



(20694) BAVENCIO, Merck (Schweiz) AG

Änderung der Limitierung von BAVENCIO per 1. September 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für BAVENCIO wurde von Swissmedic zusätzlich zur bereits zugelassenen Indikation per 23. August 2021 die folgende Indikation zugelassen:

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus

PD-L1 kann auf Tumorzellen und/oder tumorinfiltrierenden Immunzellen exprimiert werden und zur Hemmung der Immunantwort gegen den Tumor in der Mikroumgebung des Tumors beitragen. Die Bindung von PD-L1 an PD-1- und B7.1-Rezeptoren auf T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen unterdrückt die Aktivität der zytotoxischen T-Zellen, die T-Zell-Proliferation und die Zytokinproduktion.

Avelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Klasse G1 (IgG1), der gegen den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) gerichtet ist. Avelumab bindet an PD-L1 und hemmt die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 (programmierter Zelltod 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. In Tumormodellen mit syngenischen Mäusen führte die Hemmung der PD-L1-Aktivität zu einem verlangsamten Tumorwachstum.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Avelumab *in vitro* mittels antikörperabhängiger zellvermittelter Zytotoxizität (ADCC) eine NK-Zell-vermittelte direkte Tumorzelllyse induziert.

Krankheitsbild

Blasenkrebs ist ein häufiger Tumor, der überwiegend bei Männern auftritt. In der Europäischen Union liegt die altersstandardisierte Inzidenzrate pro 100'000 Personen bei 20 für Männer und 4.6 für Frauen, wobei es deutliche Unterschiede zwischen den Ländern gibt, was zum Teil auf Unterschiede bei der Datenerhebung zurückzuführen ist. Tabakrauchen ist nach wie vor der wichtigste Risikofaktor für Blasenkrebs. Des Weiteren besteht ein berufsbedingtes Risiko, an Blasenkrebs zu erkranken. Dieses ist insbesondere mit der beruflichen Exposition gegenüber bestimmten Chemikalien assoziiert, welche in Farbstoffen, Gummi, Textilien, Farben und Leder verwendet werden. Die Latenzzeit zwischen dem Rauchen oder der Exposition gegenüber Chemikalien und der Blasenkrebs Erkrankung beträgt mehrere Jahrzehnte. Das wesentliche Symptom ist die Hämaturie, die sich als Mikro- oder schmerzlose Makrohämaturie äussern kann. Auch unspezifische Reizsymptome wie Pollakisurie, Dysurie oder Harndrangsymptome können jedoch Hinweise liefern. Im metastasierten Stadium sind die für eine konsumierende Erkrankung typischen Symptome zu erwarten.

Urothelkarzinome machen über 90% aller Blasenkarzinome aus. Die häufigste Manifestationsform ist das oberflächliche, nicht muskelinvasive Urothelkarzinom. Risiken sind lokale Rezidive und die Entwicklung eines höheren Stadiums.

Mit einer Inzidenz von 1'330 Fällen pro Jahr, 590 Todesfällen jährlich und einer 5-Jahresüberlebensrate von 59% macht das Harnblasenkarzinom 3% aller Krebs-Neuerkrankungen pro Jahr in der Schweiz aus.

Standard of Care

Die Therapie des UC richtet sich nach der Histologie, dem Stadium und weiteren Risikofaktoren. Im Folgenden wird nur auf die Therapie des inoperablen, lokal fortgeschrittenen und metastasierten UC eingegangen. Beim inoperablen, lokal fortgeschrittenen UC erfolgt die Therapie im Gegensatz zur Mehrzahl der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem UC in kurativer Absicht. Dennoch kommt es im Verlauf mehrheitlich zu einer Krankheitsprogression, die in den allermeisten Fällen nicht mehr heilbar ist.

Die bisherige Standard-Erstlinientherapie des inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC war die platinbasierte Chemotherapie. Wenn die Erkrankung unter der platinbasierten Chemotherapie nicht fortgeschritten war, wurde anschliessend eine Erhaltungstherapie mit Avelumab (BAVEN-CIO) empfohlen.

Als Zweitlinientherapien standen bisher die Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor (Pembrolizumab, Nivolumab oder Atezolizumab) oder eine Chemotherapie (Taxan-basierte Chemotherapie, Vinflunin) zur Verfügung.

Neu empfiehlt die ESMO-Guideline die Kombinationstherapie Enfortumab vedotin + Pembrolizumab als Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten UC bei zuvor unbehandelten Erwachsenen. Enfortumab vedotin + Pembrolizumab stellt somit die neue Standard-Erstlinientherapie beim inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC dar.

Wenn die Kombinationstherapie Enfortumab vedotin + Pembrolizumab nicht verfügbar oder kontraindiziert ist, sollen Patienten, die für eine Therapie mit Cisplatin in Frage kommen, Nivolumab + Gemcitabin + Cisplatin als Erstlinientherapie erhalten. Alternativ können die Patienten 4-6 Zyklen einer Platin-basierten Chemotherapie erhalten und anschliessend mit Avelumab weiterbehandelt werden, sofern die Krankheit unter der Chemotherapie nicht fortschreitet.

KEYTRUDA + PADCEV oder OPDIVO als Erstlinientherapie des UC werden derzeit nicht durch die OKP vergütet.

Studienlage

Eingereicht wurden die aktualisierten Daten mit ≥ 2 Jahren Follow-up der Studie JAVELIN Bladder 100.

Studie 1 – JAVELIN Bladder 100

Powles T et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. New England Journal of Medicine 383.13 (2020): 1218-1230.

Powles T et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥ 2 years of follow-up. Journal of Clinical Oncology 41.19 (2023): 3486-3492.

In einer randomisierten, multizentrischen, unverblindeten Phase-III-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab an Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter 4 bis 6 Zyklen einer platinbasierten Erstlinien-Induktionstherapie mit Cisplatin oder Carboplatin plus Gemcitabin nicht fortgeschritten war, untersucht.

Einschlusskriterien:

- Nicht resezierbares lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom im Stadium IV (messbar nach RECIST v1.1) vor dem Start der Erstlinientherapie.
- Vorherige Erstlinientherapie mit 4-6 Zyklen Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Carboplatin.
- Keine Krankheitsprogression nach Beendigung der Erstlinien-Chemotherapie (anhaltende CR, PR oder SD nach RECIST v1.1)
- Behandlungsfreies Intervall von 4-10 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis Chemotherapie
- Alter ≥ 18 Jahre
- ECOG Performance Status von 0 oder 1.
- Adäquate «hämatologische Funktion», Leber- und Nierenfunktion.
- Eine vor kurzem entnommene und archivierte Tumorprobe.

Ausschlusskriterien:

- Adjuvante oder neoadjuvante systemische Therapie innerhalb der letzten 12 Monate vor Randomisierung.
- Bekannte Kontraindikation bei einem vorherigen Kontakt mit Immun-Checkpoint Inhibitoren.
- Patienten mit einer Autoimmunerkrankung oder einem sonstigen medizinischen Zustand, der eine Immunsuppression erforderte, waren von der Teilnahme ausgeschlossen (s. IQWiG).
- Patientinnen und Patienten mit aktiven Hirnmetastasen wurden ausgeschlossen.

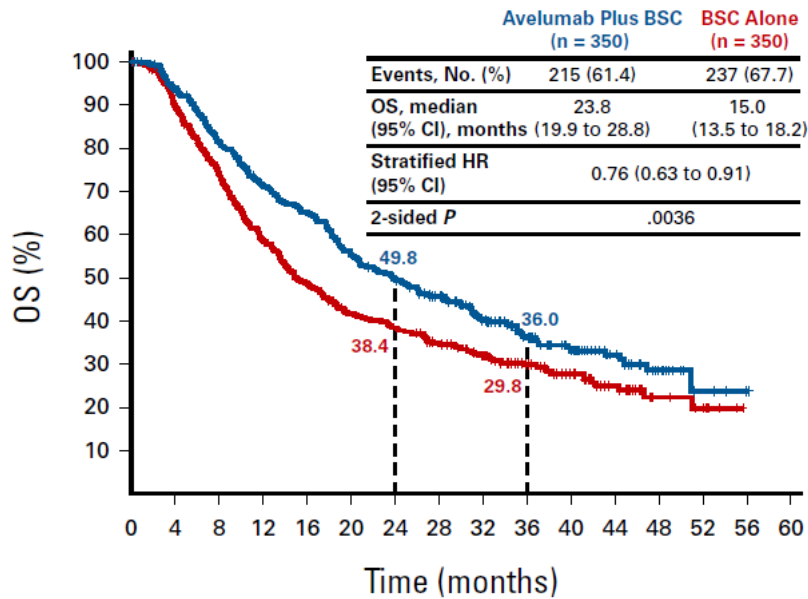
Die Patienten wurden (1:1) randomisiert und erhielten entweder einmal alle 2 Wochen 10 mg/kg Avelumab als intravenöse Infusion plus Best Supportive Care (BSC) oder BSC alleine. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach bestem Ansprechen auf die Chemotherapie (complete remission [CR], partial remission [PR] vs. stable disease [SD]) und Metastasierungsort (viszeral vs. nicht viszeral) zum Zeitpunkt des Beginns der Erstlinien-Induktionstherapie. Die Behandlung mit Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie wurde 4 bis 10 Wochen nach der letzten Chemotherapie-Dosis begonnen. Die Behandlung mit Avelumab wurde fortgesetzt bis zum Fortschreiten der Krankheit, definiert anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST v1.1) und festgestellt durch verblindete unabhängige zentrale Bewertung (Blinded Independent Central Review, BICR), oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitätserscheinungen.

Die Avelumab-Gabe war auch über die RECIST-definierte Krankheitsprogression hinaus zulässig, sofern der Patient klinisch stabil war und nach Einschätzung des Prüfers von der Behandlung einen klinischen Nutzen hatte. Die Bewertung des Tumorstatus erfolgte in der Ausgangslage (Baseline) sowie 8 Wochen nach Randomisierung, dann bis einschliesslich Monat 12 nach der Randomisierung alle 8 Wochen und anschliessend alle 12 Wochen bis zur dokumentierten bestätigten Krankheitsprogression.

Der primäre Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit war das Gesamtüberleben (OS) bei allen randomisierten Patienten und bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren.

In der Gesamtpopulation betrug das mediane OS 23.8 Monate (95% KI, 19.9 bis 28.8) in der Gruppe mit Avelumab plus BSC bzw. 15.0 Monate (95% KI, 13.5 bis 18.2) in der Gruppe, die nur mittels BSC behandelt wurde. Die Hazard Ratio (HR) betrug 0.76 (95% KI, 0.63, 0.91; $p=0.0036$). Die 2-Jahres-OS-Raten lagen bei 49.8% (95% KI, 44.3 bis 55.0) versus 38.4% (95% KI, 33.2 bis 43.7).

A



No. at risk:

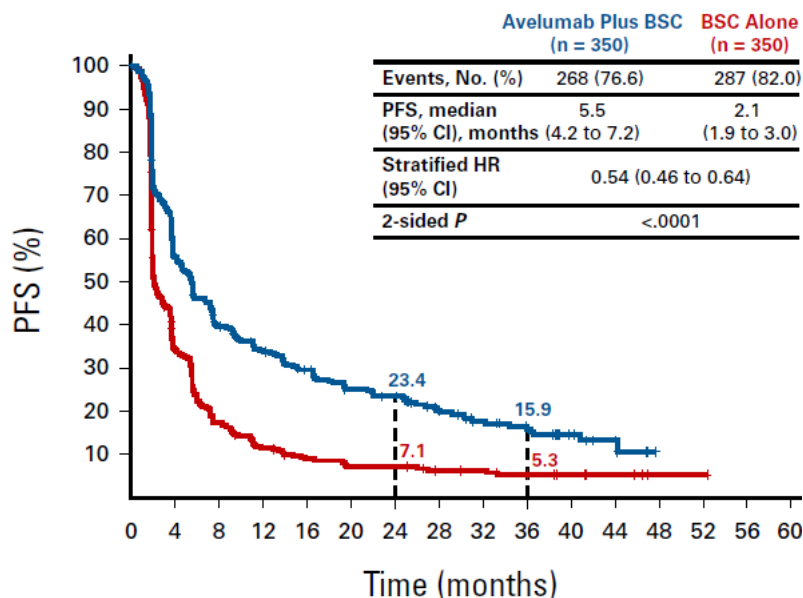
Avelumab plus BSC	350	318	274	237	216	183	164	140	99	74	53	31	13	4	1	0
BSC alone	350	304	243	190	158	131	121	103	82	62	46	27	10	7	0	0

Bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren betrug das mediane OS 30.9 Monate (95% KI, 24.0 bis 39.8) unter Avelumab plus BSC und 18.5 Monate (95% KI, 14.1 bis 24.2) unter BSC. Die Hazard Ratio (HR) betrug 0.69 (95% KI, 0.52, 0.90; p=0.0064).

Zu den sekundären Endpunkten gehörten das PFS und das objektive Ansprechen laut BICR-Bewertung gemäss RECIST v1.1 sowie die Sicherheit.

Das mediane PFS betrug 5.5 Monate (95% KI, 4.2 bis 7.2) unter Avelumab plus BSC versus 2.1 Monate (95% KI, 1.9 bis 3.0) unter BSC (HR, 0.54 [95% KI, 0.46 bis 0.64]; p<0.0001). Die 2-Jahres-PFS-Raten lagen bei 23.4% (95% KI, 18.9 bis 28.3) versus 7.1% (95% KI, 4.5 bis 10.4).

C



No. at risk:

Avelumab plus BSC	350	182	126	105	88	73	67	43	32	25	12	6	0		
BSC alone	350	101	51	33	24	19	19	14	13	9	6	4	1	1	0

Das objektive Ansprechen betrug 14.3% (95% KI, 10.8 bis 18.4) unter Avelumab plus BSC und 4.0% (95% KI, 2.2 bis 6.6) unter BSC.

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen jeglichen Grades traten bei 269 (78.2%) der mit Avelumab behandelten Patienten auf, einschliesslich schwerer Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) bei 67 (19.5%) Patienten. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen jeden Grades traten nach ≥ 12 Monaten bei 59 von 118 Patienten (50.0%) auf, darunter mit Grad ≥ 3 bei 14 (11.9%). Behandlungsbedingte Nebenwirkungen, die nach ≥ 12 Monaten auftraten, führten bei 12 Patienten (10.2%) zum Absetzen von Avelumab und bei einem Patienten zum Tod (vom Prüfarzt auf immunvermittelte Nephritis zurückgeführt). Die Langzeitsicherheit wurde im BSC-Arm nicht analysiert, da die überwiegende Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt der zuvor gemeldeten Analyse die Behandlung bereits abgebrochen hatte.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Sicherheit von BAVENCIO als Monotherapie wurde bei 2082 Patienten mit soliden Tumoren einschliesslich metastasiertem MCC oder lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC untersucht, die im Rahmen klinischer Studien alle 2 Wochen 10 mg/kg BAVENCIO erhielten.

In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen unter BAVENCIO als Monotherapie Ermüdung (30.0%), Übelkeit (23.6%), Diarrhö (18.5%), Obstipation (18.1%), verminderter Appetit (17.6%), infusionsbedingte Reaktionen (15.9%), Erbrechen (15.6%) und erniedrigtes Gewicht (14.5%). Die häufigsten Nebenwirkungen ≥ 3 . Grades waren Anämie (5.6%), Hypertonie (3.9%), Hyponatriämie (3.6%), Dyspnoe (3.5%) und Abdominalschmerzen (2.6%). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen und infusionsbedingte Reaktionen.

Medizinische Leitlinien

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Bladder Cancer, Version 5.2024

Based on the available data, the NCCN Panel recommends that patients with metastatic urothelial carcinoma who are eligible for a cisplatin-containing regimen receive either a cisplatin-based regimen or pembrolizumab in combination with enfortumab vedotin as first-line therapy, with pembrolizumab plus enfortumab vedotin being the preferred option. First-line cisplatin-based regimens include GC, ddMVAC with growth factor support, or gemcitabine-cisplatin plus nivolumab. All four of these regimens are supported by category 1 data. A patient who is ineligible for cisplatin, but eligible for carboplatin, may receive gemcitabine in combination with carboplatin first-line, although pembrolizumab plus enfortumab vedotin is the preferred option regardless of cisplatin-eligibility. If there is no progression on a first-line platinum-containing chemotherapy, avelumab maintenance therapy is preferred (category 1), unless nivolumab was included in the first-line regimen, in which case nivolumab maintenance therapy should be used.

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

First-Line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease (Stage IV)	
Cisplatin eligible	Preferred regimens - Pembrolizumab and enfortumab vedotin-ejfv¹⁵ (category 1) Other recommended regimens - Gemcitabine and cisplatin⁴ (category 1) followed by avelumab maintenance therapy (category 1)^{a,13} - Nivolumab, gemcitabine, and cisplatin (category 1) followed by nivolumab maintenance therapy¹⁴ (category 1) Useful under certain circumstances - DDMVAC with growth factor support (category 1)^{2,8} followed by avelumab maintenance therapy (category 1)^{a,13}
Cisplatin ineligible	Preferred regimens - Pembrolizumab and enfortumab vedotin-ejfv^{15,17} (category 1) Other recommended regimens - Gemcitabine and carboplatin¹⁶ followed by avelumab maintenance therapy (category 1)^{a,13} Useful under certain circumstances - Gemcitabine¹⁸ - Gemcitabine and paclitaxel¹⁹ - Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine²¹ (for patients with good kidney function and good performance status) - Pembrolizumab²² (for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy) - Atezolizumab^{20,*} (only for patients whose tumors express PD-L1^b or who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 expression) (category 2B)

- The presence of both non-nodal metastases and ECOG performance score ≥2 strongly predict poor outcome with chemotherapy. Patients without these adverse prognostic factors have the greatest benefit from chemotherapy. The impact of these factors in relation to immune checkpoint inhibition is not fully defined, but they remain poor prognostic indicators in general.
- For most patients, the risks of adding paclitaxel to gemcitabine and cisplatin outweigh the limited benefit seen in the randomized trial.²³
- A substantial proportion of patients cannot receive cisplatin-based chemotherapy due to renal impairment or other comorbidities.
 - Participation in clinical trials of new or more tolerable therapy is recommended.

^a Maintenance therapy with avelumab only if there is no progression on first-line platinum-containing chemotherapy.

^b Atezolizumab: SP142 assay, PD-L1–stained tumor-infiltrating immune cells covering ≥5% of the tumor area.

* Atezolizumab and hyaluronidase-tqjs subcutaneous injection may be substituted for IV atezolizumab. Atezolizumab and hyaluronidase-tqjs has different dosing and administration instructions compared to atezolizumab for intravenous infusion.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)
[References](#)

BL-G
2 OF 7

Version 5.2024, 10/28/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma

- Patients not able to receive enfortumab vedotin-pembrolizumab should be treated with nivolumab plus up to six cycles of gemcitabine-cisplatin (if cisplatin-eligible only) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score EMA approved] or up to six cycles of platinum-based ChT (gemcitabine plus cisplatin or carboplatin) [I, A], followed by maintenance avelumab (for nonprogressing tumours) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4].

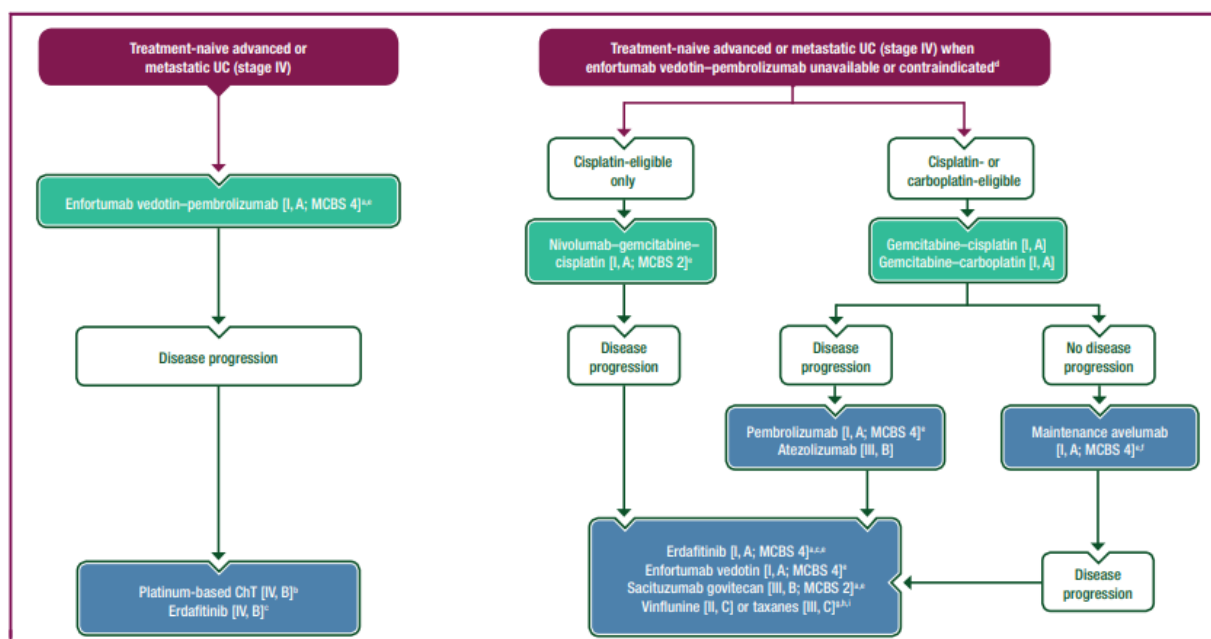


Figure 1. Management of patients with metastatic urothelial carcinoma.

Purple: algorithm title; blue: systemic anticancer therapy; turquoise: combination of treatments or treatment modalities; white: other aspects of management. ChT, chemotherapy; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; ICI, immune checkpoint inhibitor; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale; UC, urothelial carcinoma.

^⁴FDA approved; not EMA approved.

^⁵Rechallenge with single-agent ICI is not encouraged without further evidence [V, D].

^⁶In tumours with selected *FGFR* DNA fusions and mutations.

^⁷Enfortumab vedotin–pembrolizumab is preferred over platinum-based ChT irrespective of platinum eligibility.

^⁸ESMO-MCBS v1.1¹⁰ was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated and validated by the ESMO-MCBS Working Group and reviewed by the authors (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

^⁹This should be assessed within 10 weeks of completion of ChT.

^⁶Rechallenge with platinum-based ChT may be considered if progression occurred 12 months after the end of previous platinum-based ChT or 12 months after the end of previous platinum-based ChT and maintenance avelumab.

^⁷Platinum doublets to be considered if the treatment-free interval from the last platinum-based ChT is >1 year.

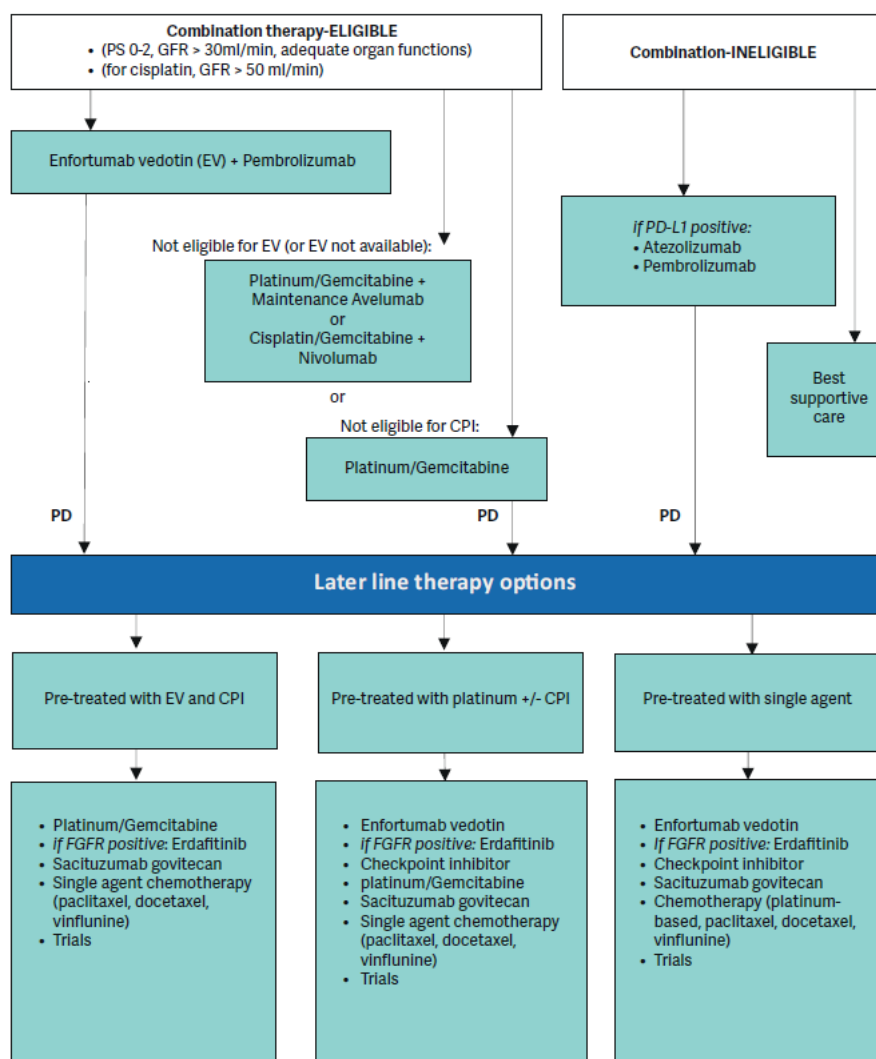
^⁸To be considered when other therapies are not available.

EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer European Association of Urology 2024

First-line treatment if eligible for combination therapy

If contraindications for EV or EV not available:

Offer platinum-containing combination chemotherapy (cisplatin or carboplatin plus gemcitabine) followed by maintenance treatment with CPI avelumab in patients with at least stable disease on chemotherapy.



*EV = enfortumab vedotin; FGFR = fibroblast growth factor receptor; GFR = glomerular filtration rate;
PS = performance status; CPI=checkpoint inhibitor; PD-L1 = programmed deathligand 1; PD= programmed death

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es liegen keine Head-to-Head-Daten zu einer anderen Erhaltungstherapie vor.

Sowohl das mediane OS (23.8 Monaten versus 15.0 Monate) als auch das mediane PFS (5.5 Monate versus 2.1 Monate) waren mit Avelumab verlängert im Vergleich zur Kontrollgruppe.

KEYNOTE-A39 / EV-302:

Die Behandlung mit Enfortumab vedotin und Pembrolizumab führte bei Patienten mit unbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom zu signifikant besseren Ergebnissen als eine platinbasierte Chemotherapie. Das mediane progressionsfreie Überleben war in der Enfortumab-vedotin-Pembrolizumab-Gruppe länger als in der Chemotherapie-Gruppe (12.5 Monate vs. 6.3 Monate), ebenso das mediane Gesamtüberleben (31.5 Monate vs. 16.1 Monate).

CheckMate 901:

Die Kombinationstherapie mit Nivolumab plus Gemcitabin-Cisplatin führte bei Patienten mit bislang unbehandeltem fortgeschrittenem Urothelkarzinom zu signifikant besseren Ergebnissen als die alleinige Gabe von Gemcitabin-Cisplatin. Das mediane Gesamtüberleben betrug 21.7 Monate versus 18.9 Monate. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 7.9 Monate bzw. 7.6 Monate.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die JAVELIN Bladder 100-Studie zeigte, dass die Behandlung mit Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie + BSC das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich

zu BSC allein bei Patienten, deren Krankheit nach platinbasierter 1L-Chemotherapie nicht fortgeschritten war, signifikant verlängerte.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosis von BAVECIO beträgt 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen.

Eine Dosissteigerung oder -senkung wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich.

Die Dosisstärke 200 mg wird in den Packungsgrössen 1 und 4 Durchstechflaschen angeboten.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA (10.12.2020)

Efficacy has been demonstrated in all patients independent of PD-L1-status and the safety profile is manageable. Hence, the benefit-risk balance is positive.

FDA

Avelumab plus BSC has demonstrated an OS improvement vs. BSC in the maintenance setting after first-line platinum-containing chemotherapy, with an acceptable safety profile. The risk-benefit profile of avelumab is acceptable in the approved patient population.

The review team recommends full approval for avelumab for maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic UC that has not progressed with first line platinum-containing chemotherapy. This recommendation is based upon the review of the results of the JAVELIN Bladder 100 study. Approximately half of patients had PD-L1–positive tumors. The trial met both co-primary endpoints, demonstrating prolonged survival with maintenance avelumab compared to BSC alone in all randomized patients and in patients with PD-L1–positive tumors. The review team recommends regular approval for the allcomers population regardless of PD-L1–expression and recommends conversion of the BLA 761078 accelerated approval to full approval.

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA (14.09.2021)

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

NICE (11.05.2022)

1.1 *Avelumab is recommended as an option for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer that has not progressed after platinum-based chemotherapy in adults, only if:*

- *avelumab is stopped at 5 years of uninterrupted treatment or earlier if the disease progresses and*
- *the company provides avelumab according to the commercial arrangement.*

- 1.2 *This recommendation is not intended to affect treatment with avelumab that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.*

Why the committee made these recommendations

There are no maintenance treatments routinely available for locally advanced or metastatic urothelial cancer that has responded to platinum-based chemotherapy. Clinical trial evidence shows that if people take avelumab it takes longer for their cancer to get worse, and they live longer than if they have best supportive care.

Avelumab meets NICE's criteria to be considered a life-extending treatment at the end of life. This is because although there are different ways to estimate life expectancy, overall, it is likely that most people who would have been eligible for treatment with avelumab would live on average less than 24 months. The most likely cost-effectiveness estimates are within what NICE usually considers an acceptable use of NHS resources for end of life treatments. So avelumab is recommended, if it is stopped at 5 years or earlier if the disease progresses.

SMC (09.08.2021)

ADVICE: *following a full submission assessed under the end of life and orphan equivalent process avelumab (Bavencio®) is accepted for use within NHSScotland.*

Indication under review: *as monotherapy for the first-line maintenance treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are progression-free following platinum-based chemotherapy.*

In a phase III study, maintenance treatment with avelumab plus best supportive care (BSC) significantly improved overall survival when compared with BSC alone.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/list price that is equivalent or lower.

This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.

NCPE (22.12.2021)

The NCPE recommends that avelumab (Bavencio®), for first-line maintenance treatment of adult patients with bladder cancer who are disease free following platinum-based chemotherapy, not be considered for reimbursement unless cost-effectiveness can be improved relative to existing treatments.*

HAS (03.03.2021)

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BAVENCIO (avélumab) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

Medizinischer Bedarf

Beim lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom handelt es um eine Erkrankung mit einer schlechten Prognose. Gemäss neusten Guidelines ist die Kombinationstherapie mit Enfortumab vedotin plus Pembrolizumab die neue Standard-Erstlinientherapie und Avelumab nach Chemotherapie wird als Therapiealternative empfohlen, wenn die Standard-Erstlinientherapie nicht geeignet ist. Daher besteht weiterhin ein Bedarf für Avelumab, welches ein verlängertes Überleben bei guter Verträglichkeit und stabiler Lebensqualität ermöglicht.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Erhaltungstherapie mit Avelumab ist derzeit eine Standardbehandlung für die Untergruppe der Patienten, bei denen es unter einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie zu keinem Fortschreiten der Erkrankung gekommen ist.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- ohne therapeutischen Quervergleich (TQV) in der Hauptindikation UC,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 7. August 2025, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.94/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1263/DKK und Fr. 0.0836/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
1 Durchstechflasche, 200 mg	Fr. 717.99

- der APV wird als FAP publiziert,
- mit einer linearen Preisstruktur zwischen den Packungen,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Durchstechflasche, 200 mg	Fr. 717.99	Fr. 797.25
4 Durchstechflaschen, 200 mg	Fr. 2'871.96	Fr. 3'139.85

- mit einer Limitierung:
„Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen.

Die Behandlung wird maximal bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitätserscheinungen vergütet. Die Behandlung von klinisch stabilen Patienten mit initialem Befund einer Progression wird bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung vergütet.

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom

Als Monotherapie zur Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (UC), deren Erkrankung unter einer platinbasierten Erstlinien-Induktionschemotherapie nicht fortgeschritten ist.

- mit folgender Auflage:
Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme in die SL bzw. Änderungen in der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Zulassungsinhaberin Merck (Schweiz) AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus der Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.