöht. Das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,95 [0,73; 1,22]; $p=0,6663$). Die beobachteten unerwünschten Ereignisse waren meist von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse traten bei 14% der Patienten unter der Behandlung mit Avelumab auf. Im Kontrollarm sind aufgrund der ausschließlichen Behandlung mit BSC keine Therapieabbrüche möglich. Insbesondere das statistisch signifikant höhere Risiko für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse sowie das Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen im Interventionsarm sind darauf zurückzuführen, dass mit Avelumab ein aktiver, hochwirksamer immunonkologischer Wirkstoff gegen eine unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen verglichen wird. Die Auswertung jeglicher krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Avelumab (HR [95%-KI]: 0,55 [0,37; 0,81]; $p=0,0026$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinien-Erhaltungstherapie des Urothelkarzinoms	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Durch die Therapie mit Avelumab konnte in der Studie JAVELIN Bladder 100 eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Patienten im Anwendungsgebiet unabhängig vom PD-L1-Status erzielt werden. Das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich durch die Therapie mit Avelumab im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie statistisch signifikant um mehr als sieben Monate. Dieser Überlebensvorteil wurde bisher nicht erreicht. Somit wird für die Patienten seit Beginn der Erstlinientherapie im Median eine Überlebensdauer von insgesamt über zwei Jahren erreicht. Die mediane Dauer bis zum Progress oder Tod wie auch die Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod wurden unter der Therapie mit Avelumab im Vergleich zur zVT um knapp 50% verlängert. Das Risiko für eine Progression oder Tod konnte unter Therapie mit Avelumab gegenüber der zVT um 38% signifikant reduziert werden. Für die patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS, DRS-P und NFBISI-18 zeigten sich über die gesamte Erhebungsdauer keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Damit erzielt Avelumab eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem weitgehenden Erhalt des Gesundheitszustandes sowie der symptombezogenen als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Risiko für jegliche und schwere unerwünschte Ereignisse war unter der Behandlung mit Avelumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant höher, wohingegen kein Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bestand. Die niedrige Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen steht im Einklang mit dem statistisch signifikanten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorteil für Avelumab hinsichtlich des Items „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ des patientenberichteten Fragebogens NFBISI-18. Avelumab ist ein hochwirksamer immunonkologischer Wirkstoff, der als Infusion verabreicht wird. Dies impliziert sowohl die bereits bekannten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse als auch infusionsbedingte Reaktionen. Im Vergleich zu BSC traten diese Ereignisse entsprechend häufiger auf. Im Hinblick auf die patientenrelevanten krankheitsbezogenen unerwünschten Ereignisse konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für Avelumab gezeigt werden.

Nach Abwägen der Ergebnisse in den betrachteten Endpunktkategorien und vor dem Hintergrund, dass durch die Erstlinien-Erhaltungstherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms mit Avelumab erstmals auch ungeachtet vom PD-L1-Status eine Behandlungsoption mit einem signifikanten Überlebensvorteil verfügbar ist, sind in der Gesamtschau die deutlichen Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit hervorzuheben. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprechen dem bereits bekannten und gut charakterisierten Nebenwirkungsprofil von Avelumab. Diese Nebenwirkungen sind handhab- und behandelbar. Bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität im Vergleich zur zVT sind insbesondere die Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens unter einer Therapie mit Avelumab von erheblicher Bedeutung für die Patienten im Anwendungsgebiet. Zusammenfassend ergibt sich daraus für die Behandlung mit Avelumab ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Avelumab ist zugelassen als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom unabhängig vom PD-L1-Status die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.

Der Begriff Urothelkarzinom wird oftmals gleichbedeutend mit dem Harnblasenkarzinom verwendet, da die Harnblase den größten Teil des gesamten Urothels und den überwiegenden Teil der urothelialen Tumore ausmacht. Harnblasenkarzinome stellen bei Frauen 80% und bei Männern 87% aller Karzinome der ableitenden Harnwege dar.

Das mittlere Erkrankungsalter lag 2016 für Männer bei 74 Jahren und für Frauen bei 77 Jahren. Von den jährlich etwa 30.000 Neuerkrankungen in Deutschland weisen Männer mit 75% eine deutlich höhere Inzidenz für das Harnblasenkarzinom auf. Entsprechend ist bei der Gesamtheit der malignen Erkrankungen der Harnorgane die altersabhängige Häufung und die Sterblichkeit bei Männern deutlich höher als bei Frauen. Die Mortalitätsrate der an einem Urothelkarzinom erkrankten Patienten in der EU beträgt bis zu 30.000 Fälle pro Jahr.

Neben einem höheren Lebensalter zählt v. a. das Rauchen zu den wichtigsten Risikofaktoren. Raucher weisen ein etwa 50%iges höheres Risiko für Harnblasenkrebs im Vergleich zu Nichtrauchern auf. Weitere Risikofaktoren sind Zytostatika, Strahlentherapie, chronische Entzündungsprozesse, bestimmte genetische Prädispositionen, bestimmte Chemikalien sowie die Einnahme des Antidiabetikums Pioglitazon, Luftverschmutzung, Arsen und Chlor im Trinkwasser.

Die prognostizierte Patientenzahl in der Zielpopulation für Deutschland im Jahr 2021 liegt bei 4.682 Patienten. Für Frauen ist basierend auf den Daten seit 1999 anzunehmen, dass sich die Inzidenz und Prävalenz auch für die nächsten fünf Jahre weiterhin auf einem konstanten Niveau bewegen wird. Bei Männern konnte ein leichter Anstieg über die letzten 18 Jahre verzeichnet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bis heute gilt die radikale Zystektomie mit der Entfernung befallener Lymphknoten als Standardtherapie mit kurativem Ansatz bei einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ($\geq pT2$). Etwa 30% der Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie unterzogen haben, erfahren ein Rezidiv. Zum Zeitpunkt der Diagnose befinden sich bereits 10-15% im Stadium T4 und haben Fernmetastasen entwickelt. Die Therapiemaßnahmen beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom sind limitiert. Gemäß den Leitlinien soll bei Eignung für Cisplatin dieses in Form einer Kombinationstherapie (mit Gemcitabin oder mit Methotrexat/Doxorubicin/Vinblastin) eingesetzt werden. Aufgrund der grundsätzlich geringeren Toxizität von Carboplatin im Vergleich zu Cisplatin besteht die Möglichkeit bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, alternativ eine Off-Label-Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Carboplatin einzusetzen. Bei Nichteignung für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie können Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren eine Immuntherapie mit Atezolizumab oder Pembrolizumab erhalten.

Die mediane Ansprechdauer auf eine Chemo- oder Immuntherapie in der Erstlinie beträgt nur etwa 4-16 Monate. Es ist essenziell, das Voranschreiten der Erkrankung mit Hilfe einer Erhaltungstherapie so lange wie möglich zu verhindern, um die Überlebenszeit für den Patienten zu verlängern und die Notwendigkeit einer Zweitlinientherapie hinauszuzögern. Somit besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen verfügbaren Therapieoptionen für die Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patienten mit Urothelkarzinom.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinien-Erhaltungstherapie des Urothelkarzinoms	4.125
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinien-Erhaltungstherapie des Urothelkarzinoms	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.	erheblich	4.125
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinien-Erhaltungstherapie des Urothelkarzinoms	100.996,48

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinien-Erhaltungstherapie des Urothelkarzinoms	BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.	82.125,00 ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Kosten gemäß dem Vertrag über die Erbringung spezialisierter ambulanter Palliativversorgung</p> <p>BSC: Best Supportive Care.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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.