

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Avelumab (Bavencio®)*

Merck Serono GmbH  
und  
Pfizer Pharma GmbH

### **Modul 3A**

*Avelumab zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des  
Urothelkarzinoms*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	59
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	61
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	83
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	96
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	97
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	97
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	98
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	101

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Inzidenz der Karzinome der Harnorgane eingeteilt nach ICD-10 C65-C68 für das Jahr 2016 in Deutschland.....	13
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation von Karzinomen der Harnblase.....	16
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Urothelkarzinoms der Harnblase.....	17
Tabelle 3-4: Relatives Fünf-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von den diagnostizierten Stadien des Blasenkarzinoms .....	21
Tabelle 3-5: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für bösartige Neubildungen der Harnorgane (ICD-10 C65-C68) für Deutschland.....	26
Tabelle 3-6: Prognostizierte Inzidenzentwicklung der bösartigen Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgans (ICD-10 C65-C68) für Deutschland .....	29
Tabelle 3-7: Prognostizierte Fünf-Jahres-Prävalenzentwicklung des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) für Deutschland.....	30
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	31
Tabelle 3-9: Anteil an Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase.....	34
Tabelle 3-10: Prozentuale Verteilung des Urothelkarzinoms der Harnblase nach UICC-Stadium.....	35
Tabelle 3-11: Anteil an Patienten mit einem Progress des Urothelkarzinoms ins Stadium IV .....	37
Tabelle 3-12: Herleitung der Patientenzahlen der Zielpopulation .....	39
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	40
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	54
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	55

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	56
Tabelle 3-22: Gegenüberstellung der Jahrestherapiekosten basierend auf einer Behandlungsdauer von einem Jahr und basierend auf der medianen Behandlungsdauer der Patienten der Studie JAVELIN Bladder 100 von 25 Wochen (12 Behandlungstage).....	58
Tabelle 3-23: Leitlinien für ein Aufschieben oder Absetzen der Behandlung mit Bavencio® .....	62
Tabelle 3-24: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab als Monotherapie in der klinischen Studie EMR100070-003 und Nebenwirkungen aus einer Phase-I-Studie (EMR100070-001) an Patienten mit soliden Tumoren .....	71
Tabelle 3-25: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken .....	83
Tabelle 3-26: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	84
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	98

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Altersspezifische Inzidenz und Mortalität für maligne Erkrankungen der Harnorgane in Deutschland im Jahr 2016 .....	14
Abbildung 3-2: (Muskel-)Invasives und nicht-invasives Urothelkarzinom.....	18
Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000 Personen) nach Geschlecht für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) in Deutschland, 2015-2016.....	28
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation .....	32

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BRCA1	Breast Cancer 1
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CPS	Kombinierter positiver Score (Combined Positive Score)
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DRS-P	Disease-Related Symptoms Subscale – Physical
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative of Oncology Group Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	Europäischer Bewertungsbericht (European Public Assessment Report)
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen
ERCC1	Excision Repair Cross-Complementation Group 1
EU	Europäische Union
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKR	Gemeinsames Krebsregister
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSTM1	Glutathion-S-Transferase Mu 1
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HRAS	Harvey Rat Sarcoma Viral Oncoprotein
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 <sup>th</sup> Revision)
IgG	Immunglobulin G
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISUP	International Society of Urological Pathology
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
M	Metastasen (Metastases)
MSH	MutS-Homolog 2
N	Regionale Lymphknoten (Nodule)
NAT2	N-Acetyltransferase 2
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NFBISI-18	National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18
NMIBC	Non-Muscle Invasive Bladder Cancer
NRW	Nordrhein-Westfalen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OeGHO	Österreichische Gesellschaft für Hämatologie
PD-1	Programmierter Zelltod-Rezeptor 1 (Programmed Cell Death Protein 1)
PD-L1	Programmierter Zelltod-Ligand 1 (Programmed Cell Death Ligand 1)
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
PUNLMP	Papilläre Neoplasie mit niedrig malignen Potential (Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)
RB1	Retinoblastom-Protein 1
RCC	Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
SGB	Sozialgesetzbuch

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SGH-SSH	Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie
SGMO	Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
T	Primärtumor (Tumor)
TNM	Tumor-Nodule-Metastases
TP53	Tumorsuppressorgen 53
TRM	Tumorregister München
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie



### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Bavencio® (Avelumab) wird als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind [1].

Für die Population der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach platinbasierter Induktionstherapie in der Erstlinie hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einem Beratungsgespräch am 09. Juli 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-106) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Avelumab als Monotherapie bestimmt [2]:

- Best Supportive Care (BSC)

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

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Festlegung der zVT für Avelumab fand am 09. Juli 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-106) statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde in der finalen Niederschrift vom 22. September 2020 festgehalten, worin der G-BA BSC als zVT bestimmt hat [2]. Dieser Festlegung des G-BA wird gefolgt.

Der G-BA erläuterte seine Festlegung von BSC als zVT gemäß den Kriterien des 5. Kapitels, § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA: Nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß einer systematischen Recherche in nationalen und internationalen Leitlinien sowie Empfehlungen von Fachgesellschaften keine Standardtherapie für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet 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 [2]. Im Ergebnis wurde vom G-BA daher BSC als zVT bestimmt.

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Avelumab im Anwendungsgebiet Erstlinien-Erhaltungstherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach platinbasierter Chemotherapie werden Daten der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie JAVELIN Bladder 100 gegenüber dieser zVT herangezogen.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige*

*Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch [2] und der aktuellen Fachinformation zu Avelumab [1].

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio®. Stand: Januar. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-106 – Avelumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. 2020.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Definition des Urothelkarzinom

Das Urothel oder Übergangsepithel bildet die auskleidende Zellschicht im gesamten ableitenden Harnwegssystem. Dementsprechend werden maligne Erkrankungen der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter und -röhre, deren Ursprung Urothelzellen waren, als Urothelkarzinome oder auch Übergangs- bzw. Transitionalzellkarzinome bezeichnet. Gemäß der aktuellen internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) werden dem Urothelkarzinom folgende Kodierungen zugeordnet: C65 „Bösartige Neubildung des Nierenbeckens“, C66 „Bösartige Neubildung des Ureters“, C67 „Bösartige Neubildung der Harnblase“ und C68 „Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane“. 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 (siehe Tabelle 3-1). Epidemiologische Daten sind für die einzelnen nach ICD-10-Kodierungen eingeteilten Harnorgane verfügbar, jedoch liegt keine histologische Unterscheidung vor. Daher wird im Folgenden das Harnblasenkarzinom stellvertretend für das Urothelkarzinom beschrieben [1].

Tabelle 3-1: Inzidenz der Karzinome der Harnorgane eingeteilt nach ICD-10 C65-C68 für das Jahr 2016 in Deutschland

	Nierenbecken (C65)	Harnleiter (C66)	Harnblase (C67)	Sonstige/nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)
<b>Anzahl Neuerkrankungen, N (%)</b>				
<b>Frauen</b>	527 (10,0)	255 (4,8)	4.249 (80,6)	240 (4,6)
<b>Männer</b>	684 (4,9)	524 (3,7)	12.220 (87,2)	581 (4,1)
Quelle: ZfKD im RKI; Datenabfrage vom 08.01.2021 [1] ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.				

## Ursachen und Risikofaktoren

Für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms können verschiedene Risikofaktoren ursächlich sein. Im Folgenden werden allgemein gültige Risikofaktoren (z. B. das zunehmende Alter) hin zu möglichen Ursachen, die spezielle Zielgruppen (z. B. Berufsgruppen) betreffen, aufgeführt.

So nimmt das Risiko, an Harnblasenkrebs zu erkranken, mit fortschreitendem Alter zu. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2016 für Männer bei 74 Jahren und für Frauen bei 77 Jahren [2]. Bei Personen unter 45 Jahren ist das Harnblasenkarzinom sehr selten [3]. Bei Männern ist eine altersabhängige höhere und steilere Inzidenz der Erkrankungsrate als bei Frauen zu beobachten [4]. Von den jährlich etwa 30.000 Neuerkrankungen in Deutschland weisen Männer mit 75% eine deutlich höhere Inzidenz für das Harnblasenkarzinom auf, welches bei ihnen die vierthäufigste Tumorerkrankung darstellt. Im Vergleich dazu steht das Harnblasenkarzinom bei Frauen an 14. Stelle [4, 5]. Auch bei der Gesamtheit der malignen Erkrankungen der Harnwegsorgane ist die altersabhängige Häufung und die Sterblichkeit bei Männern deutlich höher als bei Frauen (Abbildung 3-1).

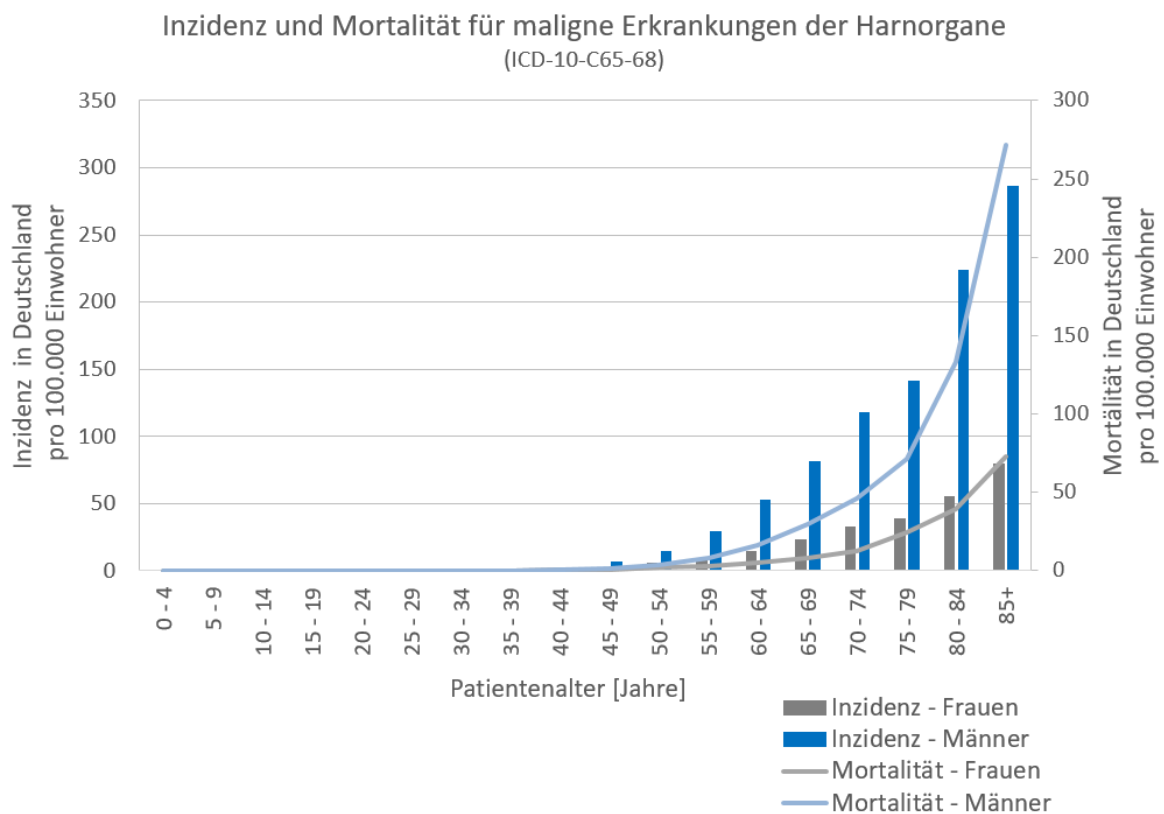


Abbildung 3-1: Altersspezifische Inzidenz und Mortalität für maligne Erkrankungen der Harnorgane in Deutschland im Jahr 2016

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten des ZfKD [1]

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision;  
ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.

Neben einem höheren Lebensalter zählt v. a. das Rauchen zu den wichtigsten Risikofaktoren. Raucher weisen ein etwa 50% höheres Risiko für Harnblasenkrebs im Vergleich zu Nicht-Rauchern auf [6]. In Abhängigkeit von Stärke und Dauer des Rauchens steigt das Harnblasenkrebsrisiko um das Dreifache. Allerdings kann durch das Beenden des Rauchens ein fortlaufender Risikoanstieg verhindert werden [4, 7]. Harnblasenkrebs wurde auch im Zusammenhang mit Zytostatika beobachtet. Dabei besteht bspw. eine dosisabhängige, deutlich höhere Inzidenz für Tumorpatienten, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden [4]. Eine bereits vor Jahrzehnten durchgeführte strahlentherapeutische Behandlung kann ebenfalls Auslöser eines Harnblasenkarzinoms sein [4]. Die Schädigung der Schleimhaut durch chronische entzündliche Prozesse wie sie bspw. durch die parasitäre Wurmerkrankung Schistosomiasis ausgelöst wird oder den Einsatz eines Dauerkatheters bei z. B. querschnittsgelähmten Patienten, zählen ebenfalls zu den Tumor-begünstigenden Faktoren [4]. Hinweise auf eine genetische Prädisposition ergeben sich durch das gehäuft familiäre Auftreten eines Harnblasenkarzinoms v. a. bei speziellen genetischen Syndromen wie dem Lynch-Syndrom bei Vorliegen einer MutS-Homolog 2 (MSH2)-Mutation [5]. Polymorphismen im N-Acetyltransferase 2 (NAT2)- und Glutathion-S-Transferase Mu 1 (GSTM1)-Gen sind nachweislich ausschlaggebend für ein erhöhtes Risiko für ein Harnblasenkarzinom [4]. Weitere bekannte Risikofaktoren sind aromatische Amine, mit denen manche Berufsgruppen, wie z. B. Friseur oder Arbeiter in der Gummiindustrie, in Kontakt kommen und zur anerkannten Berufskrankheit führen können, sowie das Antidiabetikum Pioglitazon, Luftverschmutzung, Arsen und Chlor im Trinkwasser [4, 8]. Ob die Ernährung einen Einfluss auf ein erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko hat, wird kontrovers diskutiert. Bislang gibt es ausschließlich Hinweise darauf, dass sich womöglich eine fettreiche und obstarme Ernährung negativ auswirken [4].

## **Histologie**

Die Harnblasenwand setzt sich aus drei Schichten zusammen: Harnseitig besteht die innere Schicht aus der Schleimhaut (Tunica mucosa), gefolgt von der darüber liegenden Muskelwand (Tunica muscularis) und der äußersten Wandschicht (Tunica serosa). Die Schleimhaut baut sich, je nach Füllungsstatus der Harnblase, aus drei bis sieben Zellschichten auf, dem sog. Urothel (Transitionalzellen), welches die Übergangsform zum verhornten mehrschichtigen Plattenepithel darstellt. Dem Urothel unterlagert ist eine lockere Bindegewebsschicht (Tela submucosa), welche die Verschiebbarkeit der Schleimhaut ermöglicht. Daran angeschlossen ist die Muskelwand und die äußerste Wandschicht [9].

Mehr als 90% der Blasenkarzinome gehören histologisch gesehen zu den reinen Urothelkarzinomen, da das Urothel einen großen Teil des Harntraktes auskleidet. In 2,7% der Fälle entsteht der Tumor in Plattenepithelzellen, welche im distalen Teil der Harnröhre vorkommen. Abhängig von dem Entstehungsort kann der Tumor auch zu einem Adenokarzinom (1,4%) oder kleinzelligem Karzinom (etwa 1%) zählen. Insgesamt beschreibt die Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) 13 verschiedene histologische Varianten des invasiven Urothelkarzinoms, darunter mikropapilläre, sarkomatoide und plasmazytoide Karzinome oder die Nested-Variante [5, 10, 11].

Die Tumore dringen in unterschiedlichem Ausmaß in Lymph- und Gefäßsysteme ein. Es deutet einiges darauf hin, dass sich die Prognose für den Patienten mit steigender Entdifferenzierung des Tumors verschlechtert, daher trägt die histopathologische Bestimmung des Differenzierungsgrads zu einer besseren Einschätzung der Prognose bei [4, 5, 12].

### Stadieneinteilung

Die Beurteilung und Einteilung der Stadien des Harnblasenkarzinoms ist der wichtigste Prognosefaktor und maßgeblich für die Therapieoptionen. Sie basiert auf der Tumor-Nodule-Metastases (TNM)-Klassifikation der WHO von 2016 unter Berücksichtigung des Befundes für den Primärtumor (T; Tumor), der Beteiligung von regionalen Lymphknoten (N; Nodule) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M; Metastases) (siehe Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2) [4].

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen muskelinvasiven und nicht-muskelinvasiven Tumoren (NMIBC; Non-Muscle Invasive Bladder Cancer), abhängig davon, ob sie in die anliegende Muskulatur eingewachsen sind. Den überwiegenden Anteil der Harnblasenkarzinome macht das meist oberflächige NMIBC aus, dessen Entstehungswege sehr vielfältig sind und bspw. auf Genmutationen (z. B. HRAS; Harvey Rat Sarcoma Viral Oncoprotein) zurückzuführen sind, die an Signalwegen beteiligt sind, die das Tumorwachstum begünstigen [5]. Etwa 75% der erstmals diagnostizierten Tumore befinden sich im Stadium des NMIBC, welches die nicht-invasiven Stadien und das frühe Stadium der invasiven Tumore umfasst [4]. NMIBC werden nach Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) in die Stadien Tis, Ta oder T1 und muskelinvasive Tumore in die Stadien  $\geq$ T2 eingeteilt [5, 13].

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation von Karzinomen der Harnblase

Klassifikation	Tumor
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in Muskularis propria ein
T2a	Tumor dringt in oberflächliche Muskularis propria ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt tief in Muskularis propria ein (äußere Hälfte)
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (Extravesikale Masse)
T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand



<b>Klassifikation</b>	<b>Tumor</b>
T4a	Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand
<b>N</b>	<b>Regionale Lymphknoten</b>
NX	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N2	Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N3	Metastasen der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
MX	Kein Nachweis von Fernmetastasen möglich
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Quelle: [4] M: Fernmetastasen; N: Regionale Lymphknoten; T: Primärtumor.	

Die Behandlung mit Avelumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten im Stadium IV (lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom) relevant, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Urothelkarzinoms der Harnblase

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
III	T3a-b	N0	M0
IV	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
	jedes T	N1-3	M0
	jedes T	jedes N	M1
Quelle: [5, 13] M: Fernmetastasen; N: Regionale Lymphknoten; T: Primärtumor.			

Urothelkarzinome werden grundsätzlich nach der Klassifikation der WHO von 2016 in niedrig- oder hochgradige Tumore eingeteilt [11]. Für nicht-invasive Tumore wird mithilfe des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Risikokalkulators, basierend auf der Anzahl der Tumore, der Tumorgöße, des vorherigen Befalls, der T-Kategorie nach der TNM-Klassifikation und dem Differenzierungsgrad des Tumors, nach niedrigem, intermediärem oder hohem Risiko eingeteilt [5, 13]. Aufgrund der wenig präzisen Aussagekraft im Hinblick auf das Grading von invasiven Urothelkarzinomen durch die WHO-Klassifikation von 2004, wird für invasive Tumore zusätzlich die dreistufige Einteilung von 1973 in Differenzierungsgrade (Grade 1: gut differenziert; Grade 2: mäßig differenziert; Grade 3: schlecht differenziert) vorgenommen [4]. Ergänzend hierzu ist es sinnvoll das infiltrative Wachstumsmuster anzugeben, da ein netzartiges Infiltrationsmuster im Vergleich zu einem plumpen Wachstumsverhalten ein dreifach höheres Progressionsrisiko birgt und meist mit einem Verlust der Differenzierung einhergeht [4] (Abbildung 3-2).

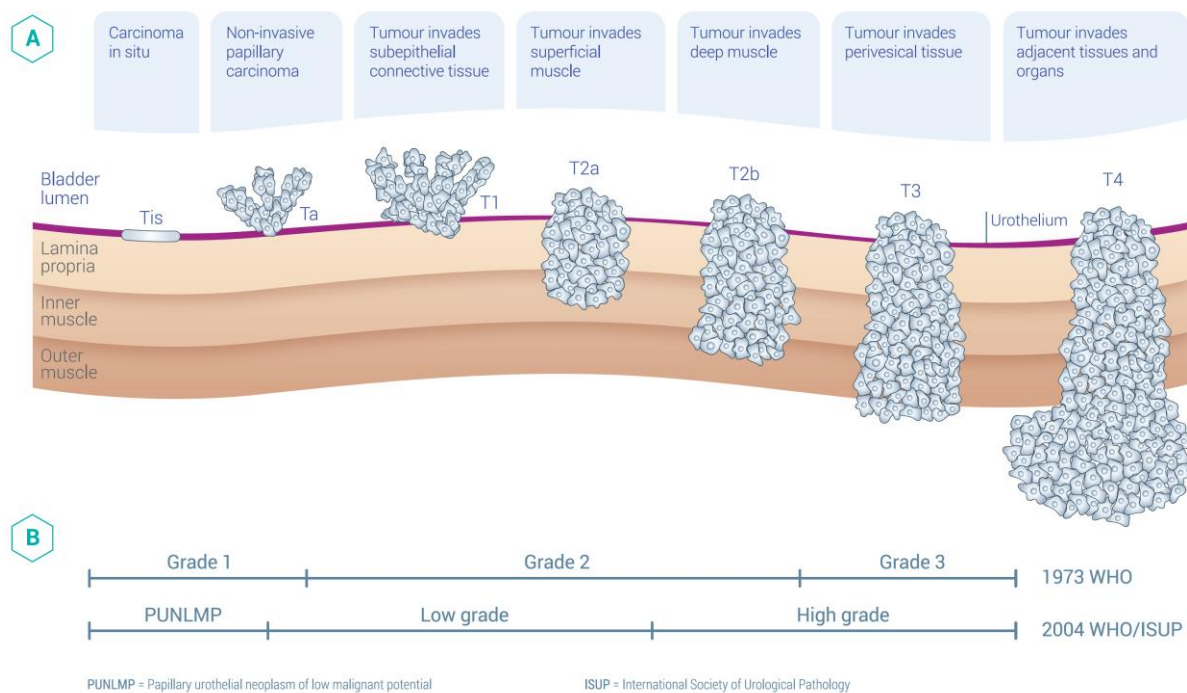


Abbildung 3-2: (Muskel-)Invasives und nicht-invasives Urothelkarzinom

Quelle: modifiziert nach [14]

A) Einteilung der Tumorstadien nach der TNM-Klassifikation gemäß UICC

B) Einteilung der Tumorgrade gemäß der WHO 1973 und WHO/ISUP 2004.

ISUP: International Society of Urological Pathology; M: Fernmetastasen; N: Regionale Lymphknoten; PUNLMP: Papilläre Neoplasie mit niedrig malignen Potential; T: Primärtumor; UICC: Union Internationale Contre Le Cancer; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Ein muskelinvasiver Tumor kommt in etwa einem Viertel aller Urothelkarzinome der Harnblase vor [15]. Abhängig vom Lymphknotenstatus und der Tumorausdehnung rezidivieren etwa die Hälfte dieser Tumore trotz radikaler Zystektomie (Entfernung der Harnblase und

unmittelbarer Nachbarorgane) und entwickeln Fernmetastasen, wobei am häufigsten Lunge, Leber und Knochen betroffen sind [4].

### **Klinisches Erscheinungsbild des Harnblasenkarzinoms**

Harnblasenkarzinome lösen in einem frühen Stadium zumeist keine oder nur sehr unspezifische Beschwerden aus, die oft mit anderen Erkrankungen wie z. B. Prostatabeschwerden bei Männern oder einer Blasenentzündung bei Frauen, verwechselt werden können. Schmerzlose Mikro- (mikroskopisch sichtbar) oder Makro- (mit bloßem Auge sichtbar) Hämaturie (Blut im Urin), Pollakisurie (hochfrequenter Harndrang mit geringer Miktionsmenge) oder Dysurie (Schmerzen beim Wasserlassen) gehören zu diesen Symptomen. Daher werden Harnblasentumore im frühen Stadium häufig durch Zufallsbefunde diagnostiziert. Zwischen 68% und 97% der Patienten mit Harnblasenkarzinom und 11% bis 22% der Patienten mit einem Tumor in den sonstigen ableitenden Harnwegen weisen eine Makrohämaturie auf. Die Mikrohämaturie kommt bei 10% bis 15% der Patienten mit Tumoren in der Harnblase oder den ableitenden Harnwegen vor. Pollakisurie und Dysurie treten in 20% bis 25% der Fälle auf, wobei 40% davon durch eine begleitende Harnwegsinfektion verursacht werden. Weitere Ursachen für diese Symptome können eine verringerte Blasenkapazität oder Blasenhalsostruktion durch den Tumor sein [4].

In einem weiter vorangeschrittenen Stadium können spezifischere Beschwerden wie Schmerzen im Unterleib und in der Nierengegend oder vergrößerte Lymphknoten auftreten. Da das Harnblasenkarzinom auch in Knochen metastasieren kann, sind Knochenschmerzen ein weiterer Hinweis für eine fortgeschrittene Erkrankung. Weitere unspezifische Symptome sind Leukozytose, Obstipation (Stuhlverstopfung), erhöhte Entzündungswerte aufgrund von z. B. Tumornekrose, erhöhtes Serum-Kreatinin, Gewichtsverlust und allgemeine Schwäche [4, 5].

### **Diagnose des Urothelkarzinoms**

Zu den ersten klinischen Anzeichen, die in der Anamnese und durch Untersuchungen erhoben werden und einen Verdacht auf ein Urothelkarzinom zulassen können, gehören die Mikrohämaturie, die schmerzlose Makrohämaturie sowie unspezifische Reizsymptome wie Pollakisurie und Dysurie. Aktuell gibt es keinen verlässlichen diagnostischen Marker, dessen Analyse eine Überlegenheit gegenüber der Urinzytologie aufweist [16]. Daher erfolgt die bevorzugte Primärdiagnostik weiterhin mittels Urinzytologie und bildgebenden Verfahren. Urinzytologie, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Immunzytologie erlauben eine zellbasierte Analyse der malignen Urothelzellen im Urin [4]. Da die Sensitivität dieser Tests stark vom Differenzierungsgrad des Tumors abhängig ist, eignen sie sich bei hoch differenzierten Tumoren nicht zur Ausschlussdiagnostik. In diesem Fall sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die Diagnose abzusichern [5]. Eine sonografische Untersuchung der ableitenden Harnwege ermöglicht den Ausschluss eines möglichen Harnstaus oder von Harnsteinen [4]. Mithilfe der Weißlicht- oder Fluoreszenz-basierter Zytoskopie können multifokale oder hochgradige Tumore untersucht und eine transurethrale Resektion vorgenommen werden, um Gewebeproben für die histopathologische Analyse zur Bestimmung des Tumorstadiums und des Differenzierungsgrades zu gewinnen. Neben der Untersuchung des Blutbildes, der Blutgerinnung und der Organfunktion von Leber und Niere

können ergänzend bildgebende Verfahren wie bspw. eine Computertomografie oder Magnetresonanztomografie der ableitenden Harnwege und Harnblase bzw. im muskelinvasiven Stadium eine Computertomografie des Thorax, Abdomen und Beckens eingesetzt werden, um Metastasen nachzuweisen [5].

### **Metastasierung und Rezidive**

Nicht invasive Tumore haben zwar eine gute Prognose im Hinblick auf die Überlebenszeit, weisen allerdings ein hohes Rezidivrisiko auf. Das Metastasierungsrisiko bei Patienten mit muskelinvasiven Tumoren liegt bei etwa 30%, wenn inaktivierende Mutationen in Tumorsuppressorgenen, wie z. B. Tumorsuppressorgen (TP) 53, Retinoblastom-Protein 1 (RB1) oder Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN), vorliegen [5]. Trotz radikaler Zystektomie treten meist (bis zu 90%) innerhalb der ersten drei Jahre Fernmetastasen auf. Bei bis zu 50% der durchgeführten Zystektomien sind bereits Fernmetastasen vorhanden, was als prognostisch ungünstiger Faktor gilt. Etwa 32% bis 62% aller Patienten mit lokal fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom bzw. 52% bis 70% mit einem positiven Lymphknotenstatus entwickeln Fernmetastasen [4].

Bei bis zu 40% der Patienten werden Lymphknoten- oder Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose festgestellt, wobei die Organmetastasen am häufigsten in Lymphknoten, Lunge, Leber und Knochen zu finden sind [4, 17]. Neben dem Performance Status gelten die viszerale Metastasen als unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben der Patienten nach Erstlinienchemotherapie [4].

### **Mortalität und prognostische Faktoren**

Die Mortalitätsrate der an einem Urothelkarzinom erkrankten Patienten in der Europäischen Union (EU) beträgt bis zu 30.000 Fälle pro Jahr [18]. Für die Einschätzung der Prognose und das Voranschreiten der Erkrankung sind die wichtigsten Kriterien das Tumorstadium (pT) und der pathologische Lymphknotenstatus (pN) zum Zeitpunkt der Behandlung der Patienten.

Das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beeinflusst das relative Fünf-Jahres-Überleben. Sobald der Tumor in eine muskelinvasive Form (ab Stadium II) übergeht, nehmen die Überlebenschancen deutlich ab. So liegt das relative Fünf-Jahres-Überleben bei einem diagnostizierten frühen UICC-Stadium I noch bei über 80%, wohingegen es bei einem fortgeschrittenen, metastasierten Stadium auf nur 12% für Frauen und 17% für Männer sinkt (siehe Tabelle 3-4). Im internationalen Bereich sinkt die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei metastasiertem Urothelkarzinom auf unter 5% [19]. Innerhalb der hier relevanten Patientenpopulation (lokal fortgeschrittener oder metastasierender Tumor) sind die Überlebenschancen bei Auftreten von Fernmetastasen nochmals deutlich schlechter als bei Lymphknotenbefall ohne Fernmetastasen [4, 20, 21].

Tabelle 3-4: Relatives Fünf-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von den diagnostizierten Stadien des Blasenkarzinoms

Stadium	Geschlecht	Anteil an Erstdiagnose	Relatives Fünf-Jahres-Überleben
I	Frauen	24%	84%
	Männer	36%	81%
II	Frauen	27%	46%
	Männer	27%	55%
III	Frauen	18%	47%
	Männer	14%	42%
IV	Frauen	30%	12%
	Männer	24%	17%
Quelle: [20]			

Molekularbiologisch scheinen sich Harnblasentumore bei jungen Patienten (<20 Jahre) von denen älterer Patienten zu unterscheiden. Für junge Patienten ist die Prognose vergleichsweise besser [4]. Grundsätzlich wurde die Überexpression bestimmter Proteine wie z. B. von Excision Repair Cross-Complementation Group 1 (ERCC1) und Breast Cancer 1 (BRCA1) als möglicher Indikator für die Resistenz gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie identifiziert, da diese an der Reparatur von Desoxyribonukleinsäure (DNA; Desoxyribonucleic Acid)-Schäden beteiligt sind und dem zytostatischen Effekt der Chemotherapie entgegenwirken können [22]. Aufgrund bislang widersprüchlicher Ergebnisse gibt es aktuell allerdings keine Biomarker, die eine verlässliche Aussage über den Therapieerfolg einer Erst- und Zweitlinienchemotherapie bei metastasiertem und/oder lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom erlauben [4].

### PD-L1-Expression als Biomarker beim Urothelkarzinom

Zu den wichtigsten Einflussfaktoren auf das Tumorwachstum, die für eine erfolgreiche Therapie entscheidend sein können, gehören inhibitorische Moleküle, sowohl auf der Seite der Tumor- als auch auf der Seite der Immunzellen, wie z. B. PD-1 (programmierter Zelltod-Rezeptor 1; Programmed Cell Death Protein 1) bzw. das B7.1 Oberflächenprotein und ihr Gegenspieler PD-L1 (programmierter Zelltod-Ligand 1; Programmed Cell Death Ligand 1) [23, 24].

Auf der Oberfläche von Immunzellen wie bspw. den T-Zellen, wird der Rezeptor PD-1 exprimiert. Dessen Ligand PD-L1 kommt auf der Oberfläche von vielen unterschiedlichen Zelltypen vor, u. a. gehäuft auf Tumorzellen. PD-L1-Expression findet sich bei Harnblasenkarzinomen jeglichen Stadiums, wobei im fortgeschrittenen Stadium 30% der Tumore eine hohe PD-L1-Expression aufweisen [25]. Durch die Inhibierung des PD-1/PD-L1-Signalweges kann die antitumorale Immunantwort durch T-Zellen verbessert werden. Antikörper wie Avelumab, die an PD-L1 auf der Tumorzelloberfläche binden, verhindern die Interaktion mit PD-1 auf den T-Zellen und fördern damit die T-Zell-Antwort [26, 27].

Obwohl zur Bestimmung der PD-L1-Expression unterschiedliche Methoden zur Verfügung stehen, wurden in verschiedenen Studien widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich einer Korrelation der PD-L1-Expression und der Ansprechwahrscheinlichkeit auf eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren gezeigt. Daher gilt PD-L1 bisher nicht als verlässlicher prädiktiver Biomarker [4].

### **Zielpopulation**

Avelumab wird als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten unabhängig vom PD-L1-Status mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind [28].

Die Zielpopulation von Avelumab umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom und somit das UICC-Stadium IV. Um eine bestmögliche Schätzung der Zielpopulation zu ermöglichen, wurde das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Urothelkarzinom dem UICC-Stadium IV (T4b/N0/M0, jedes T/N1-3/M0 oder jedes T/jedes N/M1) zugewiesen. Patienten im Stadium II und III können prinzipiell operativ und adjuvant bzw. neoadjuvant behandelt werden [4] und sind nicht Teil der Zielpopulation des hier angegebenen Anwendungsgebietes von Avelumab.

Alle Patienten, die für das Urothelkarzinom als Erstlinientherapie im Stadium IV eine platinbasierte Chemotherapie erhielten und anschließend progressionsfrei sind, können Avelumab als Erhaltungstherapie erhalten. Entsprechend wird das Anwendungsgebiet von Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie definiert.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

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 [4]. Zum Zeitpunkt der Diagnose befinden sich bereits 10-15% im Stadium T4 und haben Fernmetastasen entwickelt [29]. Die Therapiemaßnahmen beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom sind limitiert. Ohne Behandlung beträgt die mediane Überlebenszeit 3-6 Monate [30-35]. Der Einsatz einer platinbasierten Chemotherapie, wie z. B. die Kombinationstherapien aus Gemcitabin und Cisplatin oder Methotrexat/Doxorubicin/Vinblastin und Cisplatin, kann das mediane Gesamtüberleben auf

14-15 Monate verlängern. Die Ansprechraten liegen bei 46-49% [35]. Patienten, deren Nierenfunktion leicht eingeschränkt ist ( $\geq 40$  ml/min) könnten durch eine Aufteilung der Cisplatin-Dosierung ( $20-35$  mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) auf mehrere Teilgaben pro Zyklus behandelt werden, insbesondere bei einem guten Gesundheitszustand (Eastern Cooperative of Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] 0-1) [4]. Bekannte Nebenwirkungen der Chemotherapien, wie bspw. erhöhte Infektanfälligkeit, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, sind sehr belastend für die Patienten und schränken sie stark in ihrer Lebensqualität ein, da ein normaler Lebensalltag oftmals nicht mehr möglich ist [4].

Aufgrund höherer Komplettremission wie auch eines besseren Gesamtansprechens in einer Meta-Analyse sollte gemäß gültigen Leitlinien bei Eignung für Cisplatin dieses in Form einer Kombinationstherapie (mit Gemcitabin oder mit Methotrexat/Doxorubicin/Vinblastin) eingesetzt werden [4, 5]. Gemäß Leitlinien ist von einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie bei Patienten mit WHO- oder ECOG-PS  $\geq 2$  oder Karnofsky-PS  $\leq 70\%$ , Kreatinin-Clearance  $\leq 40$  ml/min, peripherer Neuropathie (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE]-Grad  $\geq 2$ ), Hörverlust in der Audiometrie (NCI-CTCAE-Grad  $\geq 2$ ) und/oder Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse  $>III$ ) abzusehen [4].

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 mit Gemcitabin und Carboplatin einzusetzen [4, 5, 36]. In einer randomisierten Phase-II/III-Studie konnte für Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin ein medianes Überleben von 9,8 Monaten gezeigt werden [37]. Bei Patienten mit einem ECOG-PS  $>2$  und sehr schlechten Nierenfunktionswerten erzielte die Kombinationschemotherapie Gemcitabin und Carboplatin eine Überlebenszeit von 6,0 Monaten [38].

Bei Nichteignung für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie können Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren eine Immuntherapie mit Atezolizumab oder Pembrolizumab erhalten [4]. Die Wirkstoffe Atezolizumab und Pembrolizumab blockieren die Oberflächenmoleküle PD-L1 bzw. PD-1, um eine Inhibition von zytotoxischen Immunzellen zu verhindern. Da die bisherigen Studienergebnisse dieser beiden Checkpoint-Inhibitoren im Urothelkarzinom darauf hindeuten, dass Tumore bei fehlender PD-L1-Expression nicht auf diese Therapie ansprechen, sind Avelumab und Pembrolizumab nur für die Therapie von Tumoren mit hoher PD-L1-Expression zugelassen [39]. Die Behandlung mit Pembrolizumab in einer nicht-randomisierten Phase-II-Studie mit 110 Patienten, deren Tumore PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS; Combined Positive Score)  $\geq 10$  exprimierten, führte zu einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 18,5 Monaten [40]. Atezolizumab als Monotherapie erreichte in einer randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie mit 360 Patienten ein medianes Gesamtüberleben von 15,7 Monaten [41].

Obwohl die objektive Ansprechrate unter einer Erstlinienchemotherapie mit 50-60% relativ hoch ist, ist die Ansprechdauer mit 4-13 Monaten häufig nur sehr kurz [42-45]. Die Immuntherapien mit Pembrolizumab (PD-L1 CPS  $\geq 10$ ) oder Atezolizumab erzielten eine mediane Ansprechdauer von 12,6 bzw. 15,9 Monaten [40, 41]. Das progressionsfreie

Überleben ist aufgrund der körperlichen und psychosozialen Belastungen, die aus der Krankheitsprogression entstehen, für die Betroffenen relevant. Besonders bedeutsam ist das Hinauszögern einer Progression für die Patienten auch vor dem Hintergrund, dass das Fortschreiten der Krebserkrankung und die darauffolgende Therapieumstellung potenziell mit einer weiteren Erschwerung der individuellen Lebensumstände einhergehen. Der Nachweis einer Progression, mit der daraus folgenden Konsequenz eines Wechsels der Behandlung, hat einen deutlichen Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten. Die Folgen können depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung sein [46]. Aber nicht nur der Progressionsbefund selbst, sondern auch die Angst vor einer Progression und den direkten sowie den indirekten Folgen einer Therapieumstellung, bedeuten eine andauernde erhebliche Belastung für den Patienten [47].

Es ist es essenziell, das Voranschreiten der Erkrankung mithilfe einer Erhaltungstherapie so lange wie möglich zu verhindern, um die Überlebenszeit für den Patienten zu verlängern und die Notwendigkeit einer Zweitlinientherapie hinauszuzögern. Zielgerichtete Therapeutika wie Sunitinib, Gefitinib und Lapatinib zeigten als nicht-chemotherapeutische Erhaltungstherapien mit 2,9 bis 7,4 Monaten keine Verbesserung im progressionsfreien Überleben [27, 48, 49]. Somit besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen verfügbaren Therapieoptionen für die Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patienten mit Urothelkarzinom.

Avelumab als erste zugelassene Erstlinien-Erhaltungstherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Tumor unter einer platinbasierten Erstlinientherapie nicht fortgeschritten ist, erfüllt unabhängig vom PD-L1-Status alle Erwartungen an eine innovative Therapie: Verlängerung der Überlebenszeit, Verbesserung der Krankheitssymptomatik (Morbidität), Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie ein akzeptables Nebenwirkungsprofil.

Die in Modul 4A dieses Dossiers vorgelegten Ergebnisse der Studie JAVELIN Bladder 100 zeigen, dass mit Avelumab im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie eine bislang nicht erreichte, statistisch signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mehr als 7 Monate auf 21,4 Monate erzielt wurde. Das Risiko für eine Progression oder Tod war unter Therapie mit Avelumab um 38% gegenüber der zVT reduziert. Die Ergebnisse zeigen, dass die Zeit bis zur radiologisch bestätigten Progression im Median bei 3,7 Monaten im Interventionsarm gegenüber 2,0 Monaten im Kontrollarm lag. Neben dem progressionsfreien Überleben erzielte Avelumab seine Wirkung bei einer weitgehenden Erhaltung des Gesundheitszustandes und der symptombezogenen Lebensqualität, was die Ergebnisse des EuroQol-5 Dimensionen (EQ-5D)-Fragebogens zur Messung des Gesundheitszustandes sowie die Subskala DRS-P (Disease-Related Symptoms Subscale – Physical) des validierten krankheitsspezifischen Fragebogens NFBISI-18 (National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18) zur Evaluierung körperlich spürbarer Symptome zeigten. Symptomatik und Gesundheitszustand stellen neben dem progressionsfreien Überleben wesentliche Aspekte für den Erhalt der Lebensqualität der Patienten dar.



Aufgrund der direkten Wahrnehmbarkeit durch den Patienten sind unerwünschte Ereignisse unabhängig von ihrer Ursache als patientenrelevant einzustufen. Avelumab wird in der Indikation Urothelkarzinom gut toleriert. Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse entsprechen den bekannten Nebenwirkungen, die für Avelumab in den bereits zugelassenen Indikationen beobachtet wurden. Insbesondere das statistisch signifikant höhere Risiko für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse sowie das Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen im Interventionsarm sind primär darauf zurückzuführen, dass mit Avelumab ein aktiver, hochwirksamer immunonkologischer Wirkstoff verglichen wird mit einer unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen. Zudem ist das Nebenwirkungsprofil von Avelumab vergleichbar mit dem anderer Checkpoint-Inhibitoren in anderen Tumorentitäten und für Onkologen gut handhabbar [50].

Somit steht mit Avelumab in Deutschland seit dem 21. Januar 2021 nun erstmals eine zugelassene, effektive Therapieoption in dem bislang einzigartigen Therapieregime der Erstlinien-Erhaltungstherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom unabhängig vom PD-L1-Status zur Verfügung. Es stellt zugleich die erste immunonkologische Therapie dar, für die ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben der Patienten erreicht werden konnte. Insbesondere das verlängerte Gesamtüberleben in einem bislang unerreichten Ausmaß sowie die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei Erhaltung der Lebensqualität und gleichzeitigem vertretbarem, handhabbarem und gut charakterisiertem Nebenwirkungsprofil unter Avelumab macht diese Therapie für Patienten mit einer ansonsten schnell fortschreitenden und in ihrem Verlauf tödlichen Erkrankung bedeutsam.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Auf Basis der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) wurde im Folgenden ein umfassender Überblick zur Prävalenz und Inzidenz der bösartigen Neubildungen der Harnorgane zusammengestellt [1]. Informationen zur absoluten und relativen Überlebensrate beim Harnblasenkarzinom sowie das mittlere Erkrankungsalter wurden aus der Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2019 entnommen [20]. Prävalenzdaten sind nur für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) verfügbar,

wohingegen für die Inzidenz auch Zahlen für weitere Harnorgane vorliegen [20]. Die Entwicklung der Prävalenz- und Inzidenzzahlen in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre werden bezogen auf das Harnblasenkarzinom dargestellt. Da zum Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) auch Erkrankungen ohne Beteiligung des Urothels, wie zum Beispiel Adeno- oder Plattenepithelkarzinome, gezählt werden können, führt dies zu einer geringfügigen Überschätzung der Fallzahlen. Gleichzeitig können die Zahlen durch die alleinige Berücksichtigung von ICD-10 C67 unterschätzt werden, da Urothelkarzinome, die den Diagnoseschlüsseln für bösartige Neubildungen des Nierenbeckens (ICD-10 C65), des Harnleiters (ICD-10 C66) oder sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (ICD-10 C68) zugeteilt werden, unberücksichtigt bleiben. Da mehr als 90% der Urothelkarzinome in der Harnblase vorkommen, repräsentieren die epidemiologischen Zahlen bezogen auf ICD-10 C67 insgesamt eine gute Schätzung aller Urothelkarzinome [51].

Für die Bestimmung der Patientenzahlen in der Zielpopulation werden zum einen diejenigen berücksichtigt, deren Harnblasenkarzinom ein Urothelkarzinom war. Zum anderen wird die Anzahl der Patienten mit einem Urothelkarzinom, lokalisiert in einem der anderen Harnorgane, geschätzt und entsprechend mitberücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.4).

### Prävalenz

In 2015/2016 lag die Fünf-Jahres-Prävalenz bei ca. 51.700 Patienten mit einem Harnblasenkarzinom in Deutschland, wobei etwa 39.700 Fälle Männer und 12.000 Fälle Frauen ausmachten. Diese Zahlen beschränken sich ausschließlich auf Harnblasenkarzinome, da für Tumore weiterer Harnorgane (ICD-10 C65, C66 und C68) keine Prävalenzdaten in Deutschland vorliegen [20].

### Inzidenz

Im Jahre 2016 wurden insgesamt 16.470 Personen mit einem Harnblasenkarzinom diagnostiziert. Dabei war die Erkrankungsrate bei Männern dreimal höher als bei Frauen (Männer: 12.220 Fälle; Frauen: 4.250 Fälle). Der Anteil an bösartigen Neubildungen in anderen ableitenden Harnwegen wie Nierenbecken (ICD-10 C65), Harnleiter (ICD-10 C66) und nicht näher bezeichneten Harnorganen (ICD-10 C68) war relativ gering (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für bösartige Neubildungen der Harnorgane (ICD-10 C65-C68) für Deutschland

Diagnose (ICD-10)		2014		2015		2016	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	Nierenbecken (C65)	601	812	570	743	527	684
	Harnleiter (C66)	252	467	259	477	255	524
	Harnblase (C67)	4.331	12.179	4.561	12.669	4.249	12.220
	Sonstg. Harnorgane (C68)	245	509	236	476	240	581
Rohe Erkrankungsrate <sup>a</sup>	Nierenbecken (C65)	1,5	2,0	1,4	1,8	1,3	1,7
	Harnleiter (C66)	0,6	1,2	0,6	1,2	0,6	1,3

	Diagnose (ICD-10)	2014		2015		2016	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
	Harnblase (C67)	10,5	30,7	11,0	31,5	10,2	30,1
	Sonstg. Harnorgane (C68)	0,6	1,3	0,6	1,2	0,6	1,4
Standardisierte Erkrankungsrate <sup>a, b</sup>	Nierenbecken (C65)	0,7	1,3	0,7	1,1	0,6	1,0
	Harnleiter (C66)	0,3	0,7	0,3	0,7	0,3	0,8
	Harnblase (C67)	5,1	19,0	5,3	19,4	5,0	18,4
	Sonstg. Harnorgane (C68)	0,3	0,8	0,3	0,7	0,3	0,8
Mittleres Erkrankungsalter <sup>c</sup>	Harnblase (C67)	74	76	77	74	77	74
Sterbefälle	Nierenbecken (C65)	64	102	68	101	67	93
	Harnleiter (C66)	35	49	40	77	53	68
	Harnblase (C67)	1.795	3.897	1.872	3.963	1.897	4.049
	Sonstg. Harnorgane (C68)	1.094	2.433	1.148	2.470	1.118	2.733
Rohe Sterberate <sup>a</sup>	Nierenbecken (C65)	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2
	Harnleiter (C66)	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2
	Harnblase (C67)	4,3	9,8	4,5	9,9	4,5	10,0
	Sonstg. Harnorgane (C68)	2,6	6,1	2,8	6,1	2,7	6,7
Standardisierte Sterberate <sup>a, b</sup>	Nierenbecken (C65)	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
	Harnleiter (C66)	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1
	Harnblase (C67)	1,8	5,8	1,8	5,7	1,8	5,7
	Sonstg. Harnorgane (C68)	1,2	3,6	1,3	3,6	1,1	3,9
Fünf-Jahres- Prävalenz	Harnblase (C67)	11.956	39.107	12.078	39.643	11.965	39.682
Absolute Überlebensrate (2015 – 2016) <sup>d, e</sup>	<b>nach 5 Jahren</b>		<b>nach 10 Jahren</b>				
	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>			
Relative Überlebensrate (2015 – 2016) <sup>e</sup>	37 (29-45)	44 (38-51)	26 (20-31)	29 (23-35)			
	45 (36-53)	55 (48-63)	41 (29-49)	49 (38-56)			
Quellen: [1, 20]							
a: Je 100.000 Personen							
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976)							
c: Median							
d: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben.							
e: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)							
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; Sonstg. Harnorgane: Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane.							

Das mittlere Erkrankungsalter lag 2016 für Männer bei 74 Jahren und für Frauen bei 77 Jahren (siehe Tabelle 3-5). Bei Personen unter 45 Jahren ist das Harnblasenkarzinom sehr selten [4].

Während die altersspezifische Erkrankungsrate bei Männern und Frauen unter 25 Jahren noch vergleichbar ist, ist bei Männern eine altersabhängige höhere Inzidenz mit steilerem Anstieg zu beobachten (Abbildung 3-3) [4, 20]. Von den jährlich etwa 30.000 Neuerkrankungen in Deutschland weisen Männer mit 75% eine deutlich höhere Inzidenz auf. Damit ist das Harnblasenkarzinom die vierthäufigste Tumorerkrankung bei Männern bzw. steht bei Frauen an 14. Stelle. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigen sich nicht nur beim Harnblasenkarzinom, sondern auch bei malignen Neubildungen anderer Harnorgane [4, 5].

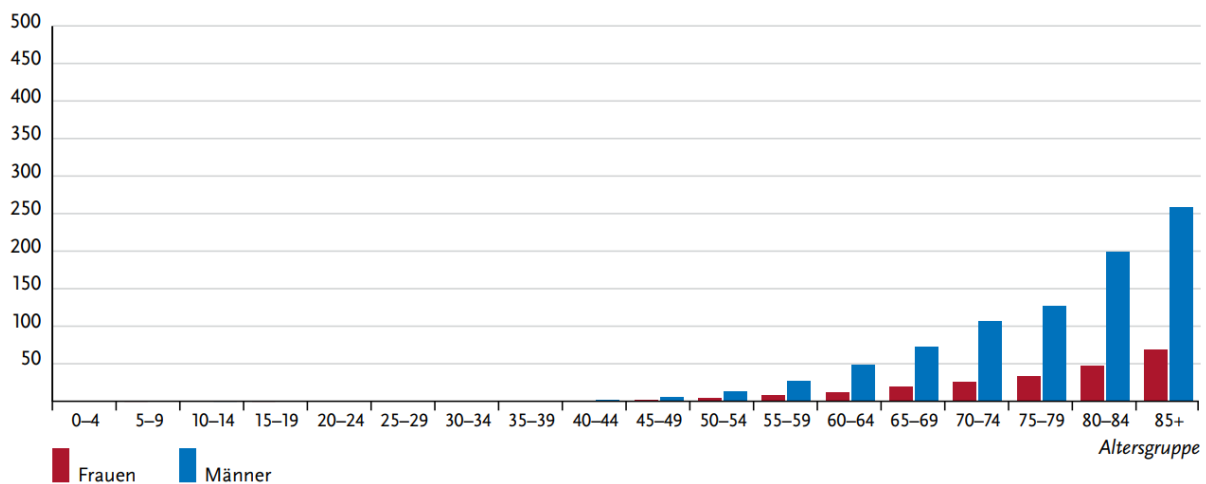


Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000 Personen) nach Geschlecht für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) in Deutschland, 2015-2016

Quelle: [20]

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die rohen Inzidenz- und Fünf-Jahres-Prävalanzraten der ICD-10-Kodierungen C65-C68 ist bei Frauen seit 1999 weitgehend konstant, bei Männern kann ein leichter Anstieg über die letzten 18 Jahre verzeichnet werden [1]. Für Frauen ist anzunehmen, dass sich die Inzidenz und Prävalenz auch für die nächsten fünf Jahre weiterhin auf einem konstanten Niveau bewegen wird. Für die Abschätzung der weiteren Entwicklung innerhalb der nächsten Jahre (2021-2026) werden daher die zuletzt verfügbaren Zahlen für Inzidenz und Prävalenz aus der ZfKD-Datenbank (bis 2016) als Ausgangswert verwendet und anhand der vorausgerechneten Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamts die zukünftigen Fallzahlen extrapoliert. Dabei werden für Frauen die über die Jahre gemittelten relativ konstanten Inzidenz- und Prävalenzraten fortgeführt, während für Männer die Raten anhand einer Regressionsgleichung ermittelt werden (siehe Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7).

Tabelle 3-6: Prognostizierte Inzidenzentwicklung der bösartigen Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgans (ICD-10 C65-C68) für Deutschland

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Weibliche Bevölkerung<sup>a</sup></b>	42.266	42.306	42.330	42.337	42.326	42.296
<b>Rohe Inzidenzrate<sup>b</sup></b>	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9
<b>Inzidenz Frauen</b>	5.452	5.457	5.461	5.461	5.460	5.456
<b>Männliche Bevölkerung<sup>a</sup></b>	41.229	41.285	41.323	41.344	41.347	41.331
<b>Rohe Inzidenzrate<sup>b</sup></b>	37,1	37,3	37,6	37,9	38,1	38,4
<b>Inzidenz Männer</b>	15.296	15.399	15.537	15.669	15.753	15.871
<b>Inzidenz Gesamt</b>	20.748	20.856	20.998	21.130	21.213	21.327
Quellen: [1, 52, 53] a: Anzahl der deutschen Bevölkerung in 1.000 gemäß den Ergebnissen der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung Deutschlands bis 2060 des Statistischen Bundesamts anhand Variante 1 – G2-L2-W1. b: Rohe Inzidenzrate für Frauen entspricht der mittleren Inzidenzrate aus den Jahren 1999-2016, welche für die Vorausberechnung konstant gehalten wird. Entwicklung der rohen Inzidenzrate für Männer entsprechend der Regressionsgleichung $y=0,2714x-511,44$ ; $R^2=0,8026$ . G: Geburtenhäufigkeit; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; L: Lebenserwartung bei Geburt; $R^2$ : Bestimmtheitsmaß; W: Wanderungssaldo.						

Tabelle 3-7: Prognostizierte Fünf-Jahres-Prävalenzentwicklung des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) für Deutschland

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Weibliche Bevölkerung<sup>a</sup></b>	42.266	42.306	42.330	42.337	42.326	42.296
<b>Rohe Prävalenzrate<sup>b</sup></b>	28,4	28,4	28,4	28,4	28,4	28,4
<b>Fünf-Jahres-Prävalenz Frauen</b>	12.004	12.015	12.022	12.024	12.021	12.012
<b>Männliche Bevölkerung<sup>a</sup></b>	41.229	41.285	41.323	41.344	41.347	41.331
<b>Rohe Prävalenzrate<sup>b</sup></b>	102,7	103,4	104,1	104,7	105,4	106,1
<b>Fünf-Jahres-Prävalenz Männer</b>	42.342	42.689	43.017	43.287	43.580	43.852
<b>Fünf-Jahres-Prävalenz Gesamt</b>	54.346	54.704	55.039	55.311	55.601	55.864
Quellen: [1, 52, 53] a: Anzahl der deutschen Bevölkerung in 1.000 gemäß den Ergebnissen der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung Deutschlands bis 2060 des Statistischen Bundesamts anhand Variante 1 – G2-L2-W1. b: Rohe Prävalenzrate für Frauen entspricht der mittleren Prävalenzrate aus den Jahren 2004-2016, welche für die Vorausberechnung konstant gehalten wird. Entwicklung der rohen Prävalenzrate für Männer entsprechend der linearen Regression $y=0,6687x-1248,7$ ; $R^2=0,8522$ . G: Geburtenhäufigkeit; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; L: Lebenserwartung bei Geburt; $R^2$ : Bestimmtheitsmaß; W: Wanderungssaldo.						

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Avelumab	4.682	4.125
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Avelumab wird als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom unabhängig vom PD-L1-Status angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind [28]. Der Anteil der 0- bis 19-jährigen Patienten liegt bei den Karzinomen der Harnorgane (ICD-10 C65-C68) bei lediglich 0,03% [1], daher können die Angaben für die gesamte Bevölkerung näherungsweise denen der erwachsenen Bevölkerung gleichgesetzt werden.

Die Berechnung der Zielpopulation stützt sich auf die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern und Daten aus internationalen Studien. Die Ableitung der Zielpopulation erfolgt anhand der in Abbildung 3-4 dargestellten Schritte.

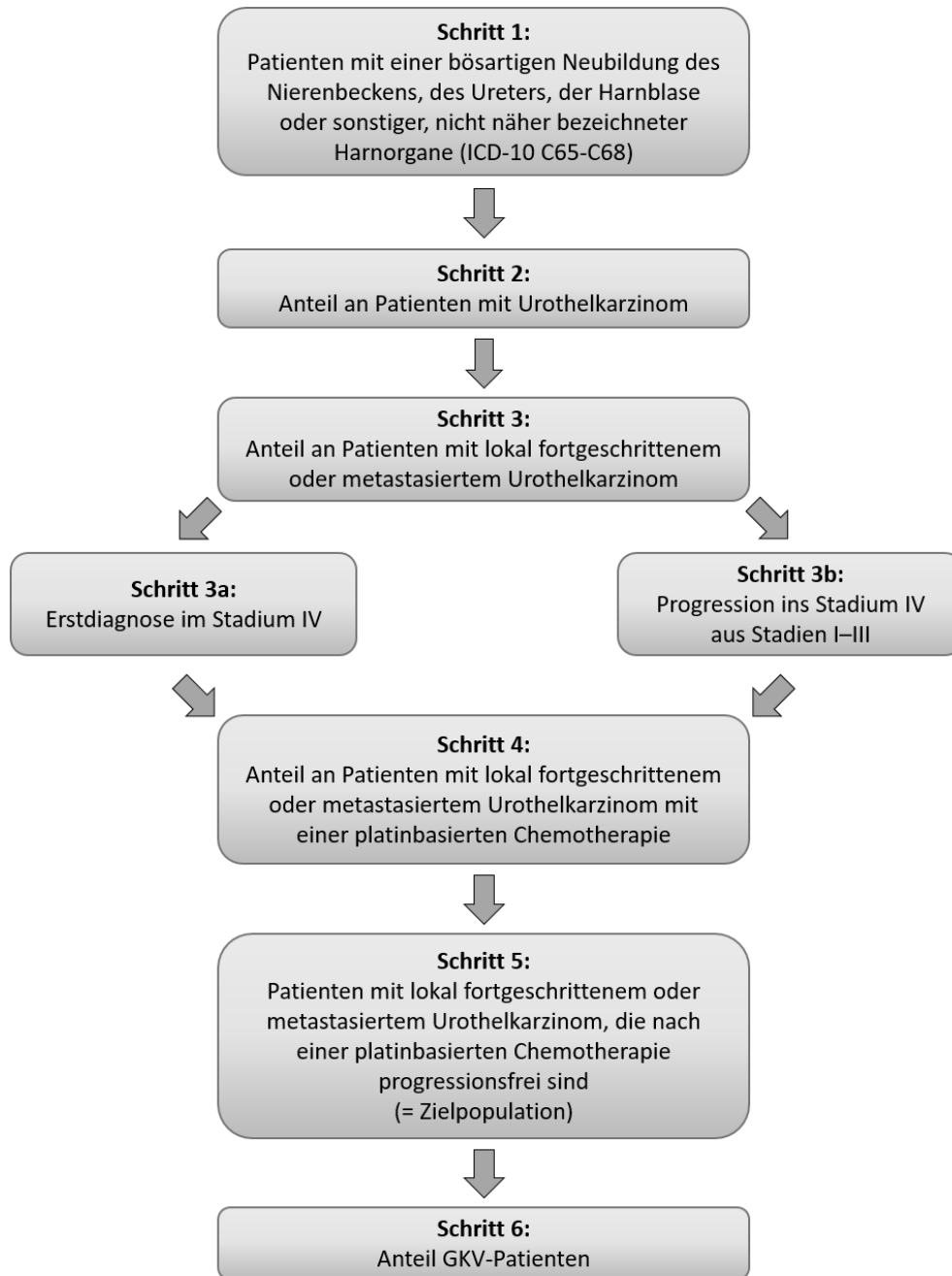


Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation  
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

**Schritt 1: Anzahl an Patienten mit einer bösartigen Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgans (ICD-10 C65-C68)**

Für die Schätzung der Anzahl an Patienten mit einer bösartigen Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgans (ICD-10 C65-C68), die im Jahr 2021 zu behandeln sind, wird die prognostizierte Inzidenz für 2021 herangezogen.



Gemäß der Fachinformation hatten die Patienten vor der Gabe von Avelumab zunächst eine platinbasierte Chemotherapie erhalten [28]. Prävalente Patienten, die Ende des vorangegangenen Jahres erkrankten, können nach Abschluss der Induktionschemotherapie eine Behandlung mit Avelumab erhalten. Die Verwendung der Inzidenz könnte damit zu einer Unterschätzung führen. Gleichzeitig können Patienten, die Ende des laufenden Jahres 2021 diagnostiziert werden, nicht mehr mit Avelumab behandelt werden, da diese zunächst die Induktionschemotherapie erhalten müssen. Das Hinzurechnen dieser Patienten führt demnach zu einer Überschätzung. Da, wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, keine deutliche Änderung der Inzidenzrate in den letzten Jahren zu beobachten war, kann davon ausgegangen werden, dass diese Unter- und Überschätzungen in ähnlichem Ausmaß in die Berechnung einfließen. Daher wird für die Anzahl an Patienten mit Karzinomen der ICD-10-Kodierungen C65-C68 ausschließlich die Inzidenz für das Jahr 2021 herangezogen.

Wie in Tabelle 3-6 beschrieben, werden 5.452 neuerkrankte Frauen und 15.296 neuerkrankte Männer im Jahr 2021 prognostiziert. Somit entspricht die Anzahl der Patienten mit einer bösartigen Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgans (ICD-10 C65-C68) 20.748, die in die Gesamtberechnung in Tabelle 3-12 eingehen.

## **Schritt 2: Anteil an Patienten mit Urothelkarzinom**

Nicht alle Tumore der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter oder -röhre haben ihren Ursprung im Urothel. Andere Tumorentitäten der Harnorgane wie das Plattenepithelkarzinom oder das Adenokarzinom kommen selten vor und sind nicht Gegenstand des vorliegenden Anwendungsgebietes. Innerhalb der ICD-10-Kodierungen C65-C68 machen die Harnblasenkarzinome den größten Teil mit ca. 84% aus (siehe auch Abschnitt 3.2.1). Epidemiologische Zahlen zum Anteil des Urothelkarzinoms innerhalb der malignen Erkrankungen des Nierenbeckens, der Harnleiter oder -röhre sind in Deutschland nicht verfügbar. Da somit der Anteil der Urothelkarzinome innerhalb dieser Tumorentitäten nicht bekannt ist, kann es bei der Betrachtung des Anteils an Patienten mit Urothelkarzinom zu einer Über- oder auch Unterschätzung kommen. Wie aber auch das IQWiG in einem früheren Verfahren zum Urothelkarzinom kommentierte, haben die sich dabei ergebenden Unsicherheiten nur einen sehr geringen Einfluss auf die Größe der Zielpopulation [54], weshalb die weiteren Ableitungsschritte vornehmlich anhand von Quellen zum Harnblasentumor vorgenommen werden.

Informationen zum Anteil an Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase lassen sich in deutschen epidemiologischen Landeskrebsregistern finden. Die Krebsregister aus Niedersachsen, Hessen, Nordrhein-Westfalen (NRW), Oberfranken und Bremen liefern hierzu entsprechende Informationen zur Verteilung der Histologien innerhalb des Harnblasenkarzinoms (siehe Tabelle 3-9). Da die Daten der Krebsregister aus Niedersachsen, NRW und Bremen jedoch auch bis zu 49% die ICD-10-Kodierungen D09.0 (Carcinoma in situ der Harnblase) sowie D41.4 (Neubildung unsicheren oder unbekanntes Verhaltens der Harnblase) umfassen, würde damit eine weitere große Unsicherheit in die Berechnung einfließen. Daher wird für die weitere Ableitung der Zielpopulation ausschließlich der

Mittelwert aus den Daten der hessischen und fränkischen Krebsregister herangezogen, der auch im Hinblick auf andere Registerdaten in einer plausiblen Größenordnung liegt.

Somit wird von einem Anteil von 94,0% bzw. 19.503 Patienten mit einem Urothelkarzinom innerhalb der Harnblasenkarzinome ausgegangen und in die Ableitung der Zielpopulation einbezogen (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-9: Anteil an Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase

Krebsregister	Zeitraum der betrachteten Jahre	Untersuchte Population	Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinomfälle	Fallzahlen bezogen auf Schritt 1
Hessen	2016	847	90,7%	18.818
Oberfranken	2002-2009	2.409	97,3%	20.188
<b>Mittelwert</b>			<b>94,0%</b>	<b>19.503</b>
Zusätzlich verfügbare Daten weiterer Krebsregister inkl. D09.0 und D41.4				
Niedersachsen	2017-2018	Männer: 2.500; Frauen: 765	Männer 89,7%; Frauen 81,6%	
Nordrhein-Westfalen	2016	Männer: 5.194; Frauen: 1.664	Männer 84,0%; Frauen 79,0%	
Bremen	2009-2011	Keine Angabe	Männer 93,3%; Frauen 93,9%,	
Quellen: [55-59]				

### Schritt 3: Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom

Avelumab ist indiziert bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom. Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, wird darunter ausschließlich das Stadium IV verstanden. Patienten in den Stadien III oder sogar II sind prinzipiell operabel und können adjuvant bzw. neoadjuvant therapiert werden. Patienten mit kurativem Therapieziel sind nicht vom Anwendungsgebiet von Avelumab umfasst und werden daher nicht bei der Ableitung der Zielpopulation betrachtet.

Bei der Kalkulation der Zielpopulation müssen somit Patienten im Stadium IV berücksichtigt werden. Hierzu zählen sowohl Patienten, die primär mit einem Tumor im Stadium IV diagnostiziert werden, als auch solche Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung einen Progress erleiden und daher zu einem späteren Zeitpunkt dem Stadium IV zugeordnet werden.

#### a) Erstdiagnose im Stadium IV

Informationen zur Verteilung des Urothelkarzinoms der Harnblase getrennt nach UICC-Stadien bei Erstdiagnose lassen sich in fünf deutschen Landeskrebsregistern finden. Nicht berücksichtigt werden hierbei das Register aus Bremen und das Gemeinsame Krebsregister der

Bundesländer Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR), da bei diesen die ICD-10-Kodierungen D09.0 und D41.4 inkludiert sind. Im Bremer Krebsregister machen diese Fälle einen Anteil von 41-47% aus, für das GKR ist der Anteil nicht angegeben, was insgesamt eine große Unsicherheit bedeuten würde. Im Landeskrebsregister Hessen werden diese Fälle nicht mitgezählt, jedoch sind die Angaben hierbei durch den sehr großen Anteil an unbekanntem Fällen (ca. 73%) stark verzerrt. Eingeschlossen werden daher nur die Informationen des RKI, des Tumorregisters München (TRM) und des Krebsregisters Oberfranken. Gemäß den Angaben des RKI in der Analyse „Krebs in Deutschland“ erhalten 25,6% der Patienten eine Erstdiagnose des Urothelkarzinoms der Harnblase im Stadium IV (siehe Tabelle 3-10). In den beiden bayerischen Krebsregistern ist dagegen ein geringerer Anteil von 17,4% bzw. 15,9% angegeben. Da diese jedoch nur einen Teil der deutschen Bevölkerung abdecken und nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Anteile in anderen Gebieten davon abweichen, kann es zu einer Unter- oder Überschätzung kommen. In der Auswertung des RKI werden zusätzlich zu den bayrischen Registern weitere Landeskrebsregister aus Deutschland eingeschlossen und spiegeln somit die deutsche Bevölkerung genauer wider. Da die Angaben des TRM und des Krebsregisters Oberfranken bereits vom RKI einbezogen wurden, werden für die weitere Ableitung der Zielpopulation ausschließlich die Angaben des RKI von 25,6% berücksichtigt.

Es ergeben sich insgesamt 4.993 erwachsene Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase und einer Erstdiagnose in Stadium IV.

Tabelle 3-10: Prozentuale Verteilung des Urothelkarzinoms der Harnblase nach UICC-Stadium

Krebsregister	Zeitraum der betrachteten Jahre	Untersuchte Population	Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom in den Stadien I-IV als Erstdiagnose	Fallzahlen bezogen auf Schritt 2
Robert Koch-Institut Analyse „Krebs in Deutschland“	2015/2016	16.470	Stadium I: 32,9% <sup>a</sup> Stadium II: 27,0% <sup>a</sup> Stadium III: 15,0% <sup>a</sup> Stadium IV: 25,6% <sup>a</sup>	Stadium I: 6.416 Stadium II: 5.266 Stadium III: 2.925 Stadium IV: 4.993
Tumorregister München	1998-2017	6.407	Stadium I: 40,9% Stadium II: 31,4% Stadium III: 10,3% Stadium IV: 17,4%	Stadium I: 7.977 Stadium II: 6.124 Stadium III: 2.009 Stadium IV: 3.394
Oberfranken	2002-2009	1.121 <sup>b</sup>	Stadium I: 43,0% Stadium II: 29,6% Stadium III: 11,5% Stadium IV: 15,9%	Stadium I: 8.386 Stadium II: 5.773 Stadium III: 2.243 Stadium IV: 3.101

Krebsregister	Zeitraum der betrachteten Jahre	Untersuchte Population	Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom in den Stadien I–IV als Erstdiagnose	Fallzahlen bezogen auf Schritt 2
Zusätzlich verfügbare Daten weiterer Krebsregister inkl. D09.0 und D41.4 und unbekannter Fälle				
Bremen	2009-2011	keine Angabe	Stadium 0: Männer 50,5%; Frauen 39,8% Stadium I: Männer 0,3%; Frauen 0,8% Stadium II: Männer 0,6%; Frauen – Stadium III: Männer 0,3%; Frauen – Stadium IV: Männer 6,9%; Frauen 12,2% Ohne Angabe: Männer 41,4%; Frauen 47,2%	
Hessen	2016	927	Stadium I: 9,6% Stadium II: 9,9% Stadium III: 1,3% Stadium IV: 7,8% Ohne Angabe: 71,4%	
GKR	2009-2012	3.849	Stadium 0: 55,2% Stadium I: 18,3% Stadium II: 11,2% Stadium III: 5,6% Stadium IV: 9,7%	
Quellen: [20, 55, 56, 59-61] a: Gewichteter Anteil von Frauen und Männern anhand der Inzidenz für beide Geschlechter in den Jahren 2015/2016 b: Abzüglich verzeichneter Fälle im Stadium 0 GKR: Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen; UICC: Union Internationale Contre Le Cancer.				

### ***b) Progression aus den Stadien I–III ins Stadium IV***

Zusätzlich zu Patienten, die ihre Erstdiagnose im Stadium IV erhalten, sind auch Patienten zu berücksichtigen, die eine Diagnose mit Stadium I, II oder III erhielten und sich nach einer Progression in Stadium IV befinden.

Anhand der zuvor mithilfe der RKI-Daten ermittelten Verteilung der UICC-Stadien werden auf Basis der in Schritt 2 errechneten Patientenpopulation 6.416 Patienten im Stadium I diagnostiziert, zudem 5.266 Patienten im Stadium II sowie 2.925 Patienten im Stadium III. Das TRM gibt weiterhin den Anteil an Patienten an, die ausgehend von einem Stadium I-III

innerhalb von zehn Jahren nach Diagnose eine Fernmetastase bzw. einen Progress in Form eines Lokalrezidivs erleiden (siehe Tabelle 3-11) [62]. Aufgrund der konstanten Entwicklung des Patientenkollektivs über die letzten Jahre, kann angenommen werden, dass demnach insgesamt 1.557 Patienten aus den Stadien I–III eine Metastase bis zum 10. Jahr nach Diagnose entwickeln sowie 1.837 Patienten ein Lokalrezidiv. Dabei ist zu beachten, dass hierbei nur die Daten eines Landeskrebsregisters eingeschlossen wurden und die Anteilswerte über- oder unterschätzt sein könnten. Zudem wurde nur eine kleine Populationsgröße analysiert.

Tabelle 3-11: Anteil an Patienten mit einem Progress des Urothelkarzinoms ins Stadium IV

Krebsregister	Zeitraum der betrachteten Jahre	Untersuchte Population <sup>a</sup>	Prozentualer Anteil und Anzahl der Patienten mit Progress <sup>b</sup>	Fallzahlen bezogen auf Schritt 3a
Progress mit Fernmetastasen				
Tumorregister München	1998-2015	Stadium I: 282 Stadium II: 601 Stadium III: 428	Stadium I: 5,7% Stadium II: 10,0% Stadium III: 22,7%	Stadium I: 366 Stadium II: 527 Stadium III: 664
Progress mit Lokalrezidiv				
Tumorregister München	1998-2015	Stadium I: 293 Stadium II: 632 Stadium III: 483	Stadium I: 16,4% Stadium II: 7,3% Stadium III: 13,7%	Stadium I: 1.052 Stadium II: 384 Stadium III: 401
Quelle: [62] a: Zum Diagnosezeitpunkt unter Risiko stehende Patienten b: Anteil der Fernmetastasen bzw. Lokalrezidive in der entsprechenden Gruppe bis zum 10. Jahr nach Diagnose sowie sich daraus ergebende Anzahl an Patienten mit diesem Progress TRM: Tumorregister München.				

### ***Gesamtanzahl an Patienten im Stadium IV***

Insgesamt ergeben sich für diesen Ableitungsschritt der Patientenzahlen (Schritt 3a plus Schritt 3b) 8.387 erwachsene Patienten mit einem Urothelkarzinom in Stadium IV im Jahr 2021 (siehe Tabelle 3-12).

### **Schritt 4: Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom mit einer platinbasierten Chemotherapie**

Der Anteil an Patienten mit einer platinbasierten Chemotherapie wird anhand der deutschen Beobachtungsstudie von Niegisch et al. abgeleitet. In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 435 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom analysiert, die eine palliative Erstlinientherapie erhielten. Deutsche Leitlinien stufen auch weiterhin platinbasierte Chemotherapien als Standard für eine Erstlinientherapie ein (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Auch in der Studie von Niegisch et al. erhielt der Großteil der Patienten (365 bzw. 83,9%) eine solche platinbasierte Induktionschemotherapie. Dabei erhielten 298 Patienten (68,5%) eine Cisplatin-Kombination, 53 Patienten (12,2%) eine Kombinationstherapie mit

Carboplatin und elf (2,5%) bzw. drei (0,7%) Patienten eine Cisplatin- bzw. Carboplatin-Monotherapie [63].

Ähnliche Anteilswerte lassen sich auch in einer britischen Studie mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom finden [64]. In der Studie von Cheeseman et al. wurden 216 Patienten eingeschlossen, die zwischen 2003 und 2017 mit einem fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom diagnostiziert wurden. Davon erhielten 96 Patienten (44,4%) eine Cisplatin-basierte und 104 Patienten (48,1%) eine Carboplatin-basierte Erstlinientherapie [64].

Im Mittel erhalten daher etwa 88,2% und demnach 7.397 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Urothelkarzinom eine platinbasierte Chemotherapie (siehe Tabelle 3-12).

#### **Schritt 5: Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind**

Der Anteil an Patienten, die unter dieser platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie keinen Progress erleiden, wird ebenfalls anhand der zuvor beschriebenen Studien von Niegisch et al. und Cheeseman et al. abgeleitet. In der deutschen Beobachtungsstudie von Niegisch et al. zeigten 11% der Patienten mit einer Erstlinienchemotherapie ein komplettes Ansprechen, 22% ein partielles Ansprechen sowie 26% eine stabile Erkrankung. Demnach hatten 59% der Patienten keine Progression und entsprechen somit der Zielpopulation von Avelumab [63]. In der britischen Studie von Cheeseman et al. sprachen von 96 Patienten mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie 75% (komplettes Ansprechen: 12,5%; teilweises Ansprechen: 52,1%; stabile Erkrankung: 10,4%) und von 104 Patienten mit einer Carboplatin-basierten Erstlinienchemotherapie 56% (komplettes Ansprechen: <6%, teilweises Ansprechen: 39,4%, stabile Erkrankung: 10,6%) der Patienten mindestens mit Stabilisierung auf diese Therapie an [64].

Im Mittel ist die Erkrankung daher bei 63,3% und demnach bei 4.682 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie nicht fortgeschritten (siehe Tabelle 3-12).

#### **Schritt 6: Anteil an GKV-Patienten**

Der Anteil der Patienten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wird anhand der Anzahl der GKV-Versicherten und des aktuellen Bevölkerungsstands berechnet. Die Anzahl der GKV-Versicherten beruht auf den Angaben der GKV und beläuft sich für September 2020 auf 73.265.053 Personen [65]. Der Bevölkerungsstand wurde den Angaben des Statistischen Bundesamtes entnommen. Zum Stand vom 30. September 2020 lebten 83.190.556 Menschen in Deutschland [66]. Dies entspricht einem Anteil der GKV-Versicherten von 88,1%. Die bestimmten Zahlen der Zielpopulation werden daher mit dem Faktor 0,881 multipliziert. Daraus ergeben sich im Mittel 4.125 GKV-versicherte Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Induktionschemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Eine Zusammenfassung aller Berechnungsschritte ist in Tabelle 3-12 aufgeführt.

Tabelle 3-12: Herleitung der Patientenzahlen der Zielpopulation

Ableitungsschritt	Anteil	Fallzahlen	Tabelle/Quellen
1) Anzahl an Patienten mit einer bösartigen Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgans (ICD-10 C65-C68)		20.748	Tabelle 3-6 [1]
2) Anteil an Patienten mit Urothelkarzinom	94,0%	19.503	Tabelle 3-9 [55, 56]
3) Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom			
a) Erstdiagnose im Stadium IV	25,6%	4.993	Tabelle 3-10 [60]
b) Progression aus den Stadien I–III ins Stadium IV		3.394	Tabelle 3-11 [62]
Summe a) und b)		8.387	
4) Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom mit einer platinbasierten Induktionschemotherapie	88,2%	7.397	[63, 64]
5) Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind (=Zielpopulation)	63,3%	4.682	[63, 64]
6) Anteil an GKV-Patienten	88,1%	4.125	[65, 66]
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Avelumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.	Erheblich	4.125
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, wurde in Modul 4A des vorliegenden Dossiers dargelegt. Der ermittelte Zusatznutzen besteht dabei für die gesamte in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ohne Einschränkung.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen*



*berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Grundlage für die Erstellung dieses Abschnitts war die aktuelle, für Deutschland gültige S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) sowie die DGHO-Leitlinien mit Beteiligung der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO), Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie (SGH-SSH) und Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO) [4, 5].

Zur Darstellung der Inzidenz und Prävalenz in Deutschland wurden die beim ZfKD abgefragten Daten zu den bösartigen Neubildungen der Harnorgane, verschiedene deutsche regionale Tumorregister, sowie die Publikationen von Niegisch et al. und Cheeseman et al. verwendet [55, 56, 60, 62-64]. Die Anzahl an GKV-Versicherten und die aktuelle Bevölkerungszahl in Deutschland wurden dem Bericht der GKV und den Angaben vom Statistischen Bundesamt (DESTATIS) entnommen [65, 66]. Die Berechnungen der Inzidenz und Prävalenz des Urothelkarzinoms wurden in Excel durchgeführt [52].

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage, Diagnose: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html). [Zugriff am: 08.01.2021]
2. Deutsches Krebsforschungszentrum. Blasenkrebs: Häufigkeit, Risikofaktoren, Symptome. Alle Texte sind durch Copyright geschützt (mehr dazu unter [www.krebsinformationsdienst.de/impressum.php](http://www.krebsinformationsdienst.de/impressum.php)) [Internet]. 2020. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/harnblasenkrebs/was-ist-harnblasenkrebs.php>. [Zugriff am: 20.01.2021]
3. vom Dorp F, Eisenhardt A, Goebell P, Gschwend J, Jäger T, Jakse G, et al. Harnblasenkarzinom. 2007.

4. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. 2020. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version\\_2\\_0/LL\\_Harnblasenkarzinom\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2_0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf). [Zugriff am: 20.01.2021]
5. de Wit M, Bauernhofer T, Bokemeyer C, Grimm MO, Hoffmann W, Lorch A, et al. Onkopedia Leitlinien - Blasenkarzinom (Urothelkarzinom). Stand: März 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
6. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011;306(7):737-45.
7. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):857-70.
8. Cumberbatch MG, Cox A, Teare D, Catto JW. Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2015;1(9):1282-90.
9. Aumüller Gea. Duale Reihe Anatomie Kapitel A (Zytologie und Histologie – Grundlagen ) und Kapitel J (Niere und ableitende Harnwege)2010.
10. American Cancer Society. About Bladder Cancer. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/about/what-is-bladder-cancer.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]
11. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106-19.
12. Chalasani V, Chin JL, Izawa JI. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2009;3(6 Suppl 4):S193-8.
13. Magers M, Lopez-Beltran A, Montironi R, Williamson S, Kaimakliotis H, Cheng L. Staging of bladder cancer. *Histopathology*. 2019;74(1):112-34.
14. Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(1):25-41.
15. Aragon-Ching JB, Werntz RP, Zietman AL, Steinberg GD. Multidisciplinary Management of Muscle-Invasive Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:307-18.
16. Goodison S, Rosser CJ, Urquidi V. Bladder cancer detection and monitoring: assessment of urine- and blood-based marker tests. *Mol Diagn Ther*. 2013;17(2):71-84.
17. Jakse G, Stöckle M, Lehmann J, Otto T, Krege S, Rübber H. Metastasiertes Harnblasenkarzinom - Teil 5 der Serie zum Harnblasenkarzinom 2007. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/55266/Metastasiertes-Harnblasenkarzinom>. [Zugriff am: 20.01.2021]
18. Klaile Y, Schlack K, Boegemann M, Steinestel J, Schrader AJ, Krabbe LM. Variant histology in bladder cancer: how it should change the management in non-muscle invasive and muscle invasive disease? *Transl Androl Urol*. 2016;5(5):692-701.
19. Pfizer. Avelumab for the first-line maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer - Global Value Dossier. 2020.

20. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019. Verfügbar unter:  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 20.01.2021]
21. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016. Verfügbar unter:  
<https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 20.01.2021]
22. Song W, Ma H. The expression of ERCC1 and BRCA1 predicts prognosis of platinum-based chemotherapy in urothelial cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:3465-71.
23. Momtaz P, Postow MA. Immunologic checkpoints in cancer therapy: focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway. *Pharmgenomics Pers Med.* 2014;7:357-65.
24. Muenst S, Soysal SD, Tzankov A, Hoeller S. The PD-1/PD-L1 pathway: biological background and clinical relevance of an emerging treatment target in immunotherapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2015;19(2):201-11.
25. Sankin A, Narasimhulu D, John P, Gartrell B, Schoenberg M, Zang X. The expanding repertoire of targets for immune checkpoint inhibition in bladder cancer: What lies beneath the tip of the iceberg, PD-L1. *Urol Oncol.* 2017;36(10):459-68.
26. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control.* 2014;21(3):231-7.
27. Philips GK, Halabi S, Sanford BL, Bajorin D, Small EJ, Cancer, et al. A phase II trial of cisplatin (C), gemcitabine (G) and gefitinib for advanced urothelial tract carcinoma: results of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90102. *Ann Oncol.* 2009;20(6):1074-9.
28. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio®. Stand: Januar. 2021.
29. Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol.* 2005;174(1):14-20.
30. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4454-61.
31. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1107-13.
32. Loehrer PJ, Sr., Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol.* 1992;10(7):1066-73.
33. Sternberg CN, Vogelzang NJ. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;46 Suppl:S105-15.
34. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin

- in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3068-77.
35. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4602-8.
  36. Ho GY, Woodward N, Coward JI. Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;102:37-46.
  37. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191-9.
  38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6723/2020-07-07\\_AM-RL-VI\\_SN\\_Carboplatin-Gemcitabin\\_Urothelkarzinom\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6723/2020-07-07_AM-RL-VI_SN_Carboplatin-Gemcitabin_Urothelkarzinom_TrG.pdf). [Zugriff am: 20.01.2021]
  39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (Urothelkarzinom). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5173/2018-08-02\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_Veranlassung-erneute-NB-D-311\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5173/2018-08-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_Veranlassung-erneute-NB-D-311_TrG.pdf). [Zugriff am: 20.01.2021]
  40. MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Modul 4 A – Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS)  $\geq 10$  exprimieren. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2850/2018-12-20\\_Modul4A\\_Pembrolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2850/2018-12-20_Modul4A_Pembrolizumab.pdf). [Zugriff am: 20.01.2021]
  41. Galsky MD, Arija JAA, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1547-57.
  42. Bazarbashi S, Pai C, Raja MA, Rahal M, Ezzat A, Hanash K. Phase II trial of cisplatin, 5-fluorouracil, and interferon-alpha-2B as first line treatment of advanced urothelial cancer. *Urol Oncol.* 2003;21(3):185-9.
  43. Highley MS, Griffiths GO, Uscinska BM, Huddart RA, Barber JB, Parmar MK, et al. A phase II trial of continuous 5-fluorouracil in recurrent or metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2009;21(5):394-400.
  44. Park I, Kim BS, Lim HY, Kim HJ, Lee HJ, Choi YJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial

- carcinoma: a randomised phase II study (COACH, KCSG GU10-16). *Eur J Cancer*. 2020;127:183-90.
45. Rosenberg JE, Flaig TW, Friedlander TW, Milowsky MI, Srinivas S, Petrylak DP, et al. Study EV-103: Preliminary durability results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(6\_suppl):441.
  46. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. *Recent Results in Cancer Research*. 2014;197:11-29.
  47. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2009;18(12):1273-80.
  48. Grivas PD, Daignault S, Tagawa ST, Nanus DM, Stadler WM, Dreicer R, et al. Double-blind, randomized, phase 2 trial of maintenance sunitinib versus placebo after response to chemotherapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer*. 2014;120(5):692-701.
  49. Powles T, Huddart RA, Elliott T, Sarker SJ, Ackerman C, Jones R, et al. Phase III, Double-Blind, Randomized Trial That Compared Maintenance Lapatinib Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 1/2-Positive Metastatic Bladder Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):48-55.
  50. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95.
  51. Grivas PD, Melas M, Papavassiliou AG. The biological complexity of urothelial carcinoma: Insights into carcinogenesis, targets and biomarkers of response to therapeutic approaches. *Semin Cancer Biol*. 2015;35:125-32.
  52. Merck Serono GmbH. Berechnung zur Inzidenz und Prävalenz des Urothelkarzinoms. 2021.
  53. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung – Hauptvarianten 1 bis 9. 2019.
  54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 568 – Pembrolizumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a17-46\\_pembrolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf?rev=117386](https://www.iqwig.de/download/a17-46_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?rev=117386). [Zugriff am: 20.01.2021]
  55. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017; Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020. Verfügbar unter: [https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer\\_krebsbericht\\_2020.pdf](https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020.pdf). [Zugriff am: 16.02.2021]
  56. Klinikum Bayreuth GmbH. Leistungsbericht des Krebsregisters Oberfranken und des Tumorzentrums Oberfranken für die Jahre 2002-2009. 2009.
  57. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen (EKN) und Klinisches Krebsregister Niedersachsen (KKN). Krebs in Niedersachsen. Jahresbericht 2020 mit Datenreport 2017-2018. 2020.
  58. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH. Jahresbericht Krebsgeschehen in Nordrhein-Westfalen 2016. 2019. Verfügbar unter: [https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user\\_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Jahresbericht\\_dj\\_2016\\_Druckversion\\_17.02.2020.pdf](https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Jahresbericht_dj_2016_Druckversion_17.02.2020.pdf). [Zugriff am: 20.01.2021]

59. Registerstelle des Bremer Krebsregisters. Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 - 2011. 2014.
60. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C67: Blasenkarzinom – Survival. 2020. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC67\\_G-ICD-10-C67-Blasenkarzinom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC67_G-ICD-10-C67-Blasenkarzinom-Survival.pdf). [Zugriff am: 20.01.2021]
61. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin B, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR). Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009–2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters – Jahresbericht. 2015.
62. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen C67: Invasives Harnblasenkarzinom Zeit bis Progression. 2017. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C67\\_02\\_20170208\\_epipro.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C67_02_20170208_epipro.pdf). [Zugriff am: 20.01.2021]
63. Niegisch G, Gerullis H, Lin SW, Pavlova J, Gondos A, Rudolph A, et al. A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. *J Cancer*. 2018;9(8):1337-48.
64. Cheeseman S, Thompson M, Sopwith W, Godden P, Seshagiri D, Adedokun L, et al. Current Treatment and Outcomes Benchmark for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer From a Large UK-Based Single Centre. *Front Oncol*. 2020;10:167.
65. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Dezember 2020. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1. Stand: 4. Januar 2021. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2020\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2020_bf.pdf). [Zugriff am: 20.01.2021]
66. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. 2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 20.01.2021]

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Avelumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.	800 mg i.v. alle zwei Wochen	26	1
BSC		Kontinuierlich	365	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>BSC: Best Supportive Care; i.v.: Intravenös.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Avelumab wird gemäß Zulassung als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, alle zwei Wochen in Form einer 60-minütigen intravenösen Infusion verabreicht. Hierbei handelt es sich um eine Dauerbehandlung, da Avelumab laut Fachinformation bis zum Progress oder zum Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen verabreicht werden soll [1]. Während eines Jahres ist von 26 Behandlungstagen mit Avelumab auszugehen.

Patienten, die eine spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV) gemäß § 37b Sozialgesetzbuch (SGB) V erhalten, werden an 365 Tagen im Jahr mit BSC versorgt. Dies schließt medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Therapien mit ein. Behandlungsart, -dauer und -verabreichung erfolgen patientenindividuell [2].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*



Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Avelumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.	800 mg i.v. alle zwei Wochen	26
BSC		Kontinuierlich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>BSC: Best Supportive Care; i.v.: Intravenös.</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Avelumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.	26	800 mg = 4 Durchstechflaschen à 200 mg	800 mg/Behandlungstag x 26 Behandlungstage/Jahr = 20.800 mg/Jahr (104 Durchstechflaschen à 200 mg)
BSC		365	Einmal täglich	365 Tage pro Patient

BSC: Best Supportive Care.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

### Angaben zur Berechnung des Verbrauchs von Avelumab

Als Grundlage für die Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient dient die Dosierungsangabe in der Fachinformation von Avelumab. Eine Dosisänderung ist im Therapieverlauf nicht vorgesehen [1]. Bei 26 Behandlungstagen im Jahr beträgt somit der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 20.800 mg (bei einer Dosis von 800 mg). Für die Jahrestherapie eines durchschnittlichen Patienten werden somit 104 Durchstechflaschen à 200 mg benötigt.

### Angaben zum Verbrauch von BSC

Patienten mit SAPV gemäß § 37b Sozialgesetzbuch (SGB) V, erhalten an 365 Tagen im Jahr BSC. Dies schließt medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Therapien mit ein. Behandlungsart, -dauer und -verabreichung erfolgen patientenindividuell [2].

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Avelumab (Bavencio®)	1 Durchstechflasche à 200 mg zur Herstellung einer Infusionslösung: 1.005,62 €	948,78 € (1005,62 €- 55,07 € <sup>a</sup> -1,77 € <sup>b</sup> )
BSC	Tagessatz für eine vollständige Versorgung gemäß SAPV: 225,00 € <sup>c</sup>	225,00 €
a: Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a SGB V [3] b: Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V [3] c: Kosten gemäß dem Vertrag über die Erbringung einer SAPV [2] BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SAPV: Spezialisierte ambulante Palliativversorgung; SGB: Sozialgesetzbuch.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Berechnung der Kosten der Therapie wurden folgende gesetzliche Rabatte der Arzneimittelversorgung berücksichtigt:

- Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a SGB V (bei Dossiereinreichung 7% vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer; für Arzneimittel nach Absatz 3b Satz 1 beträgt der Rabatt 6%) [3]
- Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V (1,77 €) [3]

Die angegebenen Preise entsprechen somit den für die GKV anfallenden Kosten. Der Stand der Lauer-Taxe entspricht dem 01. Januar 2021.

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich für Bavencio® pro Packung (eine Durchstechflasche à 200 mg zur Herstellung einer Infusionslösung) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 948,78 €.

Für BSC wird für jeden Patienten laut SAPV eine Tagespausschale von 225,00 € angesetzt [2].

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Avelumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x pro Behandlung	26
		Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	1 x pro Behandlung	26
BSC		Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
BSC: Best Supportive Care; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation von Avelumab [1]. Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, wird dabei von einer theoretischen Behandlungsdauer über das vollständige Jahr ausgegangen. Daraus resultieren bei einer 2-wöchentlichen Verabreichung von Avelumab insgesamt 26 Behandlungen.

Entsprechend der Fachinformation muss bei jeder Behandlung eine Infusionslösung mit Avelumab hergestellt werden. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertige Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig [4]. Zudem werden Kosten für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten (Einheitlicher Bewertungsmaßstab [EBM]-Ziffer: 02101) in Höhe von 18,36 € berücksichtigt [5].

Laut Fachinformation von Avelumab ist zudem vor den ersten vier Applikationen eine Prämedikation mit Paracetamol und einem Antihistaminikum vorgesehen. Die Dosierung liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. Da in der Fachinformation keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht werden, sind die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern [6].

Weitere zusätzliche GKV-Leistungen fallen nicht an, da gemäß dem G-BA nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen sind [7].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00
Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	18,36
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-19 gelisteten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog (Stand: 1. Quartal 2021) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 01. März 2020) entnommen [4, 5].

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Avelumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.846,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	477,36 €
BSC		Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

BSC: Best Supportive Care; EBM: Einheitliche Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Avelumab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.	98.673,12	477,36	1.846,00	100.996,48
BSC		82.125,00 <sup>a</sup>	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	82.125,00 <sup>a</sup>

a: Kosten gemäß dem Vertrag über die Erbringung einer SAPV [2]  
 BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SAPV: Spezialisierte ambulante Palliativversorgung.

An jedem Behandlungstag werden pro Patient durchschnittlich 800 mg Bavencio<sup>®</sup> verbraucht, was vier Durchstechflaschen à 200 mg mit Kosten in Höhe von 948,78 € pro Durchstechflasche entspricht. Die Behandlung erfolgt 2-wöchentlich und damit an 26 Behandlungstagen pro Jahr. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 104 Durchstechflaschen à 200 mg pro Patient und damit jährliche Arzneimittelkosten von 98.673,12 €. Unter Berücksichtigung der Kosten für zusätzliche und sonstige GKV-Leistungen betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient 100.996,48 €.

Im betrachteten Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms mit Vorbehandlung ist die Lebenserwartung der Patienten stark begrenzt. GKV-Versicherte, die an einer solchen nicht heilbaren, fortschreitenden und weit fortgeschrittenen Erkrankung leiden, brauchen eine besonders aufwändige Versorgung, die mit einer anderweitigen palliativen Behandlung und Betreuung nicht erfüllt werden kann. Gemäß SAPV wird von dieser Leistung die Koordination der diagnostischen, therapeutischen und pflegerischen Leistungen sowie die Beratung, Anleitung und Begleitung der Patienten und der betreuenden Ärzte umfasst [2].

Für BSC, welches die bestmögliche Umsetzung der zVT darstellt, wird für diese Patienten entsprechend der SAPV eine Tagespauschale von 225,00 € angesetzt [2]. Bei einer kontinuierlichen Gabe ergeben sich damit Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 82.125,00 €.



### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Versorgungsanteil**

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom steht mit Avelumab seit dem 21. Januar 2021 eine zugelassene, wirksame und gut verträgliche Erhaltungstherapieoption in der Erstlinie zur Verfügung. Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, führt Avelumab bei diesen Patienten zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Krankheitsverlaufs nach einer platinbasierten Induktionstherapie bei gleichzeitiger Erhaltung der Lebensqualität und guter Verträglichkeit (siehe Modul 4A). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist in Deutschland Avelumab der einzige zugelassene Wirkstoff für eine Erhaltungstherapie des Urothelkarzinoms. Daher ist anzunehmen, dass Avelumab als einziger Wirkstoff den therapeutischen Bedarf in dieser Population deckt.

#### **Kontraindikationen**

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß Fachinformation von Avelumab innerhalb der Zielpopulation nicht behandelt werden:

- Patientinnen während der Schwangerschaft und in der Stillzeit
- Patienten <18 Jahre
- Patienten mit einer oder mehreren Überempfindlichkeit(en) gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels [1].

Da es sich beim Urothelkarzinom um eine Erkrankung des höheren Alters handelt, ist davon auszugehen, dass der Anteil an Schwangeren oder Patienten <18 Jahre sehr gering ist.

#### **Therapieabbrüche**

Bis zum vorliegenden Datenschnitt brachen 76% der Patienten des Interventionsarms und 93% der Patienten des Kontrollarms die Studientherapie ab. Die mediane Therapiedauer betrug im Interventionsarm 25 Wochen und im Kontrollarm 13 Wochen.

### Ambulante versus stationäre Behandlungsanteile

Es wird davon ausgegangen, dass Avelumab fast vollständig im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle nicht zwischen einer ambulanten und stationären Versorgung unterschieden.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die tatsächlichen Behandlungskosten unterscheiden sich deutlich von den errechneten Jahrestherapiekosten, da die anhand der Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 zu erwartende mediane Behandlungsdauer lediglich 25 Wochen und dementsprechend bei einem 2-wöchigem Behandlungsrhythmus 12 Behandlungstage beträgt [8]. Bei einer Dosierung von 800 mg pro Gabe und einer medianen Behandlungsdauer von insgesamt 12 Tagen sind also GKV-Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 48.556,00 Euro zu erwarten (siehe Tabelle 3-22).

Tabelle 3-22: Gegenüberstellung der Jahrestherapiekosten basierend auf einer Behandlungsdauer von einem Jahr und basierend auf der medianen Behandlungsdauer der Patienten der Studie JAVELIN Bladder 100 von 25 Wochen (12 Behandlungstage)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Arzneimittelkosten pro Patient in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu berücksichtigender GKV-Durchschnittspatient bezogen auf einer <b>Behandlungsdauer von 1 Jahr<sup>a</sup></b>	98.673,12	477,36	1.846,00	100.996,48
Durchschnittspatient aus der Studie JAVELIN Bladder 100 mit einer <b>medianen Behandlungsdauer von 25 Wochen<sup>b,c</sup></b>	47.439,00	229,5	887,50	48.556,00

a: Berechnung siehe Tabelle 3-21.

b: Verbrauch berechnet basierend auf einer medianen Behandlungsdauer von 25 Wochen, die bei einem 2-wöchigen Behandlungsrhythmus im Mittel 12,5 Behandlungstagen entsprechen. Es ergibt sich ein Verbrauch von 4 Durchstechflaschen à 200 mg pro Gabe und 48 Durchstechflaschen à 200 mg für insgesamt 12,5 Gaben.

c: Bei Kosten pro Durchstechflasche von 948,78 € nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (vgl. Tabelle 3-17) für 48 Durchstechflaschen pro medianer Behandlungsdauer von 25 Wochen.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Avelumab entstammen der Fachinformation [1]. Die für die GKV entstehenden Kosten basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. Januar 2021) unter Berücksichtigung der anzuwendenden gesetzlichen Rabatte. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 31. März 2020) und dem EBM (Stand: 1. Quartal 2021) entnommen [4, 5].

Die Berechnung der Kosten erfolgte in Excel [9].

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio®. Stand: Januar. 2021.
2. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (KVNO). Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V. 2021. Verfügbar unter: [https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/vertraege/palliativ/sapv\\_vertrag.pdf](https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/vertraege/palliativ/sapv_vertrag.pdf). [Zugriff am: 20.01.2021]
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung – § 130a SGB V Rabatte der

- pharmazeutischen Unternehmer. Stand: Zuletzt geändert durch Art. 9 G v. 18.1.2021 I 2. 2021. Verfügbar unter: [http://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/130a.html](http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/130a.html). [Zugriff am: 28.01.2021]
4. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. 2020. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertr\\_aege/hilfstaxe/AM\\_20200301\\_Gesamtversion\\_Anlage\\_3\\_idF\\_der\\_10.Ergaenzungsver\\_einbarung.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsver_einbarung.pdf). [Zugriff am: 20.01.2021]
  5. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 1. Quartal 2021. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2021.pdf). [Zugriff am: 20.01.2021]
  6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Avelumab. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4873/2018-03-16\\_AM-RL-XII\\_Avelumab\\_D-308\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4873/2018-03-16_AM-RL-XII_Avelumab_D-308_TrG.pdf). [Zugriff am: 20.01.2021]
  7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6564/2020-05-14\\_AM-RL\\_XII\\_Avelumab\\_D-504\\_TrG\\_aktualisiert.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6564/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504_TrG_aktualisiert.pdf). [Zugriff am: 20.01.2021]
  8. Pfizer Inc. Clinical Protocol JAVELIN Bladder 100 – A Phase 3, Multicenter, Multinational, Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Of Avelumab (MSB0010718C) Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Alone As A Maintenance Treatment In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer Whose Disease Did Not Progress After Completion Of First-Line Platinum-Containing Chemotherapy. 2020.
  9. Merck Serono GmbH. Berechnungen zu Modul 3 Abschnitt 3.3 – Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung. 2021.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Informationen in Abschnitt 3.4.1 basieren auf der aktuellen deutschen Fachinformation von Avelumab (Bavencio®) [1].

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Die Einleitung und Überwachung der Therapie sollte von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt vorgenommen werden.

#### **Dosierung**

Die empfohlene Dosis von Bavencio® als Monotherapie beträgt 800 mg alle zwei Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht.

Die Verabreichung von Bavencio® sollte gemäß dem empfohlenen Behandlungsplan fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

#### **Prämedikation**

Vor den ersten vier Infusionen von Bavencio® ist eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. Wenn die vierte Infusion ohne infusionsbedingte Reaktion abgeschlossen wurde, sollte die Prämedikation bei darauffolgenden Dosen nach Ermessen des Arztes verabreicht werden.

#### **Behandlungsmodifikationen**

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich; siehe Tabelle 3-23.

Detaillierte Leitlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben.

Tabelle 3-23: Leitlinien für ein Aufschieben oder Absetzen der Behandlung mit Bavencio®

Behandlungsbedingte Nebenwirkung	Schweregrad <sup>a</sup>	Behandlungsmodifikation
Infusionsbedingte Reaktionen	Infusionsbedingte Reaktion Grad 1	Infusionsgeschwindigkeit um 50% herabsetzen
	Infusionsbedingte Reaktion Grad 2	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind; Infusion mit einer um 50% niedrigeren Geschwindigkeit wiederaufnehmen
	Infusionsbedingte Reaktion Grad 3 oder Grad 4	Dauerhaft absetzen
Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Pneumonitis Grad 3 oder Grad 4 oder rezidivierende Pneumonitis Grad 2	Dauerhaft absetzen
Hepatitis  Bavencio® in Kombination mit Axitinib siehe unten.	AST oder ALT auf mehr als das 3-fache und bis zum 5-fachen der ULN erhöht, oder Gesamtbilirubin auf mehr als das 1,5-fache und bis zum 3-fachen der ULN erhöht	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	AST oder ALT auf mehr als das 5-fache der ULN erhöht, oder Gesamtbilirubin auf mehr als das 3-fache der ULN erhöht	Dauerhaft absetzen
Kolitis	Kolitis oder Diarrhö Grad 2 oder Grad 3	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Kolitis oder Diarrhö Grad 4 oder rezidivierende Kolitis Grad 3	Dauerhaft absetzen
Pankreatitis	Verdacht auf Pankreatitis	Aufschieben
	Bestätigte Pankreatitis	Dauerhaft absetzen
Myokarditis	Verdacht auf Myokarditis	Aufschieben
	Bestätigte Myokarditis	Dauerhaft absetzen
Endokrinopathien (Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hyperglykämie)	Endokrinopathien Grad 3 oder Grad 4	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
Nephritis und renale Dysfunktion	Serumkreatinin über dem 1,5- und bis zum 6-fachen der ULN	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Serumkreatinin über dem 6-fachen der ULN	Dauerhaft absetzen
Hautreaktionen	Ausschlag Grad 3	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind

Behandlungsbedingte Nebenwirkung	Schweregrad <sup>a</sup>	Behandlungsmodifikation
	Ausschlag Grad 4 oder rezidivierender Ausschlag Grad 3 oder bestätigtes Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse	Dauerhaft absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis, Myasthenia gravis, Myasthenie-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom)	Bei jedem der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oben nicht beschriebene klinische Anzeichen oder Symptome einer immunvermittelten Nebenwirkung Grad 2 oder Grad 3</li> </ul>	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Bei jedem der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensbedrohliche Nebenwirkung oder Nebenwirkung Grad 4 (mit Ausnahme von Endokrinopathien, die mittels Hormonersatztherapie beherrschbar sind)</li> <li>• Rezidivierende immunvermittelte Nebenwirkung Grad 3</li> <li>• Notwendigkeit von mindestens 10 mg Prednison pro Tag oder Äquivalent über mehr als 12 Wochen</li> <li>• Persistierende immunvermittelte Nebenwirkungen Grad 2 oder Grad 3 über mindestens 12 Wochen</li> </ul>	Dauerhaft absetzen
<p>a: Die Toxizitätsgrade entsprechen NCI-CTCAE Version 4.03.  ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; ULN: Obere Normgrenze.</p>		

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bavencio<sup>®</sup> bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Datenlage zu Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion reicht nicht aus, um Dosierungsempfehlungen geben zu können.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Datenlage zu Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion reicht nicht aus, um Dosierungsempfehlungen geben zu können.

### **Art der Anwendung**

Bavencio® ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt. Es darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Bavencio® ist entweder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) oder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45%) zu verdünnen. Das Arzneimittel wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten über einen sterilen, nicht pyrogenen Inline- oder Zusatzfilter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 Mikrometern verabreicht.

Hinweise zur Zubereitung und Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### **Rückverfolgbarkeit**

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### **Infusionsbedingte Reaktionen**

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von infusionsbedingten Reaktionen, auch mit schwerem Verlauf, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Hypotonie, Dyspnoe, Giemen, Rückenschmerzen, Abdominalschmerzen und Urtikaria überwacht werden.

Bei infusionsbedingten Reaktionen 3. oder 4. Grades sollte die Infusion abgebrochen und Avelumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei infusionsbedingten Reaktionen 1. Grades sollte die Infusionsgeschwindigkeit der aktuellen Infusion um 50% gesenkt werden. Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen 2. Grades sollte die Infusion vorübergehend unterbrochen werden, bis die Reaktionen auf Grad 1 zurückgegangen oder vollständig abgeklungen sind. Danach kann die Infusion mit einer um



50% niedrigeren Geschwindigkeit wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Tritt eine infusionsbedingte Reaktion 1. oder 2. Grades erneut auf, kann der Patient unter engmaschiger Beobachtung nach geeigneter Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit und Prämedikation mit Paracetamol und Antihistaminika weiterhin mit Avelumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

In klinischen Studien trat eine infusionsbedingte Reaktion bei 98,6% (433/439) der Patienten, die eine infusionsbedingte Reaktion hatten, zum ersten Mal während der ersten vier Infusionen auf, wobei die Reaktionen in 2,7% (12/439) der Fälle einen Grad  $\geq 3$  aufwiesen. Bei den übrigen 1,4% (6/439) der Patienten, die infusionsbedingte Reaktionen hatten, traten diese nach den ersten vier Infusionen auf, wobei alle Reaktionen 1. oder 2. Grades waren.

### **Immunvermittelte Nebenwirkungen**

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die unter Avelumab auftraten, waren reversibel und konnten durch vorübergehendes oder dauerhaftes Absetzen von Avelumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen kontrolliert werden.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollten die Behandlung mit Avelumab unterbrochen und Kortikosteroide gegeben werden. Wenn Kortikosteroide zur Behandlung einer Nebenwirkung eingesetzt werden, sollte die Kortikosteroid-Therapie nach Besserung der Nebenwirkung über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden.

Bei Patienten, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrollierbar sind, kann eine Anwendung von anderen systemischen Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.

### ***Immunvermittelte Pneumonitis***

Bei Patienten unter Avelumab sind Fälle von immunvermittelter Pneumonitis aufgetreten. In einem Fall wurde bei Patienten unter Avelumab von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pneumonitis überwacht werden. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Pneumonitis sind auszuschließen. Ein Verdacht auf Pneumonitis sollte mittels radiologischer Bildgebung bestätigt werden.

Bei Ereignissen  $\geq 2$ . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei einer immunvermittelten Pneumonitis 2. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer immunvermittelten Pneumonitis 3. oder 4. Grades bzw. einer erneut auftretenden immunvermittelten Pneumonitis 2. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Immunvermittelte Hepatitis***

Bei Patienten unter Avelumab sind Fälle von immunvermittelter Hepatitis aufgetreten. In zwei Fällen wurde bei Patienten unter Avelumab von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sollten auf Veränderungen der Leberfunktion und Symptome einer immunvermittelten Hepatitis überwacht werden, und andere Ursachen als eine immunvermittelte Hepatitis sind auszuschließen.

Bei Ereignissen  $\geq 2$ . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei einer immunvermittelten Hepatitis 2. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer immunvermittelten Hepatitis 3. oder 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Immunvermittelte Kolitis***

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelter Kolitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Kolitis überwacht werden. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Kolitis sind auszuschließen. Bei Ereignissen  $\geq 2$ . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei einer immunvermittelten Kolitis 2. oder 3. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer immunvermittelten Kolitis 4. Grades bzw. einer erneut auftretenden immunvermittelten Kolitis 3. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Immunvermittelte Pankreatitis***

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelter Pankreatitis berichtet. In zwei Fällen wurde bei Patienten unter Avelumab in Kombination mit Axitinib von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pankreatitis überwacht werden. Bei symptomatischen Patienten sind gastroenterologische und Laboruntersuchungen (einschließlich bildgebender Verfahren) durchzuführen, um eine

frühzeitige Einleitung geeigneter Maßnahmen sicherzustellen. Bei immunvermittelter Pankreatitis sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei Verdacht auf eine immunvermittelte Pankreatitis sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden. Bei Bestätigung einer immunvermittelten Pankreatitis ist Avelumab dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Immunvermittelte Myokarditis***

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelter Myokarditis berichtet. In zwei Fällen wurde bei Patienten unter Avelumab in Kombination mit Axitinib von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht werden. Bei symptomatischen Patienten sind kardiologische und Laboruntersuchungen durchzuführen, um eine frühzeitige Einleitung geeigneter Maßnahmen sicherzustellen. Bei immunvermittelter Myokarditis sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids). Wenn nach 24-stündiger Kortikosteroid-Therapie keine Besserung eingetreten ist, sollte die Gabe zusätzlicher Immunsuppressiva (z. B. Mycophenolat, Infliximab, Antithyozytenglobulin) in Erwägung gezogen werden.

Bei Verdacht auf eine immunvermittelte Myokarditis sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden. Bei Bestätigung einer immunvermittelten Myokarditis ist Avelumab dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Immunvermittelte Endokrinopathien***

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelten Schilddrüsenerkrankungen, immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz und Diabetes mellitus Typ 1 berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Endokrinopathie überwacht werden. Bei einer Endokrinopathie 3. oder 4. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### *Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)*

Schilddrüsenerkrankungen können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sollten auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie je nach klinischer Beurteilung) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenerkrankung überwacht werden. Wenn erforderlich, sollte eine Hypothyreose mit einer Hormonsubstitutionstherapie und eine Hyperthyreose mit Thyreostatika behandelt werden.

Bei Schilddrüsenerkrankungen 3. oder 4. Grades sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### *Nebenniereninsuffizienz*

Die Patienten sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei einer Nebenniereninsuffizienz  $\geq 3$ . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison intravenös oder orales Äquivalent), mit anschließendem Ausschleichen, bis eine Dosis von  $\leq 10$  mg/Tag erreicht wurde.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz 3. oder 4. Grades sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### *Diabetes mellitus Typ 1*

Avelumab kann Diabetes mellitus Typ 1 einschließlich diabetischer Ketoazidose hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome eines Diabetes überwacht werden. Im Fall eines Diabetes mellitus Typ 1 ist eine Insulin-Therapie einzuleiten. Bei Patienten mit Hyperglykämie  $\geq 3$ . Grades sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen und eine antihyperglykämische Behandlung verabreicht werden. Die Behandlung mit Avelumab sollte wiederaufgenommen werden, nachdem unter Insulin-Ersatztherapie eine metabolische Kontrolle erreicht wurde.

#### *Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion*

Avelumab kann eine immunvermittelte Nephritis hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sollten vor und regelmäßig während der Behandlung auf erhöhte Serumkreatinin-Werte überwacht werden. Bei einer Nephritis  $\geq 2$ . Grades sollten Kortikosteroide (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids) verabreicht werden. Bei einer Nephritis 2. Grades oder 3. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen auf  $\leq$  Grad 1 unterbrochen werden. Bei einer Nephritis 4. Grades sollte Avelumab dauerhaft abgesetzt werden.

#### *Andere immunvermittelte Nebenwirkungen*

Bei weniger als 1% der Patienten wurden weitere klinisch bedeutsame immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis, Myasthenia gravis, Myasthenie-Syndrom und Guillain-Barré-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen ist durch eine geeignete Abklärung die Ätiologie zu bestätigen oder andere Ursachen auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollten die Behandlung mit Avelumab unterbrochen und Kortikosteroide gegeben werden. Wenn die immunvermittelte Nebenwirkung nach dem Ausschleichen der Kortikosteroide auf einen Schweregrad von 1 oder weniger zurückgegangen ist, sollte die

Behandlung mit Avelumab wiederaufgenommen werden. Avelumab sollte bei erneutem Auftreten einer immunvermittelten Nebenwirkung 3. Grades und bei Auftreten einer immunvermittelten Nebenwirkung 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

### ***Hepatotoxizität (bei Kombination mit Axitinib)***

Bei Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, trat eine Hepatotoxizität mit Alaninaminotransferase (ALT)- und Aspartataminotransferase (AST)-Erhöhungen 3. und 4. Grades häufiger auf als im Vergleich zur Monotherapie mit Avelumab zu erwarten war (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sollten häufiger als bei einer Monotherapie mit Avelumab auf Veränderungen der Leberwerte und Symptome kontrolliert werden.

Bei einer Hepatotoxizität 2. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer Hepatotoxizität 3. oder 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden. Bei Ereignissen vom Grad  $\geq 2$  sollte der Einsatz von Kortikosteroiden in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### **Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten**

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von klinischen Studien ausgeschlossen: aktive Metastasen im zentralen Nervensystem; aktive oder anamnestiche Autoimmunerkrankung; Vorgeschichte anderer Malignitäten in den vorausgegangenen fünf Jahren; Organtransplantat; Erkrankungen, die eine therapeutische Immunsuppression erfordern, oder aktive Infektion mit Humanem Immundefizienz-Virus (HIV), oder Hepatitis B oder C.

### **Natriumgehalt**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Avelumab durchgeführt.

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

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### **Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung**

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Avelumab eine Schwangerschaft zu vermeiden und während der Behandlung mit Avelumab sowie bis mindestens ein Monat nach der letzten Anwendung von Avelumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

## **Schwangerschaft**

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Avelumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktion wurden mit Avelumab nicht durchgeführt. Bei Tiermodellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Hemmung der PD-L1-Signalübertragung die Toleranz gegenüber dem Fötus unterbindet und zu erhöhten fetalen Verlusten führt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Diese Befunde weisen 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 bekannt, dass humane IgG1-Immunglobuline plazentagängig sind. Daher besteht bei Avelumab die Möglichkeit einer Übertragung von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus. Die Anwendung von Avelumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, dass eine Behandlung mit Avelumab aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

## **Stillzeit**

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.

Stillenden Frauen sollte geraten werden, aufgrund der Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei Säuglingen während der Behandlung und bis mindestens ein Monat nach der letzten Anwendung nicht zu stillen.

## **Fertilität**

Die Wirkung von Avelumab auf die männliche und weibliche Fertilität ist nicht bekannt.

Auch wenn keine Studien zur Untersuchung der Wirkung von Avelumab auf die Fertilität durchgeführt wurden, zeigten Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe über einen Zeitraum von einem bzw. drei Monaten keine beachtenswerten Wirkungen auf die weiblichen Fortpflanzungsorgane von Affen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Avelumab hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Gabe von Avelumab wurde von Ermüdung berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Den Patienten sollte geraten werden, beim Führen eines Kraftfahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, dass Avelumab keinen ungünstigen Einfluss auf sie besitzt.

## Nebenwirkungen

### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Avelumab ist mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen (einschließlich schwerer Nebenwirkungen) klangen nach Einleitung einer geeigneten medizinischen Therapie oder dem Absetzen von Avelumab ab (siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ in der Fachinformation).

Die häufigsten unter Avelumab auftretenden Nebenwirkungen waren Ermüdung (30,0%), Übelkeit (23,6%), Diarrhö (18,5%), Obstipation (18,1%), verminderter Appetit (17,6%), infusionsbedingte Reaktionen (15,9%), Erbrechen (15,6%) und Gewichtsabnahme (14,5%).

Die häufigsten Nebenwirkungen  $\geq 3$ . Grades waren Anämie (5,6%), Hypertonie (3,9%), Hyponatriämie (3,6%), Dyspnoe (3,5%) und Abdominalschmerzen (2,6%). Schwerwiegende Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen und infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

Die Sicherheit von Avelumab als Monotherapie wurde bei 2.082 Patienten mit soliden Tumoren, auch mit metastasiertem Merkelzellkarzinom oder mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, untersucht. Diese Patienten erhielten 10 mg/kg Avelumab alle zwei Wochen im Rahmen klinischer Studien. In Tabelle 3-24 sind Nebenwirkungen gelistet, die diese Patienten gemeldet wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-24: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab als Monotherapie in der klinischen Studie EMR100070-003 und Nebenwirkungen aus einer Phase-I-Studie (EMR100070-001) an Patienten mit soliden Tumoren

Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig	Anämie
Häufig	Lymphopenie, Thrombozytopenie
Gelegentlich	Eosinophilie <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit, Arzneimittelüberempfindlichkeit
Selten	Anaphylaktische Reaktion, Typ-1-Überempfindlichkeit
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig	Hypothyreose <sup>b</sup> , Hyperthyreose <sup>b</sup>

<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz <sup>b</sup> , Autoimmunthyreoiditis <sup>b</sup> , Thyreoiditis <sup>b</sup> , Autoimmunhypothyreose <sup>b</sup>
Selten	Akute Nebennierenrindeninsuffizienz <sup>b</sup> , Hypopituitarismus <sup>b</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig	Verminderter Appetit
Häufig	Hyponatriämie
Gelegentlich	Hyperglykämie <sup>b</sup>
Selten	Diabetes mellitus <sup>b</sup> , Diabetes mellitus Typ 1 <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie
Gelegentlich	Myasthenia gravis <sup>c</sup> , Myasthenie-Syndrom <sup>c</sup>
Selten	Guillain-Barré-Syndrom <sup>b</sup> , Miller-Fisher-Syndrom <sup>b</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>	
Selten	Uveitis <sup>b</sup>
<b>Herzerkrankungen</b>	
Selten	Myokarditis <sup>b</sup>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Hypertonie
Gelegentlich	Hypotonie, Flush
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe
Häufig	Pneumonitis <sup>b</sup>
Selten	Interstitielle Lungenerkrankung <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerzen
Häufig	Mundtrockenheit
Gelegentlich	Ileus, Kolitis <sup>b</sup>
Selten	Pankreatitis <sup>b</sup> , Autoimmunkolitis <sup>b</sup> , Enterokolitis <sup>b</sup> , Autoimmunpankreatitis <sup>b</sup> , Enteritis <sup>b</sup> , Proktitis <sup>b</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Autoimmunhepatitis <sup>b</sup>
Selten	Akutes Leberversagen <sup>b</sup> , Leberversagen <sup>b</sup> , Hepatitis <sup>b</sup> , Hepatotoxizität <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Pruritus <sup>b</sup> , Ausschlag <sup>b</sup> , trockene Haut, makulo-papulöser Ausschlag <sup>b</sup>
Gelegentlich	Ekzem, Dermatitis, Ausschlag mit Juckreiz <sup>b</sup> , Psoriasis <sup>b</sup> , Erythem <sup>b</sup> , erythematöser Ausschlag <sup>b</sup> , generalisierter Ausschlag <sup>b</sup> , makulöser Ausschlag <sup>b</sup> , papulöser Ausschlag <sup>b</sup>



Häufigkeit	Nebenwirkungen
Selten	Erythema multiforme <sup>b</sup> , Purpury <sup>b</sup> , Vitiligo <sup>b</sup> , generalisierter Pruritus <sup>b</sup> , exfoliative Dermatitis <sup>b</sup> , Pemphigoid <sup>b</sup> , psoriasiforme Dermatitis <sup>b</sup> , Arzneimittelausschlag <sup>b</sup> , Lichen planus <sup>b</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig	Rückenschmerzen, Arthralgie
Häufig	Myalgie
Gelegentlich	Myositis <sup>b</sup> , rheumatoide Arthritis <sup>b</sup>
Selten	Arthritis <sup>b</sup> , Polyarthrit <sup>b</sup> , Oligoarthrit <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Gelegentlich	Nierenversagen <sup>b</sup> , Nephritis <sup>b</sup>
Selten	Tubulointerstitielle Nephritis <sup>b</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Ermüdung, Fieber, peripheres Ödem
Häufig	Asthenie, Schüttelfrost, Influenza-ähnliche Erkrankung
Selten	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom <sup>b</sup>
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig	Gewicht erniedrigt
Häufig	Kreatinin im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Lipase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Amylase erhöht
Gelegentlich	Alaninaminotransferase erhöht <sup>b</sup> , Aspartataminotransferase erhöht <sup>b</sup> , Kreatinphosphokinase im Blut erhöht <sup>b</sup>
Selten	Transaminasen erhöht <sup>b</sup> , Thyroxin frei erniedrigt <sup>b</sup> , Thyreotropin im Blut erhöht <sup>b</sup>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Sehr häufig	Infusionsbedingte Reaktion
<p>a: Reaktion nur in Studie EMR100070-003 (Teil B) nach dem Stichtag der Datenerhebung für die gepoolte Analyse beobachtet, die Häufigkeit wurde daher geschätzt</p> <p>b: Immunvermittelte Nebenwirkungen auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung</p> <p>c: Nebenwirkungen, die über die gepoolte Analyse hinaus bei geschätzt 4.000 Patienten auftraten, die Avelumab als Monotherapie erhielten</p>	

### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Die Daten zu immunvermittelten Nebenwirkungen stammen von 2.082 Patienten, einschließlich 1.650 Patienten aus der Phase-I-Studie EMR100070-001 an Patienten mit soliden Tumoren, 88 Patienten aus Studie EMR100070-003 beim Merkelzellkarzinom und 344 Patienten aus Studie B9991001 beim Urothelkarzinom unter Avelumab als Monotherapie, sowie von 489 Patienten aus den Studien B9991002 und B9991003 an Patienten mit Nierenzellkarzinom unter Avelumab in Kombination mit Axitinib (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die Behandlungsleitlinien für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben.

#### *Immunvermittelte Pneumonitis*

Insgesamt entwickelten 1,3% (21/2.082) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Pneumonitis. Unter diesen Patienten verlief die Erkrankung bei einem (weniger als 0,1%) der Patienten tödlich. Bei einem (weniger als 0,1%) der Patient lag eine immunvermittelte Pneumonitis 4. Grades und bei sechs (0,3%) Patienten eine immunvermittelte Pneumonitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Pneumonitis betrug 2,5 Monate (Spanne: 3 Tage bis 13,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 8,1 Wochen (Spanne: 4 Tage bis mehr als 4,9 Monate).

Avelumab wurde bei 0,4% (9/2.082) der Patienten wegen einer immunvermittelten Pneumonitis abgesetzt. Alle 28 Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 21 (75%) dieser 28 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 9 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Pneumonitis bei 18 (64,3%) der 28 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 0,6% (3/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Pneumonitis. Unter diesen Patienten entwickelte keiner eine immunvermittelte Pneumonitis  $\geq 3$ . Grades.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Pneumonitis betrug 3,7 Monate (Spanne: 2,7 Monate bis 8,6 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,6 Monate (Spanne: 3,3 Wochen bis mehr als 7,9 Monate).

Avelumab wurde bei keinem der Patienten wegen einer immunvermittelten Pneumonitis abgesetzt. Alle drei Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 3,3 Monaten (Spanne: 3 Wochen bis 22,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Pneumonitis bei zwei (66,7%) der drei Patienten abgeklungen.

#### *Immunvermittelte Hepatitis*

Insgesamt entwickelten 1,0% (21/2.082) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Hepatitis. Unter diesen Patienten verlief die Erkrankung bei zwei (0,1%) Patienten tödlich, und bei 16 (0,8%) Patienten lag eine immunvermittelte Hepatitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Hepatitis betrug 3,3 Monate (Spanne: 9 Tage bis 14,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,5 Monate (Spanne: 1 Tag bis mehr als 7,4 Monate).

Avelumab wurde bei 0,6% (13/2.082) der Patienten wegen einer immunvermittelten Hepatitis abgesetzt. Alle 21 Patienten mit immunvermittelter Hepatitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 20 (95,2%) der 21 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 17 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 4,1 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Hepatitis bei 12 (57,1%) der 21 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 6,3% (31/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Hepatitis. Unter diesen Patienten lag bei 18 (3,7%) Patienten eine immunvermittelte Hepatitis 3. Grades und bei drei (0,6%) Patienten eine immunvermittelte Hepatitis 4. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Hepatitis betrug 2,3 Monate (Spanne: 2,1 Wochen bis 14,5 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,1 Wochen (Spanne: 2 Tage bis 8,9 Monate).

Avelumab wurde bei 4,7% (23/489) der Patienten wegen einer immunvermittelten Hepatitis abgesetzt. Alle 31 Patienten mit immunvermittelter Hepatitis wurden gegen Hepatitis behandelt, wobei 30 (96,8%) Patienten mit Kortikosteroiden und ein Patient mit einem nicht-steroidalen Immunsuppressivum behandelt wurden. 28 (90,3%) der 31 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 2,4 Wochen (Spanne: 1 Tag bis 10,2 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Hepatitis bei 27 (87,1%) der 31 Patienten abgeklungen.

#### *Immunvermittelte Kolitis*

Insgesamt entwickelten 1,5% (31/2.082) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Kolitis. Unter diesen Patienten lag bei zehn (0,5%) Patienten eine immunvermittelte Kolitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Kolitis betrug 2,0 Monate (Spanne: 2 Tage bis 11,5 Monate). Die mediane Dauer betrug 5,9 Wochen (Spanne: 1 Tag bis mehr als 14 Monate).

Avelumab wurde bei 0,5% (11/2.082) der Patienten wegen einer immunvermittelten Kolitis abgesetzt. Alle 31 Patienten mit immunvermittelter Kolitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 19 (61,3%) der 31 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 19 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Kolitis bei 22 (71%) der 31 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 2,7% (13/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Kolitis. Unter diesen Patienten lag bei neun (1,8%) Patienten eine immunvermittelte Kolitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Kolitis betrug 5,1 Monate (Spanne: 2,3 Wochen bis 14 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,6 Wochen (Spanne: 1 Tag bis mehr als 9 Monate).

Avelumab wurde bei 0,4% (2/489) der Patienten wegen einer immunvermittelten Kolitis abgesetzt. Alle 13 Patienten mit immunvermittelter Kolitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 12 (92,3%) der 13 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 2,3 Wochen (Spanne: 5 Tage bis 4,6 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Kolitis bei 10 (76,9%) der 13 Patienten abgeklungen.

#### *Immunvermittelte Pankreatitis*

Insgesamt entwickelten in den klinischen Studien zu mehreren Tumorarten weniger als 1% (1/4.000) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Pankreatitis, sowie 0,6% (3/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, darunter zwei (0,4%) Fälle mit tödlichem Ausgang.

#### *Immunvermittelte Myokarditis*

Insgesamt entwickelten in den klinischen Studien zu mehreren Tumorarten weniger als 1% (5/4.000) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Myokarditis, sowie 0,6% (3/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, darunter zwei (0,4%) Fälle mit tödlichem Ausgang.

#### *Immunvermittelte Endokrinopathien*

##### Schilddrüsenerkrankungen

Insgesamt entwickelten 6,7% (140/2.082) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen, darunter 127 (6,1%) Patienten mit einer Hypothyreose, 23 (1,1%) Patienten mit einer Hyperthyreose und sieben (0,3%) Patienten mit einer Thyreoiditis. Unter diesen Patienten lag bei vier (0,2%) Patienten eine immunvermittelte Schilddrüsenerkrankung 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Schilddrüsenerkrankungen betrug 2,8 Monate (Spanne: 2 Wochen bis 12,8 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 3 Tage bis mehr als 27,6 Monate).

Avelumab wurde bei 0,2% (4/2.082) der Patienten wegen einer immunvermittelten Schilddrüsenerkrankung abgesetzt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren die Schilddrüsenerkrankungen bei 14 (10%) der 140 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 24,7% (121/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen, darunter 111 (22,7%) Patienten mit einer Hypothyreose, 17 (3,5%) Patienten mit einer Hyperthyreose und 7 (1,4%) Patienten mit einer Thyreoiditis. Unter diesen Patienten lag bei zwei (0,4%) Patienten eine immunvermittelte Schilddrüsenerkrankung 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Schilddrüsenerkrankungen betrug 2,8 Monate (Spanne: 3,6 Wochen bis 19,3 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 8 Tage bis mehr als 23,9 Monate).

Avelumab wurde bei 0,2% (1/489) der Patienten wegen einer immunvermittelten Schilddrüsenerkrankung abgesetzt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren die Schilddrüsenerkrankungen bei 15 (12,4%) der 121 Patienten abgeklungen.

#### Nebenniereninsuffizienz

Insgesamt entwickelten 0,5% (11/2.082) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz. Unter diesen Patienten lag bei einem (weniger als 0,1%) der Patienten eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz betrug 3,3 Monate (Spanne: 1 Tag bis 7,6 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 2 Tage bis mehr als 10,4 Monate).

Avelumab wurde bei 0,1% (2/2.082) der Patienten wegen einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Alle elf Patienten mit immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz wurden mit Kortikosteroiden behandelt und fünf (45,5%) der elf Patienten erhielten hoch dosierte systemische Kortikosteroide ( $\geq 40$  mg Prednison oder Äquivalent) über eine mediane Dauer von 2 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 24 Tage). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Nebenniereninsuffizienz bei drei (27,3%) der Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 1,8% (9/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz. Unter diesen Patienten lag bei zwei (0,4%) Patienten eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz betrug 5,5 Monate (Spanne: 3,6 Wochen bis 8,7 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,8 Monate (Spanne: 3 Tage bis mehr als 15,5 Monate).

Avelumab wurde bei keinem der Patienten wegen einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Acht (88,9%) Patienten mit immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und zwei (25%) der acht Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide ( $\geq 40$  mg Prednison oder Äquivalent) über eine mediane Dauer von 8 Tagen (Spanne: 5 Tage bis 11 Tage). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Nebenniereninsuffizienz bei vier (44,4%) der neun Patienten abgeklungen.

#### Diabetes mellitus Typ 1

Ein Diabetes mellitus Typ 1 ohne alternative Ätiologie trat bei 0,2% (5/2.082) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, auf. Bei allen fünf Patienten lag ein Diabetes mellitus Typ 1 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Diabetes mellitus Typ 1 betrug 3,3 Monate (Spanne: 1 Tag bis 18,7 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 14 Tage bis mehr als 4,8 Monate).

Avelumab wurde bei 0,1% (2/2.082) der Patienten wegen eines Diabetes mellitus Typ 1 abgesetzt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war der Diabetes mellitus Typ 1 bei zwei (40%) der Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 1,0% (5/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, Diabetes mellitus Typ 1 ohne alternative Ätiologie. Unter diesen Patienten lag bei einem (0,2%) Patient ein Diabetes mellitus Typ 1 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Diabetes mellitus Typ 1 betrug 1,9 Monate (Spanne: 1,1 Monate bis 7,3 Monate).

Avelumab wurde bei 0,2% (1/489) der Patienten wegen eines Diabetes mellitus Typ 1 abgesetzt. Alle 5 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wurden mit Insulin behandelt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war der Diabetes mellitus Typ 1 bei keinem der Patienten abgeklungen.

#### *Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion*

Eine immunvermittelte Nephritis trat bei 0,3% (7/2.082) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, auf. Bei einem (weniger als 0,1%) der Patienten lag eine immunvermittelte Nephritis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nephritis betrug 2,4 Monate (Spanne: 7,1 Wochen bis 21,9 Monate). Die mediane Dauer betrug 6,1 Monate (Spanne: 9 Tage bis 6,1 Monate).

Avelumab wurde bei 0,2% (4/2.082) der Patienten wegen einer immunvermittelten Nephritis abgesetzt. Alle sieben Patienten mit immunvermittelter Nephritis wurden mit Kortikosteroiden behandelt. Sechs (85,7%) dieser sieben Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 2,5 Wochen (Spanne: 6 Tage bis 2,8 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Nephritis bei vier (57,1%) der Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 0,4% (2/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Nephritis. Unter diesen Patienten lag bei zwei (0,4%) Patienten eine immunvermittelte Nephritis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nephritis betrug 1,2 Monate (Spanne: 2,9 Wochen bis 1,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,3 Wochen (Spanne: mehr als 4 Tage bis 1,3 Wochen).

Avelumab wurde bei keinem der Patienten wegen einer immunvermittelten Nephritis abgesetzt. Beide Patienten mit immunvermittelter Nephritis wurden mit hochdosierten Kortikosteroiden über eine mediane Dauer von 1,1 Wochen (Spanne: 3 Tage bis 1,9 Wochen) behandelt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Nephritis bei einem (50%) der zwei Patienten abgeklungen.

*Hepatotoxizität (bei Kombination mit Axitinib)*

Bei Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, traten ALT- und AST-Erhöhungen 3. und 4. Grades bei 9% bzw. 7% der Patienten auf.

Bei Patienten mit ALT-Werten, die das  $\geq 3$ -fache der ULN (Grad 2-4, n=82) betrugten, gingen die ALT-Werte in 92% der Fälle auf den Grad 0-1 zurück.

Unter den 73 Patienten, die erneut Avelumab (59%) oder Axitinib (85%) als Monotherapie oder beide Arzneimittel (55%) erhielten, kam es bei 66% nicht zu erneuten ALT-Werten, die das  $\geq 3$ -fache der ULN betragen.

*Immunogenität*

Von 1.738 Patienten, die alle zwei Wochen 10 mg/kg Avelumab als intravenöse Infusion erhalten hatten, waren 1.627 Patienten für eine Bestimmung von therapiebedingten Antikörpern gegen das Arzneimittel geeignet, wobei 96 (5,9%) positiv getestet wurden. Bei positiv auf neutralisierende Antikörper getesteten Patienten kann ein erhöhtes Risiko infusionsbedingter Reaktionen bestehen (etwa 40% bei Patienten, die jemals positiv getestet wurden, bzw. 25% bei Patienten, die noch nie positiv getestet wurden).

Bei der Urothelkarzinom-Population der Studie B9991001 wurde ein empfindlicherer Test angewendet, um zu untersuchen, ob sich bei den Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhalten hatten, unter der Behandlung Antikörper gegen das Arzneimittel entwickelt hatten. Von den 344 Patienten, die Avelumab in einer Dosis von 10 mg/kg alle zwei Wochen als intravenöse Infusion zusätzlich zu bestmöglichen unterstützenden Behandlungsmaßnahmen erhalten hatten, waren 325 für eine Bestimmung von therapiebedingten Antikörpern gegen das Arzneimittel geeignet, wobei 62 (19,1%) positiv getestet wurden.

Der empfindlichere Test auf Antikörper gegen das Arzneimittel wurde auch bei der Nierenzellkarzinom-Population der Studien B9991002 und B9991003 angewendet. Von den 480 Patienten mit mindestens einem validen Ergebnis für Antikörper gegen das Arzneimittel zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung mit Avelumab (10 mg/kg alle zwei Wochen als intravenöse Infusion) in Kombination mit Axitinib (zweimal täglich 5 mg) waren 453 für eine Bestimmung von therapiebedingten Antikörpern gegen das Arzneimittel geeignet, wobei 66 (14,6%) positiv getestet wurden.

Insgesamt gab es bei der Entstehung von gegen Avelumab gerichteten Antikörpern keine Hinweise auf eine Veränderung des pharmakokinetischen Profils, einer Zunahme der Inzidenz von Infusionsreaktionen oder Auswirkungen auf die Wirksamkeit. Die Bedeutung der neutralisierenden Antikörper ist nicht bekannt.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden

Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut anzuzeigen.

### **Überdosierung**

Es liegen Berichte über drei Patienten mit einer Überdosierung in Höhe von 5% bis 10% über der empfohlenen Dosis von Avelumab vor. Die Patienten zeigten keine Symptome, benötigten keine Behandlung der Überdosierung und führten die Avelumab-Therapie fort.

Bei einer Überdosierung sind die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von Bavencio<sup>®</sup> entnommen [2].

Das Arzneimittel ist auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*



Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP; Committee for Medicinal Products for Human Use) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA; European Medicines Agency) ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird [2]. Ein Annex IV des EPAR war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht veröffentlicht.

Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Annex IID der Produktinformation (EPAR – Product Information) von Avelumab entnommen [2].

### **Risk-Management-Plan**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder) führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch. Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur
- Jedes Mal, wenn das Risk-Management-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Bavencio<sup>®</sup> in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der jeweils zuständigen nationalen Behörde über Inhalt und Format des Informationsprogramms – einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und sonstiger Aspekte des Programms – geeinigt haben.

Ziel des Informationsprogramms ist es, auf Anzeichen und Symptome von einigen bekannten und bedeutsamen Risiken in Verbindung mit Avelumab aufmerksam zu machen und über diese zu informieren. Hierzu zählen immunvermittelte Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Myokarditis, Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1, Nephritis und renale Dysfunktion, Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis, Guillain-Barré-Syndrom sowie infusionsbedingte Reaktionen und deren Behandlung.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass sämtliche Patienten/Pflegepersonen, die Bavencio<sup>®</sup> voraussichtlich anwenden werden, in allen Mitgliedsstaaten, in denen Bavencio<sup>®</sup> auf den Markt gebracht wird, folgendes Informationspaket erhalten bzw. Zugang dazu haben:

- Informationsbroschüre für Patienten

- Patientenausweis

**Das Informationsmaterial für Patienten soll enthalten:**

- Packungsbeilage
- Informationsbroschüre für Patienten
- Patientenausweis

**Die Informationsbroschüre für Patienten wird die folgenden zentralen Bestandteile enthalten:**

- Kurze Einführung in das Tool und dessen Zweck
- Kurze Einführung in die Behandlung mit Bavencio®
- Empfehlung, die Packungsbeilage zu beachten
- Information, dass Avelumab während oder nach der Behandlung schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen kann, die eine unverzügliche Behandlung erfordern, und Warnhinweis bezüglich der Wichtigkeit, während der Behandlung mit Avelumab auf Anzeichen und Symptome zu achten.
- Erinnerung an die Wichtigkeit, vor jeglicher Änderung ihrer Behandlung oder im Fall von Nebenwirkungen, ihren Arzt zu konsultieren.

**Der Patientenausweis wird die folgenden zentralen Bestandteile enthalten:**

- Kurzvorstellung von Avelumab (Anwendungsgebiet und Zweck dieses Tools)
- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome in Verbindung mit folgenden Sicherheitsbedenken sowie Erinnerung an die Wichtigkeit, unverzüglich ihren behandelnden Arzt zu verständigen, wenn Symptome auftreten, persistieren oder sich verschlimmern:
  - Immunvermittelte Pneumonitis
  - Immunvermittelte Hepatitis
  - Immunvermittelte Kolitis
  - Immunvermittelte Pankreatitis
  - Immunvermittelte Myokarditis
  - Immunvermittelte Endokrinopathien (Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz)
  - Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion

- Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis und Guillain-Barré-Syndrom
- Infusionsbedingte Reaktionen
- Warnhinweis für Patienten bezüglich der Wichtigkeit, bei Auftreten der genannten Anzeichen und Symptome unverzüglich ihren Arzt zu verständigen, sowie bezüglich der Wichtigkeit, von jeglichem Versuch der Selbstbehandlung abzusehen.
- Erinnerung, den Patientenausweis jederzeit mit sich zu führen und allen Ärzten, von denen sie behandelt werden, vorzuzeigen.
- In den Patientenausweis werden auch die Kontaktdaten des Arztes eingetragen. Der Patientenausweis enthält zudem einen Warnhinweis für medizinische Fachpersonen, die den Patienten gegebenenfalls behandeln (auch in Notfallsituationen), dass der Patient mit Bavencio® behandelt wird.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26 werden identifizierte und potenzielle Risiken bei der Anwendung von Avelumab (Bavencio®) und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt [3].

Tabelle 3-25: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken

<b>Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken</b>	
Wichtige identifizierte Risiken	Immunvermittelte Pneumonitis Immunvermittelte Hepatitis Immunvermittelte Kolitis Immunvermittelte Pankreatitis Immunvermittelte Myokarditis Immunvermittelte Endokrinopathien (Schilddrüsenstörungen, Nebenniereninsuffizienz, Typ-1-Diabetes mellitus, Hypophysenfunktionsstörungen)

<b>Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken</b>	
	Andere immunvermittelte Nebenwirkungen/Reaktionen (Myositis, Guillain-Barré-Syndrom, Uveitis, Myasthenia Gravis/Myasthnie Syndrom) Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion Schwere infusionsbedingte Reaktionen (Grad $\geq 3$ )
Wichtige potenzielle Risiken	Andere immunvermittelte Reaktionen (Enzephalitis) Schwere Hautreaktionen Immunogenität Embryo-/Fetotoxizität
Fehlende Informationen	Sicherheit bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen Sicherheit bei Patienten mit HIV, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektionen Sicherheit bei Patienten mit Organtransplantationen Langzeitbehandlung Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit eingeschränkter Immunkompetenz
HIV: Humaner Immundefizienz-Virus.	

Tabelle 3-26: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Risikominimierungsmaßnahmen</b>	<b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>
<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>		
Immunvermittelte Pneumonitis	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads der Pneumonitis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf immunvermittelte Pneumonitis und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Pneumonitis in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme aufgrund einer Lungenentzündung hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Pneumonitis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Immunvermittelte Hepatitis</p>	<p>Patienten Schulungs- und Informationsmaterial</p> <p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads der Hepatitis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf immunvermittelte Hepatitis und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Hepatitis in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme aufgrund einer Entzündung der Leber hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Hepatitis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
<p>Immunvermittelte Kolitis</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads der Kolitis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf immunvermittelte Kolitis und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Kolitis in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme aufgrund einer Darmentzündung hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Kolitis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.	
Immunvermittelte Pankreatitis	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen aufgrund einer immunvermittelten Pankreatitis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf immunvermittelte Pankreatitis und Hinweise zur Behandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme aufgrund einer Bauchspeicheldrüsenentzündung hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Pankreatitis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Immunvermittelte Myokarditis	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen aufgrund einer immunvermittelten Myokarditis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf immunvermittelte Myokarditis und Hinweise zur Behandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme aufgrund einer Entzündung des Herzens hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Myokarditis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Immunvermittelte Endokrinopathien	Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben in Abhängigkeit des	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
(Schilddrüsenstörungen)	<p>Schweregrads der Endokrinopathie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf Veränderung der Schilddrüsenfunktion und Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenstörung und Hinweise zur Behandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Endokrinopathien einschließlich Schilddrüsenstörungen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme mit den Hormondrüsen hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Endokrinopathien (Schilddrüsenstörung) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Immunvermittelte Endokrinopathien (Nebenniereninsuffizienz)	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben in Abhängigkeit des Schweregrads der Endokrinopathie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Endokrinopathien einschließlich Nebenniereninsuffizienz in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme mit den Hormondrüsen hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Endokrinopathien (Nebenniereninsuffizienz) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Immunvermittelte Endokrinopathien (Typ-1-Diabetes mellitus)</p>	<p>Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p> <p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben in Abhängigkeit des Schweregrads der Endokrinopathie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung von Überzuckerung und von anderen Anzeichen und Symptomen einer Diabetes und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Endokrinopathien einschließlich Diabetes mellitus Typ 1 in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Diabetes mellitus Typ 1 hat, einschließlich einer diabetesbedingten Übersäuerung des Blutes, in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Endokrinopathien (Diabetes mellitus Typ 1) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
<p>Immunvermittelte Endokrinopathien (Hypophysenfunktionsstörungen)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads sonstiger immunvermittelter Nebenwirkung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Hypophysenunterfunktion) und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme mit den Hormondrüsen hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Endokrinopathien (Hypophysenfunktionsstörungen) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>



Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.	
Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen (Myositis)	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads sonstiger immunvermittelter Nebenwirkung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Myositis) und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Entzündungen der Muskeln hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung immunvermittelter Myositis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen (Guillain-Barré-Syndrom)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads sonstiger immunvermittelter Nebenwirkung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Guillain-Barré-Syndrom) und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er eine Autoimmunerkrankung hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Guillain-Barré-Syndrom) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
<p>Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen (Uveitis)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads sonstiger immunvermittelter Nebenwirkung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Uveitis) und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er eine Autoimmunerkrankung hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Uveitis) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
<p>Sonstige immunvermittelte Reaktionen (Myasthenia)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Gravis/Myasthenie Syndrom)	<p>sonstiger immunvermittelter Nebenwirkung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur angemessenen Bewertung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkung (Myasthenia Gravis/Myasthenie Syndrom) und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Myasthenia Gravis/Myasthenie Syndrom ist aufgelistet als Nebenwirkung in der Fachinformation Abschnitt 4.8 und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung immunvermittelter Myasthenia Gravis/Myasthenie Syndrom bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads von Nephritis und Nierenfunktionsstörung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung immunvermittelter Nephritis und Nierenfunktionsstörung und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung des in klinischen Studien beobachteten Falls von immunvermittelter Nephritis in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Nierenprobleme hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung immunvermittelter Nephritis und Nierenfunktionsstörung bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Schwere infusionsbedingte Reaktionen (Grad $\geq 3$ )	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, zur Vorbehandlung mit einem Antihistaminikum und Paracetamol vor</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>den ersten 4 Infusionen von Avelumab in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads infusionsbedingter Reaktionen in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten infusionsbedingten Reaktionen in Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung infusionsbedingter Reaktionen und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Information, dass bei positiv auf neutralisierende Antikörper getesteten Patienten kann ein erhöhtes Risiko infusionsbedingter Reaktionen bestehen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er infusionsbedingte Reaktionen hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Information für den Patienten, dass er bei mindestens den ersten 4 Behandlungen von Avelumab Paracetamol und ein Antihistaminikum erhält in Abschnitt 3 und 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Weitere Überwachung und Charakterisierung schwerer infusionsbedingter Reaktionen bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>
<i>Wichtige potenzielle Risiken</i>		
Andere immunvermittelte Reaktionen (Enzephalitis)	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung immunvermittelter Nebenwirkungen und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit der Ätiologie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p>Informationen, dass Avelumab auf das Immunsystem wirkt und Entzündungen hervorrufen kann, die schwerwiegend und lebensbedrohlich sein können und die ein Absetzen von Avelumab oder eine Behandlung erfordern in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Weitere Überwachung und Charakterisierung immunvermittelter Reaktion (Enzephalitis) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Risikominimierungsmaßnahmen</b>	<b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>
	Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)  Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Schwere Hautreaktionen	Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Warnhinweis zur Überwachung immunvermittelter Nebenwirkungen und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit der Ätiologie in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Informationen, dass Avelumab auf das Immunsystem wirkt und Entzündungen hervorrufen kann, die schwerwiegend und lebensbedrohlich sein können und die ein Absetzen von Avelumab oder eine Behandlung erfordern in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation. Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)  Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung schwerer Hautreaktionen bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Immunogenität	Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Information, dass in klinischen Studien behandlungsbedingte neutralisierende Antikörper beobachtet wurden und ein erhöhtes Risiko infusionsbedingter Reaktionen besteht bei positiv auf neutralisierende Antikörper getesteten Patienten, jedoch der Einfluss von Antikörpern gegen das Arzneimittel auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit unklar ist, während der Einfluss von neutralisierenden Antikörpern unbekannt ist in Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)  Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung bei Patienten, die neutralisierende Antikörper entwickeln in den laufenden klinischen Studien.  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Embryo-/Fetotoxizität	Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Hinweis für Frauen im gebärfähigen Alter, während der Behandlung mit Avelumab eine Schwangerschaft zu vermeiden und eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, bis mindestens 1 Monat nach der letzten Anwendung von Avelumab in Abschnitt 4.6 der Fachinformation. Die Anwendung von Avelumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>denn, dass eine Behandlung der Frau erforderlich ist in Abschnitt 4.6 der Fachinformation.</p> <p>Information , dass bisher keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Avelumab bei Schwangeren vorliegen in Abschnitt 4.6 der Fachinformation.</p> <p>Information, dass die Hemmung der PD-L1-Signalübertragung die Toleranz gegenüber dem Fötus unterbindet und zu erhöhten fetalen Verlusten führt bei trächtigen Mäusen in Abschnitt 5.3 der Fachinformation.</p> <p>Empfehlung um Rat zu fragen vor der Einnahme von Avelumab, wenn die Patientin schwanger ist, wenn die Patientin vermutet, schwanger zu sein oder beabsichtigt, schwanger zu werden in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Warnhinweis Avelumab nicht anzuwenden, wenn die Patientin schwanger ist, es sei denn, ihr Arzt hat dies ausdrücklich empfohlen in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Warnhinweis für Frauen, während der Behandlung mit Avelumab und bis mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	Keine
<i>Fehlende Informationen</i>		
Sicherheit bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Information, dass Patienten mit aktiver oder anamnestischer Autoimmunerkrankung von klinischen Studien ausgeschlossen wurden in Abschnitt 4.4. der Fachinformation.</p> <p>Information, dass Patienten mit aktiver oder anamnestischer Autoimmunerkrankung von der Studien EMR100070-003 ausgeschlossen wurden in Abschnitt 5.1 der Fachinformation.</p> <p>Hinweis für den Patienten, einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal vor dem Erhalt von Avelumab zu fragen, wenn der Patient an einer Autoimmunerkrankung leidet in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine	
Sicherheit bei Patienten mit HIV, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Information, dass Patienten mit Erkrankungen, die eine therapeutische Immunsuppression erfordern, oder mit aktiver Infektion mit HIV, oder mit Hepatitis B oder C von klinischen Studien ausgeschlossen wurden in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1 der Fachinformation.</p> <p>Hinweis für den Patienten, einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal vor dem Erhalt von Avelumab zu fragen, wenn der Patient an einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder am erworbenen Immundefizienz-Syndrom (AIDS) leidet in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Hinweis für den Patienten, einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal vor dem Erhalt von Avelumab zu fragen, wenn der Patient jemals an einer chronischen Virusinfektion der Leber einschließlich Hepatitis B (HBV) oder Hepatitis C (HCV) gelitten hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Sicherheit bei Patienten mit Organtransplantation	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Information, dass Patienten mit einem Organtransplant von klinischen Studien ausgeschlossen wurden in Abschnitt 4.4. der Fachinformation.</p> <p>Information, dass Patienten mit einem Organtransplant von der Studien EMR100070-003 ausgeschlossen wurden in Abschnitt 5.1 der Fachinformation.</p> <p>Hinweis für den Patienten, einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal vor dem Erhalt von Avelumab zu fragen, wenn sich der Patient einer Organtransplantation unterzogen hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Langzeitbehandlung	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung bei Patienten, mit Langzeit-Avelumab-Behandlung in den laufenden klinischen Studien.  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit eingeschränkter Immunkompetenz	Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Information, dass Patienten mit aktiver oder anamnestische Autoimmunerkrankung, Organtransplantat, Erkrankungen, die eine therapeutische Immunsuppression erfordern, oder aktive Infektion mit HIV, oder Hepatitis B oder C von klinischen Studien ausgeschlossen wurden in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1 der Fachinformation.  Hinweis für den Patienten, einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal vor dem Erhalt von Avelumab zu fragen, wenn der Patient an einer Autoimmunerkrankung leidet in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.  Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)  Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Überprüfung der Daten aus einem Early-Access-Programm mit Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Nicht-interventionelle Kohortenstudie zur Bewertung der Merkmale und des Managements von Patienten mit Merkelzellkarzinom in Deutschland (Studie MS100070-0031)
AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humaner Immundefizienz-Virus; PD-L1: Programmierter-Zelltod-Ligand 1.		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*



Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten Anforderungen hinausgehen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten Anforderungen hinausgehen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Den Aussagen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen die aktuelle deutsche Fachinformation [1] und die Produktinformation für Bavencio® [2] sowie der aktuelle EPAR Assessment Report [3] zu Grunde.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio®. Stand: Januar. 2021.
2. European Medicines Agency (EMA). Bavencio EPAR Produktinformation. 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_de.pdf). [Zugriff am: 17.02.2021]
3. European Medicines Agency (EMA). Bavencio-H-C-004338-II-0018: EPAR - Assessment Report - Variation. 2021. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>. [Zugriff am: 17.02.2021]

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-27 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Infusionsleistung (EBM-Ziffer 02101)	Die empfohlene Dosis von Bavencio® als Monotherapie beträgt 800 mg alle 2 Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht. (vgl. Fachinformation, S. 1, Abschnitt 4.2)	Ja
2.	Prämedikation (EBM-Ziffer 08345)	Vor den ersten 4 Infusionen von Bavencio® ist eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. Wenn die vierte Infusion ohne infusionsbedingte Reaktion abgeschlossen wurde, sollte die Prämedikation bei darauffolgenden Dosen nach Ermessen des Arztes verabreicht werden.	Ja (vor den ersten vier Infusionen)
3.	Monitoring (EBM-Ziffer 08345)	Die Patienten sollten vor und regelmäßig während der Behandlung auf erhöhte Serumkreatinin-Werte überwacht werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Hypotonie, Dyspnoe, Giemen,	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Rückenschmerzen, Abdominalschmerzen und Urtikaria überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pneumonitis überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Kolitis überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Endokrinopathie überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie je nach klinischer Beurteilung) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenerkrankung überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf Veränderungen der Leberfunktion und Symptome einer immunvermittelten Hepatitis überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome eines Diabetes überwacht werden.</p> <p>(vgl. Fachinformation, S. 1-3, Abschnitt 4.4)</p>	
4.	Kortikosteroidgabe (EBM-Ziffer 08345)	<p>Bei einer Nephritis <math>\geq 2</math>. Grades sollten Kortikosteroide (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids) verabreicht werden.</p> <p>Bei Ereignissen <math>\geq 2</math>. Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (immunvermittelte Pneumonitis).</p> <p>Bei Ereignissen <math>\geq 2</math>. Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (immunvermittelte Hepatitis).</p> <p>Bei Ereignissen <math>\geq 2</math>. Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (immunvermittelte Kolitis).</p> <p>Bei einer Nebenniereninsuffizienz <math>\geq 3</math>. Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden.</p> <p>(vgl. Fachinformation, S. 3, Abschnitt 4.4)</p>	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Quellen: [1] EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; vgl.: Vergleiche.			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Information für Avelumab wurde der Fachinformation (Stand: Januar 2021) entnommen [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27 werden durch den EBM abgebildet.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde die EBM-Version des 1 Quartals 2021 herangezogen ([https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2021.pdf)).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend, entfällt.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio®. Stand: Januar. 2021.