

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avelumab (Bavencio®)

Merck Serono GmbH
und
Pfizer Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.11.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Renal 101 – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)	15
Tabelle 1-9: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Renal 101 – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3).....	18
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B7.1	Lymphozyten-Aktivierungsantigen CD80
BICR	Blinded Independent Central Review
CD	Cluster of Differentiation
DRS	Disease-Related Symptoms Subscale
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
FKSI	Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IFN- α -2a	Interferon-alpha-2a
IgG1	Immunglobulin G1
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
KI	Konfidenzintervall
MCC	Merkelzellkarzinom (Merkel-Cell Carcinoma)
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Nicht erreicht
PD-1	Programmierter-Zelltod-Protein 1 (Programmed Cell Death Protein 1)
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PD-L1/PD-L2	Programmierter-Zelltod-Ligand 1 oder 2 (Programmed Cell Death Ligand 1 or 2)
PT	Preferred Term
RCC	Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UE	Unerwünschte Ereignisse
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VHL	Von-Hippel-Lindau
vs.	versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. med. Ulrike Osowski
Position:	Head of Health Economy & EbM Market Access & Pricing
Adresse:	Merck Serono GmbH Alsfelder Straße 17 64289 Darmstadt
Telefon:	+49 6151 6285-623
Fax:	+49 6151 6285-9623
E-Mail:	ulrike.osowski@merckgroup.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Avelumab
Handelsname:	Bavencio®
ATC-Code:	L01XC31
Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code.	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Avelumab (Bavencio®) ist zur Anwendung in Kombination mit Axitinib als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) zugelassen.

Avelumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der gegen PD-L1 gerichtet ist und die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 und B7.1 hemmt. Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf zytotoxische CD8+ T-Zellen aufgehoben, was zur Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zella-Antworten führt. Darüber hinaus induziert Avelumab mittels ADCC eine durch natürliche Killerzellen vermittelte, direkte Tumorzelllyse.

Axitinib ist ein TKI der VEGF-Rezeptor-Typen 1, 2 und 3 und bindet an die VEGF-Rezeptoren. Anti-VEGF-Wirkstoffe hemmen die Neo-Angiogenese und normalisieren abnormale Blutgefäße in Tumoren, was die Infiltration von Immunzellen und Krebsmedikamenten verbessert.

Aufgrund der Stimulation des Immunsystems durch Avelumab sowie der Hemmung der VEGF-vermittelten Immunsuppression und der Angiogenese durch Axitinib wird erwartet, dass die Kombination eine komplementäre Wirkung zeigt und die Wirksamkeit gegenüber den Einzelsubstanzen erhöht ist.

Zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in der Erstlinie sind in Deutschland Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zugelassen:

- Hemmung von Rezeptortyrosinkinasen sowie Wachstumsfaktorrezeptoren (VEGF und PDGF): Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib, Tivozanib
- Hemmung des VEGF-Signalwegs durch monoklonale Antikörper: Bevacizumab
- Hemmung des mTOR-Signalwegs: Temsirolimus
- Immuncheckpoint-Inhibitoren: Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
BAVENCIO in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet (siehe Abschnitt 5.1). ^b	24.10.2019	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Aufgrund des Umfangs des Abschnitts 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird dieser hier nicht mit angegeben. Der Inhalt des Abschnitts 5.1 ist der Fachinformation von BAVENCIO zu entnehmen.</p> <p>Abkürzungen: RCC: Nierenzellkarzinom.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
BAVENCIO wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.	18.09.2017
Abkürzungen: MCC: Merkelzellkarzinom.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^a
Kodierung ^b	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	<u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab in Kombination mit IFN-α-2a oder • Monotherapie mit Pazopanib oder • Monotherapie mit Sunitinib
		<u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Temezirolimus oder • Sunitinib
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie ist fett markiert.</p> <p>b: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IFN-α-2a: Interferon-alpha-2a.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Am 10. April 2019 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV mit dem G-BA zur Festlegung der zVT statt (Beratungsanforderung 2019-B-030). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 11. Juni 2019 festgehalten. Hierbei wurde die zVT wie folgt bestimmt:

- a) für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit niedrigem bis mittlerem Risiko (IMDC-Score 0–2):
- Bevacizumab in Kombination mit IFN- α -2a
oder
 - Monotherapie mit Pazopanib
oder
 - Monotherapie mit Sunitinib
- b) für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3):
- Temsirolimus
oder
 - Sunitinib

Der Zulassung von Avelumab im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms liegt die Studie JAVELIN Renal 101 zugrunde. Im Rahmen dieser randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie erhielten die Patienten entweder Avelumab in Kombination mit Axitinib oder Sunitinib als Monotherapie. Somit ermöglicht die Studie einen direkten Vergleich gegenüber der zVT Sunitinib.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms wird im vorliegenden Dossier daher die Monotherapie mit Sunitinib als zVT für beide Teilpopulationen herangezogen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Mittels einer systematischen Literatur- und Registerrecherche wurde die Zulassungsstudie JAVELIN Renal 101 als relevante Datenquelle für die Nutzenbewertung von Avelumab identifiziert. Die Studie JAVELIN Renal 101 ermöglicht für beide Teilpopulationen einen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Sunitinib. Entsprechend können für die Nutzenbewertung jeweils die Ergebnisse getrennt für die beiden Teilpopulationen dargestellt werden. Es wird dabei der der Zulassung zugrundeliegende Datenschnitt vom 28. Januar 2019 verwendet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Renal 101 – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

Endpunkt	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib: Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunktkategorie
MORTALITÄT		
Gesamtüberleben	Median (Monate): NE vs. NE HR: 0,87 [0,63; 1,19]; p=0,3777	Zusatznutzen nicht belegt
MORBIDITÄT		
Progressionsfreies Überleben (BICR)	Median (Monate): 15,2 vs. 11,0 HR: 0,72 [0,59; 0,88]; p=0,0016	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Hedges' g: 0,00 [-0,15; 0,15]; p=0,9961	
Symptomatik (FKSI-DRS-Gesamtscore)	Hedges' g: -0,05 [-0,20; 0,11]; p=0,5572	
GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT		
FKSI-19-Gesamtscore	Hedges' g: -0,02 [-0,17; 0,14]; p=0,8224	Zusatznutzen nicht belegt
SICHERHEIT		
Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse		Kein höherer bzw. geringerer Schaden
• UE insgesamt	Median (Monate): 0,1 vs. 0,3 HR: 1,10 [0,94; 1,29]; p=0,2315	
• Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	Median (Monate): 2,8 vs. 2,3 HR: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,0338	
• Schwerwiegende UE	Median (Monate): 25,0 vs. 26,3 HR: 1,06 [0,83; 1,37]; p=0,6336	
• Zum Therapieabbruch führende UE ^a	Median (Monate): NE vs. NE HR: 1,69 [1,19; 2,40]; p=0,0032	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib: Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunktkategorie
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>		
• Immunvermittelte UE insgesamt	Median (Monate): 17,3 vs. NE HR: 11,00 [6,67; 18,15]; p<0,0001	
• Schwere Immunvermittelte UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	Median (Monate): NE vs. NE HR: 38,40 [5,29; 278,76]; p<0,0001	
• Schwerwiegende Immunvermittelte UE	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 5,9% vs. 0,0%	
• Infusionsbedingte Reaktionen insgesamt	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 27,9% vs. 0,0%	
• Schwere Infusionsbedingte Reaktionen (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 0,8% vs. 0,0%	
• Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 1,1% vs. 0,0%	
<i>Häufige unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</i>		
Siehe Tabelle 4-60, Tabelle 4-63 und Tabelle 4-66 in Modul 4A.		
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse bei der Sicherheit beziehen sich auf die Zeit bis zum ersten jeweiligen Ereignis (Ereigniszeitanalysen).</p> <p>a: Abbruch von Avelumab oder Axitinib vs. Abbruch von Sunitinib</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.</p>		

Gesamtüberleben

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil verstarben bis zum Datenschnitt 20% der Patienten im Interventionsarm und 23% der Patienten im Kontrollarm. Das mediane Gesamtüberleben wurde bislang weder im Interventionsarm noch im Kontrollarm erreicht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Interventionsarm betrug nach einem Jahr 90% gegenüber 88% im Kontrollarm und nach zwei Jahren 74% gegenüber 71%. Basierend auf der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein numerischer Überlebensvorteil für die Kombinationstherapie (HR [95%-KI]: 0,87 [0,63; 1,19]; p=0,3777).

Progressionsfreies Überleben

In der Studie JAVELIN Renal 101 zeigten in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil 50% der Patienten im Interventionsarm und 54% der Patienten im Kontrollarm eine Progression oder verstarben. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens lag bei 15,2 Monaten im Interventionsarm gegenüber 11,0 Monaten im Kontrollarm, somit ergibt sich eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 4,2 Monate. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Patienten im Interventionsarm: Das Risiko für eine Progression der Erkrankung oder Tod war bei diesen Patienten 28% geringer als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,72 [0,59; 0,88]; p=0,0016).

EQ-5D VAS, FKSI-DRS, FKSI-19

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil ergaben sich während der Behandlung in Bezug auf die EQ-5D VAS, den FKSI-DRS-Gesamtscore sowie den FKSI-19-Gesamtscore keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Sicherheit

In der Studie JAVELIN Renal 101 zeigte sich in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil bei den unerwünschten Ereignissen im Vergleich der Studienarme insgesamt ein ausgewogenes Bild.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)

Tabelle 1-9: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Renal 101 – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Endpunkt	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib: Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunktkategorie
MORTALITÄT		
Gesamtüberleben	Median (Monate): 21,2 vs. 11,0 HR: 0,50 [0,31; 0,81]; p=0,0045	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
MORBIDITÄT		
Progressionsfreies Überleben (BICR)	Median (Monate): 6,0 vs. 2,9 HR: 0,54 [0,36; 0,84]; p=0,0049	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Hedges' g: 0,42 [0,04; 0,80]; p=0,0321	
Symptomatik (FKSI-DRS-Gesamtscore)	Hedges' g: 0,49 [0,11; 0,87]; p=0,0111	
GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT		
FKSI-19-Gesamtscore	Hedges' g: 0,64 [0,26; 1,03]; p=0,0010	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
SICHERHEIT		
Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse		Kein höherer bzw. geringerer Schaden
• UE insgesamt	Median (Monate): 0,1 vs. 0,2 HR: 1,10 [0,76; 1,60]; p=0,6051	
• Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	Median (Monate): 1,9 vs. 2,2 HR: 1,05 [0,72; 1,55]; p=0,7899	
• Schwerwiegende UE	Median (Monate): 8,0 vs. 5,6 HR: 0,84 [0,53; 1,33]; p=0,4589	
• Zum Therapieabbruch führende UE ^a	Median (Monate): 16,9 vs. NE HR: 1,81 [0,93; 3,51]; p=0,0754	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib: Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunktkategorie
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>		
<ul style="list-style-type: none"> Immunvermittelte UE insgesamt 	Median (Monate): 11,2 vs. NE HR: 9,79 [2,98; 32,14]; p<0,0001	
<ul style="list-style-type: none"> Schwere Immunvermittelte UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) 	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 12,5% vs. 0,0%	
<ul style="list-style-type: none"> Schwerwiegende Immunvermittelte UE 	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 12,5% vs. 0,0%	
<ul style="list-style-type: none"> Infusionsbedingte Reaktionen insgesamt 	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 31,9% vs. 0,0%	
<ul style="list-style-type: none"> Schwere Infusionsbedingte Reaktionen (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) 	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 5,6% vs. 0,0%	
<ul style="list-style-type: none"> Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen 	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 2,8% vs. 0,0%	
<i>Häufige unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</i>		
Siehe Tabelle 4-61, Tabelle 4-64 und Tabelle 4-67 in Modul 4A.		
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse bei der Sicherheit beziehen sich auf die Zeit bis zum ersten jeweiligen Ereignis (Ereigniszeitanalysen).</p> <p>a: Abbruch von Avelumab oder Axitinib vs. Abbruch von Sunitinib</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.</p>		

Gesamtüberleben

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil verstarben bis zum Datenschnitt 46% der Patienten im Interventionsarm und 63% der Patienten im Kontrollarm. Aufgrund der höheren Mortalität in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil liegen für diese Teilpopulation bereits belastbare Daten zum Gesamtüberleben vor. Die mediane Überlebensdauer hat sich mit 21,2 Monaten im Interventionsarm gegenüber den 11,0 Monaten im Kontrollarm fast verdoppelt. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Überlebensvorteil für die Patienten im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Interventionsarm; das Mortalitätsrisiko ist im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm um die Hälfte reduziert (HR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,81]; p=0,0045).

Progressionsfreies Überleben

In der Studie JAVELIN Renal 101 zeigten in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil 63% der Patienten im Interventionsarm und 79% der Patienten im Kontrollarm eine Progression oder verstarben. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens hat sich mit 6,0 Monaten im Interventionsarm gegenüber 2,9 Monaten im Kontrollarm mehr als verdoppelt. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Patienten im Interventionsarm; das Risiko für eine Progression der Erkrankung oder Tod war bei diesen Patienten 46% geringer als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,54 [0,36; 0,84]; p=0,0049).

EQ-5D VAS, FKSI-DRS

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ergaben sich während der Behandlung in Bezug auf die EQ-5D VAS und den FKSI-DRS-Gesamtscore in einer MMRM-Analyse jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil der Therapie mit Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

FKSI-19

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ergab sich während der Behandlung in Bezug auf den FKSI-19-Gesamtscore in einer MMRM-Analyse ein Vorteil der Therapie mit Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant und zudem als klinisch relevant einzustufen (Hedges' g [95%-KI]: 0,64 [0,26; 1,03]; p=0,0010).

Sicherheit

In der Studie JAVELIN Renal 101 zeigte sich in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bei den unerwünschten Ereignissen im Vergleich der Studienarme insgesamt ein ausgewogenes Bild.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	<u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)	Ja
		<u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.			

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

Mit der Studie JAVELIN Renal 101 liegt der Nutzenbewertung von Avelumab für die Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom eine randomisierte, kontrollierte, unverblindete, multinationale und multizentrische Phase-III-Studie zugrunde. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 5 Absatz 6 der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AM-NutzenV entspricht die Studie dem Evidenzlevel Ib. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie JAVELIN Renal 101 als niedrig eingestuft und die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher erlaubt die Studie JAVELIN Renal 101 aufgrund ihrer hohen Aussagekraft die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für beide Teilpopulationen als „Hinweis“ einzustufen.

Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

Für die Therapie mit Avelumab ergab sich in der Studie JAVELIN Renal 101 für den Endpunkt Gesamtüberleben ein numerischer Überlebensvorteil für die Patienten im Interventionsarm. In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil verstarben bisher in beiden Studienarmen etwa 20% der Patienten. Für die Kategorie Mortalität kann aufgrund des frühen Zeitpunkts des aktuellen Datenschnitts der Zusatznutzen nicht belegt werden.

Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens war im Interventionsarm mit 15,2 Monaten gegenüber 11,0 Monaten im Kontrollarm um mehr als 4 Monate verlängert. Für das Progressionsfreie Überleben besteht in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Avelumab. Das Risiko für eine Progression oder zu versterben wurde durch Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib um 28% reduziert. Dies stellt für die Patienten eine klinisch relevante Verbesserung dar. Für die Endpunkte FKSI-DRS und EQ-5D VAS ergaben sich während der Behandlung vergleichbare Ergebnisse in den Studienarmen. In der Kategorie Morbidität ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Avelumab gegenüber der zVT Sunitinib bei Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil.

Für den Endpunkt FKSI-19 zeigten sich während der Behandlung vergleichbare Ergebnisse in den Studienarmen. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt kein Zusatznutzen für Avelumab vor.

Für die Sicherheit ergab sich kein Anzeichen für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab gegenüber Sunitinib. Dies wird gestützt durch das Ergebnis des patientenberichteten Items „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“: hier zeigte sich zwischen den beiden Therapien kein klinisch relevanter Unterschied.

Aufgrund des frühen Zeitpunkts des aktuellen Datenschnitts bezüglich des Gesamtüberlebens wird zusammenfassend für Avelumab in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)

Für die Therapie mit Avelumab ergab sich in der Studie JAVELIN Renal 101 für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens war im Interventionsarm mit 21,2 Monaten gegenüber 11,0 Monaten im Kontrollarm um 10,2 Monate verlängert. Dies

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

entspricht fast einer Verdoppelung des medianen Gesamtüberlebens unter einer Therapie mit Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Die Risikoreduktion um 50% stellt eine erhebliche Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens dar und begründet einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität.

Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens war im Interventionsarm mit 6,0 Monaten gegenüber 2,9 Monaten im Kontrollarm mehr als verdoppelt. Für das progressionsfreie Überleben besteht in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Avelumab. Das Risiko für eine Progression oder zu versterben wurde durch Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib um 46% reduziert. Dies stellt für die Patienten eine klinisch relevante Verlängerung des therapeutischen Nutzens dar. Für die Endpunkte FKSI-DRS und EQ-5D VAS lag ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms vor. In der Kategorie Morbidität ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Avelumab gegenüber der zVT Sunitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

Für den Endpunkt FKSI-19 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Avelumab. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Für die Sicherheit ergab sich kein Anzeichen für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab gegenüber Sunitinib. Dies wird gestützt durch das Ergebnis des patientenberichteten Items „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“: hier zeigte sich zwischen den beiden Therapien kein klinisch relevanter Unterschied.

Zusammenfassend liegt für Avelumab in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

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

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

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

Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet.

Das Nierenzellkarzinom ist eine bösartige Erkrankung der Niere und entwickelt sich aus den proximalen Tubuluszellen. Als Risikofaktoren gelten höheres Alter, Rauchen und Passivrauchen, Bluthochdruck, Übergewicht und Bewegungsmangel. Auch eine familiäre Häufung des Nierenzellkarzinoms wird beobachtet. Bei der erblichen Form des Nierenzellkarzinoms und bei 75% der sporadischen Fälle treten Veränderungen im VHL-Gen auf. Dabei ist das VHL-Gen häufig inaktiviert, was in einer Überexpression damit assoziierter Gene, darunter VEGF, resultiert.

Das Nierenzellkarzinom tritt mit einem Lebenszeiterkrankungsrisiko von 1,8% häufiger bei Männern auf, bei Frauen beträgt es 1,1%. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2014 bei 67 Jahren für Männer und bei 72 Jahren für Frauen.

Etwa 50% aller Nierenzellkarzinomdiagnosen sind Zufallsbefunde, die im Rahmen einer Untersuchung aufgrund anderer Indikationen entdeckt werden. Die Prognose hängt vom Stadium ab, in dem die Erkrankung erkannt wird. Im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen ist die klinische Prognose nach einer Nierenzellkarzinom-Diagnose in frühen Stadien relativ günstig mit einem Fünf-Jahres-Überleben von etwa 81% im Stadium I. Im Stadium IV, dem metastasierten Nierenzellkarzinom, beträgt das Fünf-Jahres-Überleben nur noch 14-17%. In Deutschland erfolgt bei etwa 13,5% der Patienten die Primärdiagnose im Stadium IV.

Avelumab ist indiziert bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, bei der der Tumor die Nierenkapsel durchbrochen und sich über die Organgrenze hinaus ausgedehnt hat und/oder bei Vorliegen einer Metastasierung des Tumors. Eine Operation und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage und die Behandlung erfolgt palliativ.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Das metastasierte Nierenzellkarzinom weist trotz zielgerichteter Therapien noch immer eine schlechte Prognose auf und es wird nur eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 14–17% erreicht. Das mediane Gesamtüberleben, das mit den momentan verfügbaren Therapien erreicht wird, liegt abhängig vom Risikoprofil und Wirkstoff bei 10,9–30,8 Monaten. Für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms besteht weiterhin ein dringender Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Die Inhibition der PD-1/PD-L1-Interaktion hat sich hierbei als ein vielversprechender Therapieansatz herausgestellt. Avelumab bindet an PD-L1 und hemmt die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 und B7.1. Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf zytotoxische CD8+ T-Zellen aufgehoben, was zur Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antworten führt. Darüber hinaus induziert Avelumab mittels ADCC eine durch natürliche Killerzellen vermittelte, direkte Tumorzelllyse.

Das Nierenzellkarzinom ist ein stark vaskularisierter Tumor, was häufig mit einer Überexpression des VEGF verbunden ist. Anti-VEGF-Wirkstoffe hemmen die Neo-Angiogenese und normalisieren abnormale Blutgefäße in Tumoren, was die Infiltration von Immunzellen und Krebsmedikamenten verbessert. Eine Behandlung mit antiangiogenen Substanzen, die auf den VEGF-Signalweg abzielen, wie TKI, kann die Prognose verbessern. Das Ansprechen ist jedoch selten vollständig und normalerweise nicht dauerhaft. Axitinib ist ein potenter und selektiver Inhibitor der VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3, der mit einer sehr hohen Selektivität an seine Zielmoleküle bindet und mit einer geringeren Toxizität als andere TKI assoziiert ist.

Aufgrund der komplementären Wirkmechanismen erweist sich die Kombination des PD-L1-Inhibitors Avelumab mit dem TKI Axitinib als wirksame Therapie bei einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	<u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)	2.393 – 4.557
		<u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	1.074 – 2.048
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	<u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)	Nicht quantifizierbar	2.393 – 4.557
		<u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	Erheblich	1.074 – 2.048
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	GKV-Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	<u>Avelumab:</u> 105.963,52 €	<u>Avelumab:</u> 2.287,74 €	<u>Avelumab:</u> 108.251,26 €	<u>Avelumab:</u> 375.307.118,42 € – 714.999.572,30 €
		<u>Axitinib:</u> 46.867,43 €	<u>Axitinib:</u> -	<u>Axitinib:</u> 46.867,43 €	<u>Axitinib:</u> 162.489.379,81 € – 309.559.375,15 €
Für die Darstellung der Kosten werden die Dosierungen des Regelfalls berücksichtigt					
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>Avelumab:</u> 375.307.118,42 €– 714.999.572,30 €
<u>Axitinib:</u> 162.489.379,81 €– 309.559.375,15 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	GKV-Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung					
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	<u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)	<u>Avelumab:</u> 105.963,52 € <u>Axitinib:</u> 46.867,43 €	<u>Avelumab:</u> 2.287,74 € <u>Axitinib:</u> -	<u>Avelumab:</u> 108.251,26 € <u>Axitinib:</u> 46.867,43 €	<u>Avelumab:</u> 259.045.265,18 €– 493.300.991,82 € <u>Axitinib:</u> 112.153.759,99 €– 213.574.878,51 €
		<u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥3)	<u>Avelumab:</u> 105.963,52 € <u>Axitinib:</u> 46.867,43 €	<u>Avelumab:</u> 2.287,74 € <u>Axitinib:</u> -	<u>Avelumab:</u> 108.251,26 € <u>Axitinib:</u> 46.867,43 €	<u>Avelumab:</u> 116.261.853,24 €– 221.698.580,48 € <u>Axitinib:</u> 50.335.619,82 €– 95.984.496,64 €
<p>Für die Darstellung der Kosten werden die Dosierungen des Regelfalls berücksichtigt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.</p>						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>Avelumab:</u> 375.307.118,42 €– 714.999.572,30 €
<u>Axitinib:</u> 162.489.379,81 €– 309.559.375,15 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	GKV-Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung						
A	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Bevacizumab <i>(in Kombination mit IFN-α-2a)</i>	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^b	<u>Bevacizumab:</u> 82.929,60 € <u>IFN-α-2a:</u> 15.504,94 €	<u>Bevacizumab:</u> 2.287,74 € <u>IFN-α-2a:</u> -	<u>Bevacizumab:</u> 85.217,34 € <u>IFN-α-2a:</u> 15.504,94 €	<u>Bevacizumab:</u> 203.925.094,62 € – 388.335.418,38 € <u>IFN-α-2a:</u> 37.103.321,42 € – 70.656.011,58 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	GKV-Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung						
		Pazopanib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^b	54.402,40 €	-	54.402,40 €	130.184.943,20 €– 247.911.736,80 €
		Sunitinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^{b,d}	57.149,57 €	-	57.149,57 €	198.137.559,19 €– 377.472.909,85 €
		Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^d	58.039,80 €	4.532,84 €	62.572,64 €	67.203.015,36 €– 128.148.766,72 €

Für die Darstellung der Kosten werden die Dosierungen des Regelfalls berücksichtigt.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Für Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2).

c: Die Therapie kommt für Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) infrage. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurde die Patientenzahlen für Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) verwendet: 2.393 – 4.557.

d: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥3).

e: Die Therapie kommt für alle Patienten des Anwendungsgebietes infrage, unabhängig vom Risikoprofil nach IMDC. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden die Patientenzahlen der Gesamtpopulation (Anzahl Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil [IMDC-Score 0-2] + Anzahl Patienten mit ungünstigem Risikoprofil [IMDC-Score ≥3]) verwendet: 3.467 – 6.605.

f: Die Therapie kommt für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥3) infrage. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurde die Patientenzahlen für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥3) verwendet: 1.074 – 2.048.

Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN-α-2a: Interferon-alpha-2a; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich der Fachinformation und dem Risikomanagement-Plan von Avelumab zu entnehmen.

Die empfohlene Dosis von Bavencio in Kombination mit Axitinib beträgt 800 mg alle 2 Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht, während Axitinib in einer Dosis von 5 mg zweimal täglich oral (im Abstand von 12 Stunden) eingenommen wird. Die Anwendung erfolgt unabhängig von den Mahlzeiten bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Vor den ersten 4 Infusionen von Bavencio ist eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Wird Bavencio in Kombination mit Axitinib angewendet, sind die empfohlenen Dosisanpassungen für Axitinib in der Axitinib-Produktinformation zu finden.

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

In Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind zu folgenden Themen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

- Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel
- Infusionsbedingte Reaktionen
- Immunvermittelte Nebenwirkungen
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Hepatitis
 - Immunvermittelte Kolitis
 - Immunvermittelte Pankreatitis
 - Immunvermittelte Myokarditis
 - Immunvermittelte Endokrinopathien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)
- Nebenniereninsuffizienz
- Diabetes mellitus Typ 1
- Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion
- Andere immunvermittelte Nebenwirkungen
- Hepatotoxizität (bei Kombination mit Axitinib)
- Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten
- Natriumgehalt

Hinweise zu Wechselwirkungen sind in Abschnitt 4.5 der Fachinformation aufgeführt.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Avelumab bei Schwangeren vor. Nicht klinische Daten weisen auf das potentielle 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. Die Wirkung von Avelumab auf die männliche und weibliche Fertilität ist nicht bekannt.

Avelumab hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.