

# Beschluss

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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Avelumab (Neues  
Anwendungsgebiet: Erstlinien-Erhaltungstherapie bei  
Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder  
metastasiertem Urothelkarzinom)

Vom 19. August 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. August 2021  
beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22.  
Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Juni 2021 (BAnz AT  
01.09.2021 B2), wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Avelumab gemäß dem  
Beschluss vom 1. Oktober 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Avelumab**

Beschluss vom: 19. August 2021

In Kraft getreten am: 19. August 2021

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Januar 2021):**

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. August 2021):**

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best Supportive Care

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avelumab gegenüber Best Supportive Care:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

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

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-23) und dem Addendum (A21-92) sofern nicht anders indiziert.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile bei den schweren UE und im Detail überwiegend Nachteile bei den spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie JAVELIN Bladder 100: Avelumab + Best Supportive Care (BSC) vs. Best Supportive Care

Studiendesign: randomisiert, kontrolliert, offen

1. Datenschnitt vom 21.10.2019

### Mortalität

Endpunkt	Avelumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Gesamtüberleben</b>					
1. Datenschnitt (21.10.2019)	350	21,4 [18,9; 26,1] 145 (41,4)	350	14,3 [12,9; 17,9] 179 (51,1)	0,69 [0,56; 0,86]; 0,001 AD: 7,1 Monate
Ergänzend dargestellt:					
2. Datenschnitt 90-Tage-Sicherheits-Aktualisierung (19.01.2020)	350	22,1 [19,0; 26,1] 156 (44,6)	350	14,6 [12,8; 17,8] 190 (54,3)	0,70 [0,56; 0,86]; < 0,001 AD: 7,5 Monate

## Morbidität

Endpunkt	Avelumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>b</sup></b>					
	350	3,7 [3,5; 5,5] 225 (64,3)	350	2,0 [1,9; 2,7] 260 (74,3)	0,62 [0,52; 0,75]; <0,0001 AD: 1,7 Monate

Endpunkt	Avelumab + BSC			BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert Hedges' g
<b>Symptomatik (NFBISI-18)</b>							
DRS-P	328	27,2 (4,8)	-2,42 [-3,03; -1,82]	319	27,2 (4,8)	-2,89 [-3,60; -2,17]	0,46 [-0,47; 1,40]; 0,329
TSE	328	15,9 (3,1)	-0,79 [-1,13; -0,46]	319	15,8 (2,9)	-0,90 [-1,30; -0,50]	0,11 [-0,42; 0,63]; 0,688
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>							
	331	74,9 (18,9)	-5,21 [-7,29; -3,14]	316	74,9 (16,3)	-7,60 [-10,04; -5,16]	2,39 [-0,81; 5,58]; 0,143

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Avelumab + BSC		BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	344	0,5 [0,4; 0,5] 338 (98,3)	345	1,3 [1,0; 1,7] 272 (78,8)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	344	28,3 [20,4; n. b.] 114 (33,1)	345	n. e. [15,2; n. b.] 76 (22,0)	1,32 [0,98; 1,76]; 0,066
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	344	8,8 [6,8; 14,8] 177 (51,5)	345	18,8 [13,4; n. b.] 101 (29,3)	1,80 [1,41; 2,30]; < 0,001
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	Keine verwertbaren Daten.				
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Immunvermittelte UE (ergänzend dargestellt)	344	4,5 [3,6; 6,4] 206 (59,9)	345	n. e. [18,9; n. b.] 63 (18,3)	-
Immunvermittelte SUE	344	n. e. 30 (8,7)	345	n. e. 13 (3,8)	1,86 [0,97; 3,60]; 0,059
Immunvermittelte schwere UE	344	n. e. 45 (13,1)	345	n. e. 16 (4,6)	2,45 [1,38; 4,35]; 0,002
Infusionsbedingte Reaktionen	Keine verwertbaren Daten.				
Hypothyreose (PT, UE)	344	n. e. 40 (11,6)	345	n. e. 2 (0,6)	19,37 [4,68; 80,21]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	344	8,2 [6,7; 10,6] 179 (52,0)	345	24,9 [12,4; n. b.] 102 (29,6)	1,80 [1,41; 2,30]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	344	7,4 [5,6; 8,7] 186 (54,1)	345	19,1 [14,0; n. b.] 105 (30,4)	1,80 [1,41; 2,28]; < 0,001

Arthralgie (PT, UE)	344	n. e. 57 (16,6)	345	n. e. 20 (5,8)	2,59 [1,55; 4,32]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UE)	344	20,2 [14,8; n. b.] 101 (29,4)	345	n. e. 36 (10,4)	2,53 [1,72; 3,70]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	344	15,1 [9,6; 24,1] 144 (41,9)	345	n. e. 28 (8,1)	5,94 [3,96; 8,91]; < 0,001
Lipase erhöht (PT, schwere UE)	344	n. e. 14 (4,1)	345	n. e. 1 (0,3)	12,83 [1,68; 97,85]; 0,002
Amylase erhöht (PT, schwere UE)	344	n. e. 12 (3,5)	345	n. e. 2 (0,6)	5,28 [1,17; 23,73]; 0,015
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE)	344	n. e. 29 (8,4)	345	n. e. 11 (3,2)	2,24 [1,11; 4,50]; 0,021
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UE)	344	n. e. 9 (2,6)	345	n. e. [26,0; n. b.] 17 (4,9)	0,40 [0,18; 0,91]; 0,023
<p><sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung  <sup>b</sup> Daten aus dem Dossier (Modul 4) des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  AD = Absolute Differenz; BSC = Best Supportive Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DRS-P = Disease related Symptoms-Physical; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; NFBISI-18 = NCCN/FACT Bladder Symptom Index-18; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSE = Treatment Side Effects; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus</p>					

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

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

ca. 4 125 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avelumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie, Onkologie, Urologie und weiterer an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Facharztgruppen erfolgen.

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

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avelumab	82 182,64 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Avelumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. August 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken