



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

Avelumab

Vom 1. Oktober 2020

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten .....	10
4. Verfahrensablauf .....	10
5. Beschluss.....	12
6. Anhang.....	16
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	16
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>19</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	19
2. Bewertungsentscheidung .....	19
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2 Nutzenbewertung .....	19
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	19
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	19
2.2.4 Therapiekosten.....	19
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ....</b>	<b>20</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	21
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	25
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	26
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	26
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	27
5.1 Stellungnahme der Merck Serono GmbH .....	27
5.2 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	43

5.3	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	59
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).....	64
5.5	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	75
5.6	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO).....	80
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>92</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	92
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	103

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Das Arzneimittel Bavencio® mit dem Wirkstoff Avelumab wurde zunächst als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Diese Zulassung als Orphan Drug erfolgte für das Anwendungsgebiet: „Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.“

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA am 16. März 2018 über die Nutzenbewertung von Avelumab auf Basis der gesetzlichen Regelungen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (§ 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) beschlossen.

Am 7. Oktober 2019 wurde die Orphan Designation von Bavencio® aus dem Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden zurückgenommen. Damit erlosch der Status als Orphan-Drug. Infolge dessen wurde der pharmazeutische Unternehmer vom G-BA mit Schreiben vom 18. Dezember 2019 aufgefordert, Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 6. März 2020, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, ein Dossier in entsprechender Anwendung der § 35a Abs.1 Satz 10 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Avelumab eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Avelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Avelumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **1.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avelumab (Bavencio®) gemäß Fachinformation**

Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.

### **1.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC); Erstlinientherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms sind keine Arzneimitteltherapien außer Avelumab zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
  - Avelumab: Beschluss vom 16.03.2018

Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Anlage VI – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind: Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom (Beschluss vom 23.06.2011)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Die Behandlungsmöglichkeiten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind sehr begrenzt. Nach aktuellen Leitlinienempfehlungen sollen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom eine Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1 Blockade erhalten. In den Leitlinien werden für eine entsprechende Immuntherapie die Wirkstoffe Avelumab, Nivolumab und Pembrolizumab benannt. Für alle drei Wirkstoffe zeigte sich in Studien eine hohe Ansprechrate der Immuntherapie bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Allerdings handelt es sich lediglich um einarmige Phase II-Studien mit wenigen Patienten, wodurch die Aussagesicherheit der Ergebnisse limitiert ist. Die Empfehlungen in den Leitlinien beruhen daher insgesamt auf geringer Evidenz. Die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe Nivolumab und Pembrolizumab sind für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms nicht zugelassen. Somit besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Es gibt keine objektiven, patientenindividuellen Kriterien, die bei der Therapieentscheidung zwischen Nivolumab und Pembrolizumab regelhaft berücksichtigt werden sollen. Daher bestimmt der G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Angesichts dessen, dass außer dem zu bewertenden Avelumab keine weiteren Arzneimitteltherapien zugelassen sind, werden die Wirkstoffe Pembrolizumab und Nivolumab im Rahmen einer klinischen Studie als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.

Laut dem zugelassenen Anwendungsgebiet kann die Anwendung von Avelumab unabhängig von der Therapielinie erfolgen. In der Versorgung werden Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom gemäß den Empfehlungen der Leitlinien heutzutage in der Erstlinie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor behandelt. Für eine sequentielle Behandlung mit verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren besteht keine Empfehlung oder Evidenz. Daher wird davon ausgegangen, dass Avelumab in der Erstlinientherapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms eingesetzt wird. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie und somit für den Vergleich in der Nutzenbewertung wird daher nur die Erstlinientherapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms adressiert.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **1.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Avelumab wie folgt bewertet:

Für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Avelumab legt der pharmazeutische Unternehmer die Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 vor. Bei der Studie JAVELIN Merkel 200 handelt es sich um eine noch laufende, einarmige, offene und multizentrische Phase II-Studie.

Die vorliegende Studie enthält zwei Studienteile, die sich in den Eigenschaften der eingeschlossenen Patienten unterscheiden. In Studienteil A wurden 88 Patienten eingeschlossen, die bereits mindestens eine Chemotherapie zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms erhalten hatten. In Studienteil B wurden 116 Patienten ohne vorherige systemische Chemotherapie für die metastasierte Erkrankung eingeschlossen.

Die Studie wurde im Juli 2014 begonnen und wurde in Australien, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Spanien und den USA durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Studienteil A den Datenschnitt vom 02.05.2019 (15-Monats-Follow-up) und für Studienteil B den Datenschnitt vom 14.09.2018 (36-Monats-Follow-up) vor. Im Studienteil A war der primäre Endpunkt das beste Gesamtansprechen und im Studienteil B die dauerhafte (über  $\geq 6$  Monate anhaltende) Ansprechrate.

Die vorgelegte einarmige Studie JAVELIN Merkel 200 eignet sich grundsätzlich nur für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie KEYNOTE-017. Aufgrund fehlender Informationen zur Studienpopulation ist diese Studie nicht für einen Vergleich geeignet und wird vom pharmazeutischen Unternehmer ausgeschlossen.

Somit war es dem pharmazeutischen Unternehmer nicht möglich, geeignete vergleichende Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorzulegen. Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Avelumab, der Schwere der Erkrankung, den – mit Ausnahme der Regelung in Anlage VI zur Arzneimittel-Richtlinie – fehlenden Therapiealternativen mit einem belegten Nutzen und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Avelumab für erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) eine relevante Therapieoption darstellen.

### **1.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung Arzneimittels Bavencio mit dem Wirkstoff Avelumab. „Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Therapie nach Maßgabe des Arztes (unter Auswahl von Nivolumab und Pembrolizumab)

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, einarmige, offene und multizentrische Phase II-Studie JAVELIN Merkel 200 vor. Es wurden Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom, die bereits mindestens eine Chemotherapie erhalten hatten und Patienten ohne vorherige systemische Chemotherapie, eingeschlossen.

Die vorgelegte Studie JAVELIN Merkel 200 ist aufgrund des Fehlens geeigneter vergleichender Daten nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Auf Basis dieser Datenlage ist eine Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Avelumab kann für erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) eine relevante Therapieoption darstellen.

## **1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die absoluten Überlebensraten und der Anteil der Patienten, die im Krankheitsverlauf Fernmetastasen entwickeln, sind aufgrund mangelnder Aktualität und Übertragbarkeit der Quellen fraglich. Insgesamt ist daher die angegebene Spanne der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

## **1.3 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: 19. Juni 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avelumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Merkelzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Avelumab zur Verfügung gestellt werden:

- Informationsbroschüre für Patienten
- Patientenpass

Das Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Avelumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

## **1.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die

Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avelumab	1 x alle 14 Tage	26	1	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avelumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	26,1	104,4 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsröße	Kosten (Apothekeneinkaufspreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avelumab	1 IFK	980,27 €	1,77 €	55,07 €	923,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Laut der Fachinformation von Avelumab ist vor den ersten 4 Infusionen von Avelumab eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Januar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 27. März 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, in entsprechender Anwendung der § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ein Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. März 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Avelumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 10. August 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. September 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. August 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18.08.2020; 01.09.2020; 15.09.2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Oktober 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Vom 1. Oktober 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2020 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 20. August 2020 (BAnz AT 14.10.2020 B1), wie folgt zu ändern:

### I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Avelumab gemäß Beschluss vom 16. März 2018 (BAnz AT 25.04.2018 B2) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Avelumab gemäß dem Beschluss vom 14. Mai 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

## **Avelumab**

Beschluss vom: 1. Oktober 2020  
In Kraft getreten am: 1. Oktober 2020  
BANz AT 29.10.2020 B6

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. September 2017):**

Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC); Erstlinientherapie:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Avelumab:**

Therapie nach Maßgabe des Arztes

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
<p>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 verwertbare Daten vor.            n.b.: nicht bewertbar</p>		

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

ca. 370 – 720 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: 19. Juni 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avelumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Merkelzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Avelumab zur Verfügung gestellt werden:

- Informationsbroschüre für Patienten
- Patientenpass

Das Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Avelumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC); Erstlinientherapie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avelumab	96.406,09 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020)

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 1. Oktober 2020 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 1. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Avelumab  
(Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status  
(metastasiertes Merkelzellkarzinom))**

Vom 1. Oktober 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2020 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 20. August 2020 (BANz AT 14.10.2020 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Avelumab gemäß Beschluss vom 16. März 2018 (BANz AT 25.04.2018 B2) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Avelumab gemäß dem Beschluss vom 14. Mai 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Avelumab**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. September 2017):

Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie  
Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC); Erstlinientherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Avelumab:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

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 verwertbare Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar



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

ca. 370 bis ca. 720 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: 19. Juni 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avelumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Merkelzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Avelumab zur Verfügung gestellt werden:

- Informationsbroschüre für Patienten
- Patientenpass

Das Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Avelumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC); Erstlinientherapie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avelumab	96 406,09 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020)

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 am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Oktober 2020 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 1. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. März 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Avelumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am TT.Monat JJJJ übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung (ggf.: sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Metastase



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Metastasiertes Merkelzellkarzinom)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Avelumab
- **Handelsname:** Bavencio®
- **Therapeutisches Gebiet:** Merkelzellkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Merck Serono GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang Oktober 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status

### Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-04-01-D-534)

### Modul 1

(PDF 690.84 kB)

### Modul 2

(PDF 568.25 kB)

### Modul 3

(PDF 819.15 kB)

### Modul 4

(PDF 6.78 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2.91 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Metastase Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Avelumab (Bavencio®))

Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC); Erstlinientherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Avelumab als Monotherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Stand der Information: Januar 2020

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2020 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 232.70 kB)

### Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2020
  - Mündliche Anhörung: 10.08.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.08.2020 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**  
(Word 155,50 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Avelumab - 2020-04-01-D-534*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.08.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.08.2020 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Oktober 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.10.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/540/>

01.07.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Metastase  
Verfahren vom 01.12.2019 (Verfahren abgeschlossen))

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.08.2020 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Avelumab

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Merck Serono GmbH	22.07.2020
Pfizer Pharma GmbH	22.07.2020
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	20.07.2020
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.07.2020
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.07.2020
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	22.07.2020

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Merck Serono GmbH						
Osowski, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Mundel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schlichting, Hr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Flügel, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH						
Schmitter, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Trescher, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Greßmann, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Henk, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)						
Hauschild, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	22. Juli 2020
Stellungnahme zu	Avelumab (Bavencio®)
Stellungnahme von	Merck Serono GmbH  <u>Hinweis:</u> Der Wirkstoff Avelumab wird in einer Zusammenarbeit der pharmazeutischen Unternehmen Merck und Pfizer entwickelt. Die Pfizer Pharma GmbH gibt eine inhaltsgleiche Stellungnahme ab.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden nimmt die Merck Serono GmbH Stellung zur Nutzenbewertung von Avelumab (Bavencio®) im Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom und weist auf die Bedeutung von Avelumab im deutschen Versorgungskontext hin. Der Merck Serono GmbH ist es dabei wichtig, folgende Punkte besonders hervorzuheben:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Das Merkelzellkarzinom ist eine äußerst seltene und aggressive Erkrankung (Orphan Disease) mit schlechter Prognose und hohem therapeutischen Bedarf, der nur durch Avelumab – als einzige bis heute zugelassene Therapieoption in Deutschland – gedeckt werden kann.</li><li>2) Die Zulassung von Avelumab in Deutschland ist ein Meilenstein für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom.<ol style="list-style-type: none"><li>a) Avelumab führt bei einem erheblichen Teil der Patienten zu einem Langzeitüberleben.</li><li>b) Avelumab zeichnet sich durch ein schnelles Tumoransprechen und eine lange Dauer des Ansprechens aus.</li><li>c) Avelumab erhält die Lebensqualität der Patienten.</li><li>d) Avelumab weist ein gut handhabbares Sicherheitsprofil auf.</li></ol></li><li>3) Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist die größte prospektive interventionelle Studie zum metastasierten Merkelzellkarzinom und stellt damit die beste verfügbare Evidenz dar.</li></ol>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>a) Die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegen Pembrolizumab ist mit den verfügbaren Daten aus der Studie KEYNOTE-017 inadäquat.</p> <p>b) Die Ableitung des Zusatznutzens muss auf Basis der besten verfügbaren Evidenz und vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung erfolgen.</p> <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Avelumab (Bavencio®) ist in Deutschland seit dem 18. September 2017 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit der seltenen Erkrankung metastasiertes Merkelzellkarzinom zugelassen. Zusätzlich ist Avelumab (Bavencio®) seit dem 24. Oktober 2019 in Kombination mit Axitinib als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen [1]. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom.</p> <p>Im Jahr 2015 hat das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA; European Medicines Agency) Avelumab in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 141/2000 des Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) vom 16. Dezember 1999 zugewiesen und bestätigt [2-4].</p> <p>Der Zusatznutzen von Avelumab wurde für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erstmalig nach Markteinführung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. Sozialgesetzbuch (SGB) V als Orphan Drug bewertet [5]. In seiner Beschlussfassung vom 16. März 2018 wurde Avelumab bereits nach 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO), unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des hohen therapeutischen und medizinischen Bedarfs bei der Erkrankung für Patienten im metastasierten Setting, ein Zusatznutzen bescheinigt, der vom Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft wurde [6, 7].</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung von Avelumab in der Indikation Nierenzellkarzinom wurde der Orphan Drug Status vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Europäischen Kommission zurückgegeben und Avelumab (Bavencio®) somit aus der Liste der Orphan Drugs gelöscht [8]. Aufgrund der Aufhebung des Orphan Drug Status wurde vom G-BA eine erneute Nutzenbewertung veranlasst. Dennoch stellt das Merkelzellkarzinom nach wie vor aufgrund der geringen Patientenzahlen eine seltene Erkrankung dar [9].</p> <p>Die Basis der aktuellen Bewertung bilden die Ergebnisse der einarmigen, zweiteiligen Phase-II-Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 mit insgesamt 204 Patienten. Der G-BA bestimmte als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine Therapie nach Maßgabe des Arztes, mit Pembrolizumab als eine sachgerechte Umsetzung [10]. Die deutsche S2k-Leitlinie und die amerikanische National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie empfehlen die Therapie mit einem PD-1 (Programmierter Zelltod-Rezeptor 1; Programmed Cell Death 1 Protein)/PD-L1 (Programmierter Zelltod-Ligand 1; Programmed Cell Death Ligand 1)-Inhibitor [11, 12]. Nur für den PD-L1-Inhibitor Avelumab besteht eine Zulassung in Deutschland. Nach Avelumab liegt die beste Evidenz im Anwendungsgebiet für Pembrolizumab vor. Dieser PD-1-</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Inhibitor wurde bis zur Zulassung von Avelumab auf dem deutschen Markt off-label verordnet und war bis dahin in Deutschland die Off-Label-Standardtherapie. Über die anderen Vertreter der PD-1/PD-L1-Inhibitoren kann aufgrund der eingeschränkten Evidenzlage keine Aussage über deren Verwendung im Versorgungsalltag getroffen werden. Aus diesen Gründen ist Pembrolizumab die sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes.</p> <p><b>1. Das Merkelzellkarzinom ist eine äußerst seltene und aggressive Erkrankung (Orphan Disease) mit schlechter Prognose und hohem therapeutischen Bedarf, der nur durch Avelumab – als einzige bis heute zugelassene Therapieoption in Deutschland – gedeckt werden kann.</b></p> <p>Das Merkelzellkarzinom ist ein sehr seltener, bösartiger Hauttumor mit einem äußerst schnellen und aggressiven Wachstum [13]. In Deutschland beträgt die rohe Inzidenz des Merkelzellkarzinoms 0,80 Fälle pro 100.000 Einwohner [14, 15]. Die geschätzte Anzahl der Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegt in Deutschland im Jahr 2020 bei 373-716 GKV-Patienten [16]. Es handelt sich also nach wie vor um eine äußerst seltene Erkrankung [9].</p> <p>Infolge der hohen Aggressivität der Tumorzellen ist das Merkelzellkarzinom eine lebensbedrohliche Tumorerkrankung mit sehr schlechter Prognose im metastasierten Stadium und weist eine hohe Rate an Rezidiven auf [13]. Die Letalität ist doppelt so hoch wie beim bösartigen Melanom [17].</p> <p>Derzeit gibt es keine kurative Behandlungsmöglichkeit für das metastasierte Merkelzellkarzinom und vor der Zulassung von Avelumab</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gab es in Deutschland auch kein dafür zugelassenes Arzneimittel [17, 18].</p> <p>Aufgrund der Datenlage zu Avelumab aus dem größten klinischen Studienprogramm fand ein Umdenken in der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms statt und Avelumab wurde zum Behandlungsstandard in der deutschen Versorgungsrealität. Die Zulassung von Avelumab bedeutet, neben einem hohem und vor allem dauerhaften Ansprechen sowie einem tolerierbarem und gut handhabbarem Nebenwirkungsprofil, für einen erheblichen Teil der Patienten die Chance auf ein Langzeitüberleben.</p> <p>Zusammenfassend ist Avelumab das einzige bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms und hat sich aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und des gut handhabbaren Nebenwirkungsprofils in der Versorgungsrealität als der Behandlungsstandard dieser seltenen und aggressiven Erkrankung etabliert.</p> <p><b>2. Die Zulassung von Avelumab in Deutschland ist ein Meilenstein für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom.</b></p> <p>Der Nutzenbewertung liegen für Patienten ohne Vorbehandlung (Studienteil B) Ergebnisse des 15-Monate-Follow-up der primären Analyse (mittlere Beobachtungsdauer: 22,9 Monate) und für Patienten mit Vorbehandlung (Studienteil A) Ergebnisse des 36-Monate-Follow-up (mittlere Beobachtungsdauer: 41,4 Monate) aus der Studie JAVELIN Merkel 200 zugrunde. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Studienteil A werden zudem durch eine explorative Auswertung des Gesamtüberlebens zum 44-Monate-Follow-up gestützt.</p>	<p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Avelumab, der Schwere der Erkrankung, den – mit Ausnahme der Regelung in Anlage VI zur Arzneimittel-Richtlinie – fehlenden Therapiealternativen mit einem belegten Nutzen und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Avelumab für erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>a) Avelumab führt bei einem erheblichen Teil der Patienten zu einem Langzeitüberleben.</i></p> <p>Für einen erheblichen Teil der Patienten bedeutet die Therapie mit Avelumab eine bedeutende Verlängerung des Überlebens bei einer ansonsten außerordentlich schnell fortschreitenden und in ihrem Verlauf tödlichen Erkrankung. Die Kaplan-Meier-Kurven für das in der Studie JAVELIN Merkel 200 beobachtete Gesamtüberleben weisen nach 16 bzw. 18 Monaten eine Plateaubildung auf und deuten somit auf ein Langzeitüberleben hin. 2,5 Jahre nach Beginn der Behandlung mit Avelumab waren knapp 50% der Patienten ohne Vorbehandlung am Leben; bei den Patienten mit Vorbehandlung lebten nach 3,5 Jahren noch mehr als 30%.</p> <p>Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom erhalten mit Avelumab in Deutschland eine zugelassene, effektive Therapieoption, mit der ein Langzeitüberleben erreicht werden kann. Dies ist ganz besonders eindrucksvoll, wenn dem Daten aus der Historie vor Zulassung von Avelumab gegenübergestellt werden [19, 20].</p> <p><i>b) Avelumab zeichnet sich durch ein schnelles Tumoransprechen und eine lange Dauer des Ansprechens aus.</i></p> <p>Bei Patienten ohne Vorbehandlung zeigte sich eine Objektive Ansprechrare von 39,7% (95%-Konfidenzintervall [KI]: [30,7; 49,2]). Besonders die Dauer des Ansprechens ist dabei bemerkenswert. Diese lag im Median bei 18,2 Monaten. Bei Patienten mit Vorbehandlung lag die Objektive Ansprechrare bei 33,0% (95%-KI: [23,3; 43,8]) und die mediane Dauer des Ansprechens bei 40,5 Monaten. Hinzu kommt, dass die Chance, länger als sechs Monate auf eine Therapie mit Avelumab anzusprechen in beiden Populationen bei rund 30% liegt. Patienten, die</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ein Ansprechen zeigten, sprachen sehr schnell auf die Therapie mit Avelumab an (Median: 6 Wochen). Des Weiteren führt ein schnelles und langanhaltendes Tumoransprechen zu einer sichtbaren Schrumpfung des Tumors und ist damit für den Patienten ein direkt wahrnehmbarer Effekt und somit patientenrelevant.</p> <p><i>c) Avelumab erhält die Lebensqualität der Patienten.</i></p> <p>In der Studie JAVELIN Merkel 200 wurden erstmalig Daten zur Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim metastasierten Merkelzellkarzinom anhand patientenberichteter Endpunkte erhoben. Die Auswertung der Visuellen Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen (EQ-5D) Fragebogens und des Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M) Fragebogens liefern aussagekräftige Ergebnisse. Avelumab erzielt seine Wirkung bei einer weitgehenden Erhaltung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ohne eine verschlechterte Symptomatik. Somit wirken sich die unter einer Therapie mit Avelumab dokumentierten Nebenwirkungen nicht spürbar auf die Lebensqualität aus. Dieser positive Effekt ist besonders im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung und das hohe Alter der Patienten sehr bedeutsam und als patientenrelevant zu werten.</p> <p><i>d) Avelumab weist ein gut handhabbares Sicherheitsprofil auf.</i></p> <p>Seit der Zulassung von Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom (18. September 2017) und der Einreichung des ersten Nutzendossiers wurden auch in der Langzeitbeobachtung der Studie JAVELIN Merkel 200 keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Das akzeptable Sicherheitsprofil von Avelumab wird durch die Daten der Phase-I-Basket-Studie JAVELIN SOLID Tumor mit über 1.750 Patienten</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit soliden Tumoren, die mit Avelumab behandelt wurden, bestätigt [21]. Das Nebenwirkungsprofil von Avelumab ist vergleichbar mit dem anderer Checkpoint-Inhibitoren in anderen Tumorentitäten und für Onkologen gut handhabbar [22]. Die gute Verträglichkeit von Avelumab wird auch von Vertretern der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) bestätigt [23].</p> <p>Im Hinblick auf den hohen therapeutischen Bedarf und die Schwere der Erkrankung ist die Zulassung von Avelumab in Deutschland aufgrund der hohen Wirksamkeit, insbesondere der Chance auf ein Langzeitüberleben und einem schnellen und langanhaltendem Tumoransprechen, sowie der Erhaltung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der guten Verträglichkeit ein Meilenstein für die Behandlung der Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) erteilte Avelumab sogar eine Breakthrough Designation und führte einen Priority Review durch [24]. Auch die EMA erkannte den hohen therapeutischen Bedarf an, aufgrund dessen die Europäische Kommission Avelumab am 18. September 2017 ein Conditional Approval gewährte [25, 26]. Die Bedeutung von Avelumab in der Versorgungsrealität bestätigte auch die DGHO bereits in ihrer Stellungnahme zur frühen Nutzenbewertung von Avelumab im Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom im Jahr 2018. Vertreter der DGHO sehen Avelumab „aufgrund der hohen Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit [...] als Arzneimittel der ersten Wahl“ bei der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms [23].</p> <p><b>3. Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist die größte prospektive interventionelle Studie zum metastasierten</b></p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Avelumab legt der pharmazeutische Unternehmer die Zulassungsstudie JAVELIN Merkel</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Merkelzellkarzinom und stellt damit die beste verfügbare Evidenz dar.</b></p> <p>Mit dem Einschluss von weltweit insgesamt 204 Patienten (88 vorbehandelte Patienten in Studienteil A und 116 nicht-vorbehandelte Patienten in Studienteil B) handelt es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 um die bisher größte prospektive, interventionelle, internationale Studie in der Indikation des metastasierten Merkelzellkarzinoms. Die im Anwendungsgebiet durchgeführte Studie mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab schloss insgesamt 50 Patienten ein [29].</p> <p>In enger Absprache mit der EMA und der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA wurden sowohl das Design der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 als auch die Endpunkte festgelegt und folgen damit den Guidelines von EMA und FDA zur Entwicklung onkologischer Wirkstoffe [27, 28]. Neben den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten wurden erstmalig patientenberichtete Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik anhand der Fragebögen FACT-M und EQ-5D erhoben. Avelumab weist damit die beste Evidenzlage in dieser Indikation auf.</p> <p>Zusammenfassend stellen die Ergebnisse der Studie JAVELIN Merkel 200 die derzeit bestverfügbare Evidenz in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom dar.</p>	<p>200 vor. Bei der Studie JAVELIN Merkel 200 handelt es sich um eine noch laufende, einarmige, offene und multizentrische Phase II-Studie.</p> <p>Die vorliegende Studie enthält zwei Studienteile, die sich in den Eigenschaften der eingeschlossenen Patienten unterscheiden. In Studienteil A wurden 88 Patienten eingeschlossen, die bereits mindestens eine Chemotherapie zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms erhalten hatten. In Studienteil B wurden 116 Patienten ohne vorherige systemische Chemotherapie für die metastasierte Erkrankung eingeschlossen.</p> <p>Die Studie wurde im Juli 2014 begonnen und wurde in Australien, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Spanien und den USA durchgeführt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für Studienteil A den Datenschnitt vom 02.05.2019 (15-Monats-Follow-up) und für Studienteil B den Datenschnitt vom 14.09.2018 (36-Monats-Follow-up) vor. Im Studienteil A war der primärer Endpunkt das beste Gesamtansprechen und im Studienteil B die dauerhafte (über <math>\geq 6</math> Monate anhaltende) Ansprechrate.</p> <p>Die vorgelegte einarmige Studie JAVELIN Merkel 200 eignet sich grundsätzlich nur für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie KEYNOTE-017. Aufgrund fehlender Informationen zur Studienpopulation ist diese Studie nicht für einen Vergleich geeignet und wird vom pharmazeutischen Unternehmer ausgeschlossen.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>a) <i>Die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegen Pembrolizumab ist mit den verfügbaren Daten aus der Studie KEYNOTE-017 inadäquat.</i></p> <p>Im Rahmen der Dossiererstellung wurde eine Suche nach Studien mit Pembrolizumab als sachgerechter Umsetzung der zVT vorgenommen, um einen indirekten Vergleich durchzuführen.</p> <p>Für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung wurden zunächst zwei Publikationen von Nghiem et al. zur Studie KEYNOTE-017 aus den Jahren 2016 und 2019 identifiziert [29, 30]. In den Publikationen werden Ergebnisse der Studie KEYNOTE-017 zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen sowie Unerwünschte Ereignisse berichtet; patientenberichtete Endpunkte wurden in der Studie nicht erhoben. Den Publikationen können des Weiteren keine ausreichenden Informationen zur Studienpopulation entnommen werden, sodass eine Evaluierung der Vergleichbarkeit der Populationen nicht möglich und demnach ein indirekter Vergleich nicht adäquat ist.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in seiner Nutzenbewertung dieser Einschätzung zugestimmt und das Vorgehen der Merck Serono GmbH als angemessen eingestuft.</p> <p>b) <i>Die Ableitung des Zusatznutzens muss auf Basis der besten verfügbaren Evidenz und vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung erfolgen.</i></p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten, kontrollierten Studien für Avelumab oder andere PD-1/PD-L1-Inhibitoren vor. Ein indirekter Vergleich ist als inadäquat einzuschätzen. Die Ableitung des Zusatznutzens kann somit nur vor dem Hintergrund des</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hohen therapeutischen Bedarfs und dem Schweregrad der Erkrankung erfolgen. Dafür liefert die Studie JAVELIN Merkel 200 die beste verfügbare Evidenz.</p> <p>Auch die EMA bewertete diese Evidenz als ausreichend und bestätigte das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Avelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation bei einer nach wie vor sehr seltenen Erkrankung (Orphan Disease) und einer Studie, welche die bisher beste klinische Evidenz liefert, sowie den erstmals erhobenen Daten zur Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Aus methodischen Gründen ist der Zusatznutzen als nicht quantifizierbar einzustufen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäischen Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen
EU	Europäische Union
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
FDA	Food and Drug Administration (Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PD-1	Programmierter Zelltod-Rezeptor 1 (Programmed Cell Death 1 Protein)
PD-L1	Programmierter Zelltod-Ligand 1 (Programmed Cell Death Ligand 1)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Literaturverzeichnis

1. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio®. Stand: September 2019.
2. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009.
3. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human monoclonal IgG1 antibody against programmed death ligand-1 for the treatment of Merkel cell carcinoma (EMA/COMP/778956/2015). 2016.
4. European Medicines Agency. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Bavencio (avelumab) for the treatment of Merkel cell carcinoma. EMA/569222/2017. 12 October 2017.
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 311 der Verordnung vom 19. Juni 2020 (BGBl. I S. 1328) geändert worden ist. 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Avelumab. 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert am 18. Januar 2020. 2020.
8. Europäische Kommission. Community Register of not active orphan medicinal products - Product information. 2020. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1590.htm>. [Zugriff am: 15.07.2020]
9. orpha.net - Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs. Karzinom, kutanes neuroendokrines. ORPHA:79140. 2007. Verfügbar unter: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=79140&lng=DE](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=79140&lng=DE). [Zugriff am: 02.07.2020]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-270 Avelumab zur Behandlung des metastasierten Merkelzell-Karzinoms (MCC). 2020.
11. Becker JC, Eigentler T, Frerich B, Gambichler T, Grabbe S, Höller U, et al. S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2018.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma - Version 1.2020. October 2019.
13. Becker JC. Merkel cell carcinoma. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 7:vii81-5.
14. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Häufigkeit von Merkelzellkarzinomen der Haut in Deutschland, nach Altersbereichen und Geschlecht. 2019.
15. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. 2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft>

[Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html](#). [Zugriff am: 15.07.2020]

16. Merck Serono GmbH, Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4. Avelumab (Bavencio®) Metastasiertes Merkelzellkarzinom. 2020.
17. Schadendorf D, Lebbe C, Zur Hausen A, Avril MF, Hariharan S, Bharmal M, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. Eur J Cancer. 2017;71:53-69.
18. Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. J Skin Cancer. 2013;2013:327150.
19. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, Eigentler TK, Kiecker F, Pfohler C, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. Oncotarget. 2017;8(45):79731-41.
20. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. Future Oncol. 2017;13(19):1699-710.
21. Kelly K, Infante JR, Taylor MH, Patel MR, Wong DJ, Iannotti N, et al. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: A pooled analysis of data from the phase 1 JAVELIN solid tumor and phase 2 JAVELIN Merkel 200 clinical trials. Cancer. 2018;124(9):2010-7.
22. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer. 2017;5(1):95.
23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V Avelumab, veröffentlicht am 2. Januar 2018, Vorgangsnummer 2017-10-1-D-308, IQWiG Bericht Nr. 570. 2018.
24. Food and Drug Administration. Avelumab (BAVENCIO). 2017. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/avelumab-bavencio>. [Zugriff am: 03.07.2020]
25. European Medicines Agency. Bavencio (avelumab) - An overview of Bavencio and why it is authorised in the EU. 2019.
26. European Medicines Agency. Assessment Report. Bavencio. Procedure No.: EMEA/H/C/004338/0000. 2017.
27. Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Food and Drug Administration (FDA). 2018:1-19.
28. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5 2017
29. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, Sharfman WH, Kudchadkar RR, Brohl AS, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. J Clin Oncol. 2019;37(9):693-702.
30. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2016;374(26):2542-52.

## 5.2 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	22. Juli 2020
Stellungnahme zu	Avelumab (Bavencio®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH  <u>Hinweis:</u> Der Wirkstoff Avelumab wird in einer Zusammenarbeit der pharmazeutischen Unternehmen Merck und Pfizer entwickelt. Die Merck Serono GmbH gibt eine inhaltsgleiche Stellungnahme ab.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden nimmt die Pfizer Pharma GmbH Stellung zur Nutzenbewertung von Avelumab (Bavencio®) im Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom und weist auf die Bedeutung von Avelumab im deutschen Versorgungskontext hin. Der Pfizer Pharma GmbH ist es dabei wichtig, folgende Punkte besonders hervorzuheben:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Das Merkelzellkarzinom ist eine äußerst seltene und aggressive Erkrankung (Orphan Disease) mit schlechter Prognose und hohem therapeutischen Bedarf, der nur durch Avelumab – als einzige bis heute zugelassene Therapieoption in Deutschland – gedeckt werden kann.</li><li>2) Die Zulassung von Avelumab in Deutschland ist ein Meilenstein für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom.<ol style="list-style-type: none"><li>a) Avelumab führt bei einem erheblichen Teil der Patienten zu einem Langzeitüberleben.</li><li>b) Avelumab zeichnet sich durch ein schnelles Tumoransprechen und eine lange Dauer des Ansprechens aus.</li><li>c) Avelumab erhält die Lebensqualität der Patienten.</li><li>d) Avelumab weist ein gut handhabbares Sicherheitsprofil auf.</li></ol></li><li>3) Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist die größte prospektive interventionelle Studie zum metastasierten Merkelzellkarzinom und stellt damit die beste verfügbare Evidenz dar.</li></ol>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>a) Die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegen Pembrolizumab ist mit den verfügbaren Daten aus der Studie KEYNOTE-017 inadäquat.</p> <p>b) Die Ableitung des Zusatznutzens muss auf Basis der besten verfügbaren Evidenz und vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung erfolgen.</p> <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Avelumab (Bavencio®) ist in Deutschland seit dem 18. September 2017 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit der seltenen Erkrankung metastasiertes Merkelzellkarzinom zugelassen. Zusätzlich ist Avelumab (Bavencio®) seit dem 24. Oktober 2019 in Kombination mit Axitinib als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen [1]. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom.</p> <p>Im Jahr 2015 hat das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA; European Medicines Agency) Avelumab in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 141/2000 des Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) vom 16. Dezember 1999 zugewiesen und bestätigt [2-4].</p> <p>Der Zusatznutzen von Avelumab wurde für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erstmalig nach Markteinführung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. Sozialgesetzbuch (SGB) V als Orphan Drug bewertet [5]. In seiner Beschlussfassung vom 16. März 2018 wurde Avelumab bereits nach 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO), unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des hohen therapeutischen und medizinischen Bedarfs bei der Erkrankung für Patienten im metastasierten Setting, ein Zusatznutzen bescheinigt, der vom Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft wurde [6, 7].</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung von Avelumab in der Indikation Nierenzellkarzinom wurde der Orphan Drug Status vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Europäischen Kommission zurückgegeben und Avelumab (Bavencio®) somit aus der Liste der Orphan Drugs gelöscht [8]. Aufgrund der Aufhebung des Orphan Drug Status wurde vom G-BA eine erneute Nutzenbewertung veranlasst. Dennoch stellt das Merkelzellkarzinom nach wie vor aufgrund der geringen Patientenzahlen eine seltene Erkrankung dar [9].</p> <p>Die Basis der aktuellen Bewertung bilden die Ergebnisse der einarmigen, zweiteiligen Phase-II-Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 mit insgesamt 204 Patienten. Der G-BA bestimmte als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine Therapie nach Maßgabe des Arztes, mit Pembrolizumab als eine sachgerechte Umsetzung [10]. Die deutsche S2k-Leitlinie und die amerikanische National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie empfehlen die Therapie mit einem PD-1 (Programmierter Zelltod-Rezeptor 1; Programmed Cell Death 1 Protein)/PD-L1 (Programmierter Zelltod-Ligand 1; Programmed Cell Death Ligand 1)-Inhibitor [11, 12]. Nur für den PD-L1-Inhibitor Avelumab besteht eine Zulassung in Deutschland. Nach Avelumab liegt die beste Evidenz im Anwendungsgebiet für Pembrolizumab vor. Dieser PD-1-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Inhibitor wurde bis zur Zulassung von Avelumab auf dem deutschen Markt off-label verordnet und war bis dahin in Deutschland die Off-Label-Standardtherapie. Über die anderen Vertreter der PD-1/PD-L1-Inhibitoren kann aufgrund der eingeschränkten Evidenzlage keine Aussage über deren Verwendung im Versorgungsalltag getroffen werden. Aus diesen Gründen ist Pembrolizumab die sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes.</p> <p><b>4. Das Merkelzellkarzinom ist eine äußerst seltene und aggressive Erkrankung (Orphan Disease) mit schlechter Prognose und hohem therapeutischen Bedarf, der nur durch Avelumab – als einzige bis heute zugelassene Therapieoption in Deutschland – gedeckt werden kann.</b></p> <p>Das Merkelzellkarzinom ist ein sehr seltener, bösartiger Hauttumor mit einem äußerst schnellen und aggressiven Wachstum [13]. In Deutschland beträgt die rohe Inzidenz des Merkelzellkarzinoms 0,80 Fälle pro 100.000 Einwohner [14, 15]. Die geschätzte Anzahl der Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegt in Deutschland im Jahr 2020 bei 373-716 GKV-Patienten [16]. Es handelt sich also nach wie vor um eine äußerst seltene Erkrankung [9].</p> <p>Infolge der hohen Aggressivität der Tumorzellen ist das Merkelzellkarzinom eine lebensbedrohliche Tumorerkrankung mit sehr schlechter Prognose im metastasierten Stadium und weist eine hohe Rate an Rezidiven auf [13]. Die Letalität ist doppelt so hoch wie beim bösartigen Melanom [17].</p> <p>Derzeit gibt es keine kurative Behandlungsmöglichkeit für das metastasierte Merkelzellkarzinom und vor der Zulassung von Avelumab</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gab es in Deutschland auch kein dafür zugelassenes Arzneimittel [17, 18].</p> <p>Aufgrund der Datenlage zu Avelumab aus dem größten klinischen Studienprogramm fand ein Umdenken in der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms statt und Avelumab wurde zum Behandlungsstandard in der deutschen Versorgungsrealität. Die Zulassung von Avelumab bedeutet, neben einem hohem und vor allem dauerhaften Ansprechen sowie einem tolerierbarem und gut handhabbarem Nebenwirkungsprofil, für einen erheblichen Teil der Patienten die Chance auf ein Langzeitüberleben.</p> <p>Zusammenfassend ist Avelumab das einzige bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms und hat sich aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und des gut handhabbaren Nebenwirkungsprofils in der Versorgungsrealität als der Behandlungsstandard dieser seltenen und aggressiven Erkrankung etabliert.</p> <p><b>5. Die Zulassung von Avelumab in Deutschland ist ein Meilenstein für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom.</b></p> <p>Der Nutzenbewertung liegen für Patienten ohne Vorbehandlung (Studienteil B) Ergebnisse des 15-Monate-Follow-up der primären Analyse (mittlere Beobachtungsdauer: 22,9 Monate) und für Patienten mit Vorbehandlung (Studienteil A) Ergebnisse des 36-Monate-Follow-up (mittlere Beobachtungsdauer: 41,4 Monate) aus der Studie JAVELIN Merkel 200 zugrunde. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Studienteil A werden zudem durch eine explorative Auswertung des Gesamtüberlebens zum 44-Monate-Follow-up gestützt.</p>	<p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Avelumab, der Schwere der Erkrankung, den – mit Ausnahme der Regelung in Anlage VI zur Arzneimittel-Richtlinie – fehlenden Therapiealternativen mit einem belegten Nutzen und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Avelumab für erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>e) Avelumab führt bei einem erheblichen Teil der Patienten zu einem Langzeitüberleben.</i></p> <p>Für einen erheblichen Teil der Patienten bedeutet die Therapie mit Avelumab eine bedeutende Verlängerung des Überlebens bei einer ansonsten außerordentlich schnell fortschreitenden und in ihrem Verlauf tödlichen Erkrankung. Die Kaplan-Meier-Kurven für das in der Studie JAVELIN Merkel 200 beobachtete Gesamtüberleben weisen nach 16 bzw. 18 Monaten eine Plateaubildung auf und deuten somit auf ein Langzeitüberleben hin. 2,5 Jahre nach Beginn der Behandlung mit Avelumab waren knapp 50% der Patienten ohne Vorbehandlung am Leben; bei den Patienten mit Vorbehandlung lebten nach 3,5 Jahren noch mehr als 30%.</p> <p>Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom erhalten mit Avelumab in Deutschland eine zugelassene, effektive Therapieoption, mit der ein Langzeitüberleben erreicht werden kann. Dies ist ganz besonders eindrucksvoll, wenn dem Daten aus der Historie vor Zulassung von Avelumab gegenübergestellt werden [19, 20].</p> <p><i>f) Avelumab zeichnet sich durch ein schnelles Tumorsprechen und eine lange Dauer des Ansprechens aus.</i></p> <p>Bei Patienten ohne Vorbehandlung zeigte sich eine Objektive Ansprechrate von 39,7% (95%-Konfidenzintervall [KI]: [30,7; 49,2]). Besonders die Dauer des Ansprechens ist dabei bemerkenswert. Diese lag im Median bei 18,2 Monaten. Bei Patienten mit Vorbehandlung lag die Objektive Ansprechrate bei 33,0% (95%-KI: [23,3; 43,8]) und die mediane Dauer des Ansprechens bei 40,5 Monaten. Hinzu kommt, dass die Chance, länger als sechs Monate auf eine Therapie mit Avelumab anzusprechen in beiden Populationen bei rund 30% liegt. Patienten, die</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ein Ansprechen zeigten, sprachen sehr schnell auf die Therapie mit Avelumab an (Median: 6 Wochen). Des Weiteren führt ein schnelles und langanhaltendes Tumoransprechen zu einer sichtbaren Schrumpfung des Tumors und ist damit für den Patienten ein direkt wahrnehmbarer Effekt und somit patientenrelevant.</p> <p><i>g) Avelumab erhält die Lebensqualität der Patienten.</i></p> <p>In der Studie JAVELIN Merkel 200 wurden erstmalig Daten zur Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim metastasierten Merkelzellkarzinom anhand patientenberichteter Endpunkte erhoben. Die Auswertung der Visuellen Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen (EQ-5D) Fragebogens und des Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M) Fragebogens liefern aussagekräftige Ergebnisse. Avelumab erzielt seine Wirkung bei einer weitgehenden Erhaltung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ohne eine verschlechterte Symptomatik. Somit wirken sich die unter einer Therapie mit Avelumab dokumentierten Nebenwirkungen nicht spürbar auf die Lebensqualität aus. Dieser positive Effekt ist besonders im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung und das hohe Alter der Patienten sehr bedeutsam und als patientenrelevant zu werten.</p> <p><i>h) Avelumab weist ein gut handhabbares Sicherheitsprofil auf.</i></p> <p>Seit der Zulassung von Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom (18. September 2017) und der Einreichung des ersten Nutzendossiers wurden auch in der Langzeitbeobachtung der Studie JAVELIN Merkel 200 keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Das akzeptable Sicherheitsprofil von Avelumab wird durch die Daten der Phase-I-Basket-Studie JAVELIN SOLID Tumor mit über 1.750 Patienten</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit soliden Tumoren, die mit Avelumab behandelt wurden, bestätigt [21]. Das Nebenwirkungsprofil von Avelumab ist vergleichbar mit dem anderer Checkpoint-Inhibitoren in anderen Tumorentitäten und für Onkologen gut handhabbar [22]. Die gute Verträglichkeit von Avelumab wird auch von Vertretern der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) bestätigt [23].</p> <p>Im Hinblick auf den hohen therapeutischen Bedarf und die Schwere der Erkrankung ist die Zulassung von Avelumab in Deutschland aufgrund der hohen Wirksamkeit, insbesondere der Chance auf ein Langzeitüberleben und einem schnellen und langanhaltendem Tumoransprechen, sowie der Erhaltung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der guten Verträglichkeit ein Meilenstein für die Behandlung der Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) erteilte Avelumab sogar eine Breakthrough Designation und führte einen Priority Review durch [24]. Auch die EMA erkannte den hohen therapeutischen Bedarf an, aufgrund dessen die Europäische Kommission Avelumab am 18. September 2017 ein Conditional Approval gewährte [25, 26]. Die Bedeutung von Avelumab in der Versorgungsrealität bestätigte auch die DGHO bereits in ihrer Stellungnahme zur frühen Nutzenbewertung von Avelumab im Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom im Jahr 2018. Vertreter der DGHO sehen Avelumab „aufgrund der hohen Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit [...] als Arzneimittel der ersten Wahl“ bei der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms [23].</p> <p><b>6. Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist die größte prospektive interventionelle Studie zum metastasierten</b></p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Avelumab legt der pharmazeutische Unternehmer die Zulassungsstudie JAVELIN Merkel</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Merkelzellkarzinom und stellt damit die beste verfügbare Evidenz dar.</b></p> <p>Mit dem Einschluss von weltweit insgesamt 204 Patienten (88 vorbehandelte Patienten in Studienteil A und 116 nicht-vorbehandelte Patienten in Studienteil B) handelt es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 um die bisher größte prospektive, interventionelle, internationale Studie in der Indikation des metastasierten Merkelzellkarzinoms. Die im Anwendungsgebiet durchgeführte Studie mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab schloss insgesamt 50 Patienten ein [29]. In enger Absprache mit der EMA und der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA wurden sowohl das Design der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 als auch die Endpunkte festgelegt und folgen damit den Guidelines von EMA und FDA zur Entwicklung onkologischer Wirkstoffe [27, 28]. Neben den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten wurden erstmalig patientenberichtete Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik anhand der Fragebögen FACT-M und EQ-5D erhoben. Avelumab weist damit die beste Evidenzlage in dieser Indikation auf.</p> <p>Zusammenfassend stellen die Ergebnisse der Studie JAVELIN Merkel 200 die derzeit bestverfügbare Evidenz in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom dar.</p>	<p>200 vor. Bei der Studie JAVELIN Merkel 200 handelt es sich um eine noch laufende, einarmige, offene und multizentrische Phase II-Studie.</p> <p>Die vorliegende Studie enthält zwei Studienteile, die sich in den Eigenschaften der eingeschlossenen Patienten unterscheiden. In Studienteil A wurden 88 Patienten eingeschlossen, die bereits mindestens eine Chemotherapie zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms erhalten hatten. In Studienteil B wurden 116 Patienten ohne vorherige systemische Chemotherapie für die metastasierte Erkrankung eingeschlossen.</p> <p>Die Studie wurde im Juli 2014 begonnen und wurde in Australien, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Spanien und den USA durchgeführt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für Studienteil A den Datenschnitt vom 02.05.2019 (15-Monats-Follow-up) und für Studienteil B den Datenschnitt vom 14.09.2018 (36-Monats-Follow-up) vor. Im Studienteil A war der primärer Endpunkt das beste Gesamtansprechen und im Studienteil B die dauerhafte (über <math>\geq 6</math> Monate anhaltende) Ansprechrate.</p> <p>Die vorgelegte einarmige Studie JAVELIN Merkel 200 eignet sich grundsätzlich nur für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie KEYNOTE-017. Aufgrund fehlender Informationen zur Studienpopulation ist diese Studie nicht für einen Vergleich geeignet und wird vom pharmazeutischen Unternehmer ausgeschlossen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>c) Die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegen Pembrolizumab ist mit den verfügbaren Daten aus der Studie KEYNOTE-017 inadäquat.</i></p> <p>Im Rahmen der Dossiererstellung wurde eine Suche nach Studien mit Pembrolizumab als sachgerechter Umsetzung der zVT vorgenommen, um einen indirekten Vergleich durchzuführen.</p> <p>Für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung wurden zunächst zwei Publikationen von Nghiem et al. zur Studie KEYNOTE-017 aus den Jahren 2016 und 2019 identifiziert [29, 30]. In den Publikationen werden Ergebnisse der Studie KEYNOTE-017 zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen sowie Unerwünschte Ereignisse berichtet; patientenberichtete Endpunkte wurden in der Studie nicht erhoben. Den Publikationen können des Weiteren keine ausreichenden Informationen zur Studienpopulation entnommen werden, sodass eine Evaluierung der Vergleichbarkeit der Populationen nicht möglich und demnach ein indirekter Vergleich nicht adäquat ist.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in seiner Nutzenbewertung dieser Einschätzung zugestimmt und das Vorgehen der Merck Serono GmbH als angemessen eingestuft.</p> <p><i>d) Die Ableitung des Zusatznutzens muss auf Basis der besten verfügbaren Evidenz und vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung erfolgen.</i></p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten, kontrollierten Studien für Avelumab oder andere PD-1/PD-L1-Inhibitoren vor. Ein indirekter Vergleich ist als inadäquat einzuschätzen. Die Ableitung des Zusatznutzens kann somit nur vor dem Hintergrund des</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hohen therapeutischen Bedarfs und dem Schweregrad der Erkrankung erfolgen. Dafür liefert die Studie JAVELIN Merkel 200 die beste verfügbare Evidenz.</p> <p>Auch die EMA bewertete diese Evidenz als ausreichend und bestätigte das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Avelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation bei einer nach wie vor sehr seltenen Erkrankung (Orphan Disease) und einer Studie, welche die bisher beste klinische Evidenz liefert, sowie den erstmals erhobenen Daten zur Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Aussagekraft der vorgelegten Evidenz für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Aus methodischen Gründen ist der Zusatznutzen als nicht quantifizierbar einzustufen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäischen Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen
EU	Europäische Union
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
FDA	Food and Drug Administration (Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PD-1	Programmierter Zelltod-Rezeptor 1 (Programmed Cell Death 1 Protein)
PD-L1	Programmierter Zelltod-Ligand 1 (Programmed Cell Death Ligand 1)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Literaturverzeichnis

1. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio®. Stand: September 2019.
2. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009.
3. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human monoclonal IgG1 antibody against programmed death ligand-1 for the treatment of Merkel cell carcinoma (EMA/COMP/778956/2015). 2016.
4. European Medicines Agency. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Bavencio (avelumab) for the treatment of Merkel cell carcinoma. EMA/569222/2017. 12 October 2017.
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 311 der Verordnung vom 19. Juni 2020 (BGBl. I S. 1328) geändert worden ist. 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Avelumab. 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert am 18. Januar 2020. 2020.
8. Europäische Kommission. Community Register of not active orphan medicinal products - Product information. 2020. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1590.htm>. [Zugriff am: 15.07.2020]
9. orpha.net - Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs. Karzinom, kutanes neuroendokrines. ORPHA:79140. 2007. Verfügbar unter: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=79140&lng=DE](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=79140&lng=DE). [Zugriff am: 02.07.2020]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-270 Avelumab zur Behandlung des metastasierten Merkelzell-Karzinoms (MCC). 2020.
11. Becker JC, Eigentler T, Frerich B, Gambichler T, Grabbe S, Höller U, et al. S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2018.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma - Version 1.2020. October 2019.
13. Becker JC. Merkel cell carcinoma. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 7:vii81-5.
14. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Häufigkeit von Merkelzellkarzinomen der Haut in Deutschland, nach Altersbereichen und Geschlecht. 2019.
15. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. 2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft>

[Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html](#). [Zugriff am: 15.07.2020]

16. Merck Serono GmbH, Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4. Avelumab (Bavencio®) Metastasiertes Merkelzellkarzinom. 2020.
17. Schadendorf D, Lebbe C, Zur Hausen A, Avril MF, Hariharan S, Bharmal M, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. Eur J Cancer. 2017;71:53-69.
18. Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. J Skin Cancer. 2013;2013:327150.
19. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, Eigentler TK, Kiecker F, Pfohler C, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. Oncotarget. 2017;8(45):79731-41.
20. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. Future Oncol. 2017;13(19):1699-710.
21. Kelly K, Infante JR, Taylor MH, Patel MR, Wong DJ, Iannotti N, et al. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: A pooled analysis of data from the phase 1 JAVELIN solid tumor and phase 2 JAVELIN Merkel 200 clinical trials. Cancer. 2018;124(9):2010-7.
22. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer. 2017;5(1):95.
23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V Avelumab, veröffentlicht am 2. Januar 2018, Vorgangsnummer 2017-10-1-D-308, IQWiG Bericht Nr. 570. 2018.
24. Food and Drug Administration. Avelumab (BAVENCIO). 2017. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/avelumab-bavencio>. [Zugriff am: 03.07.2020]
25. European Medicines Agency. Bavencio (avelumab) - An overview of Bavencio and why it is authorised in the EU. 2019.
26. European Medicines Agency. Assessment Report. Bavencio. Procedure No.: EMEA/H/C/004338/0000. 2017.
27. Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Food and Drug Administration (FDA). 2018:1-19.
28. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5 2017
29. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, Sharfman WH, Kudchadkar RR, Brohl AS, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. J Clin Oncol. 2019;37(9):693-702.
30. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2016;374(26):2542-52.

### 5.3 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	20.07.2020
Stellungnahme zu	Avelumab (Bavencio®) (2020-04-01-D-534)
Stellungnahme von	<i>Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Wir nehmen Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Avelumab zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms als Hersteller des Arzneimittels Adrimedac® im Off-Label-Use des Wirkstoffs Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom (Beschluss vom 23.06.2011) [1]; [2]; [3]</p>	
<p>2) Avelumab ist derzeit das einzige zugelassene Arzneimittel bei metastasiertem Merkelzellkarzinom. Als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet der G-BA die Wirkstoffe Pembrolizumab oder Nivolumab im Off-Label-Use [2].</p> <p>Können Sie bitte erläutern, wieso sich der G-BA nur auf diese beiden Wirkstoffe im Off-Label-Use festgelegt hat und nicht Doxorubicin zur Behandlung des Merkelzellkarzinoms im Off-Label-Use gemäß Bekanntmachung über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) als zVT berücksichtigt [3]</p>	<p>Die Behandlungsmöglichkeiten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind sehr begrenzt. Nach aktuellen Leitlinienempfehlungen sollen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom eine Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1 Blockade erhalten. In den Leitlinien werden für eine entsprechende Immuntherapie die Wirkstoffe Avelumab, Nivolumab und Pembrolizumab benannt. Für alle drei Wirkstoffe zeigte sich in Studien eine hohe Ansprechrate der Immuntherapie bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom.</p>
<p>3) Inwiefern wird die Berücksichtigung eines adäquaten Sicherheit-Nutzen-Verhältnisses bei der Auswahl der zVT (Pembrolizumab) insbesondere für Patienten mit Komorbiditäten während einer Behandlung mit Immunsuppressiva gewährleistet? [4]</p>	<p>Die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe Nivolumab und Pembrolizumab sind für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms nicht zugelassen. Somit besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Es gibt keine objektiven, patientenindividuellen Kriterien,</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Liegen repräsentative Studienergebnisse vor, die den Einsatz von Pembrolizumab bei metastasierten Merkelzellkarzinomen rechtfertigen und nach welchem Leitfaden können Patienten mit Checkpointinhibitoren behandelt werden?	die bei der Therapieentscheidung zwischen Nivolumab und Pembrolizumab regelhaft berücksichtigt werden sollen. Daher bestimmt der G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

- [1] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Metastasiertes Merkelzellkarzinom) (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/540/>)
- [2] Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3653/2020-04-01\\_Informationen-zVT\\_Avelumab\\_D-534.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3653/2020-04-01_Informationen-zVT_Avelumab_D-534.pdf))
- [3] Bekanntmachung [1199 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom ([https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1342/2011-06-23\\_AM-RL-VI\\_Doxorubicin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1342/2011-06-23_AM-RL-VI_Doxorubicin_BAnz.pdf))
- [4] KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ([https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/keytruda\\_loesung.pdf](https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/keytruda_loesung.pdf))

#### 5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	22. Juli 2020
Stellungnahme zu	Avelumab (Bavencio®)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dies ist eine Neubewertung des Nutzens von Avelumab in der Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms. Avelumab (Bavencio®), induziert durch die Aufhebung des Orphan-Drug-Status. Im ersten Verfahren waren zwei Subgruppen gebildet worden, in diesem Verfahren wird das metastasierte Merkelzellkarzinom als eine Entität bewertet. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Avelumab</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Patienten</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Metastasiertes Merkelzellkarzinom, Erstlinientherapie</td> <td>nach Maßgabe des Arztes</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die ZVT entspricht den aktuellen Empfehlungen. In der Versorgung hat sich Avelumab inzwischen selbst als Standard gegenüber Chemotherapie durchgesetzt.</li> </ul>		Patienten	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Metastasiertes Merkelzellkarzinom, Erstlinientherapie	nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>	
Patienten	ZVT			pU		IQWiG													
		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit														
Metastasiertes Merkelzellkarzinom, Erstlinientherapie	nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung von ist JAVELIN, eine nicht-randomisierte Studie bei Patienten in der Erst- und Zweitlinientherapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms. Die jetzt vorliegenden Daten sind umfassender und reifer als bei der ersten Nutzenbewertung.</li> <li>• Avelumab führt in der Erstlinientherapie zu Ansprechraten von etwa 40%, in der Zweitlinientherapie von etwa 30%.</li> <li>• Die mediane Gesamtüberlebenszeit liegt in den beiden Therapiesituationen bei etwa 20 bzw. 13 Monate. Diese Ergebnisse sind deutlich besser als in den bisherigen Studien mit Einsatz von Zytostatika.</li> <li>• Die Verträglichkeit von Avelumab ist gut, häufigste Nebenwirkungen sind Fatigue, Infusionsreaktionen und Diarrhoe, alle im CTCAE Grad 1/2. Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt weiter unterhalb der Rate bei Zytostatika, z. B. Cisplatin.</li> </ul> <p>Trotz des Fehlens von Daten aus Phase-III-Studien ist Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom aufgrund der hohen Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit heute das Arzneimittel der ersten Wahl.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Merkelzellkarzinom ist ein seltener, aggressiver Hauttumor [1 - 4]. Er gehört zu den neuroendokrinen Tumoren. In der Genese des Merkelzellkarzinoms spielen der Merkel Cell Polyoma Virus (MCV oder MCPyV) und UV Exposition eine wichtige Rolle. Weitere Risikofaktoren sind Immunsuppression und höheres Lebensalter. Die Inzidenz scheint in den letzten Jahren zugenommen zu haben. Die Zahl der Neuerkrankungen wird in Deutschland auf etwa 700 - 800/Jahr geschätzt.</p> <p>Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 75 Jahren, Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Das Merkelzellkarzinom ist charakterisiert durch lokal infiltratives Wachstum und Metastasierung.</p> <p>Die Prognose ist stadienabhängig. Die Fünfjahresüberlebensraten für Primärtumore mit einem Durchmesser &lt;2 cm liegt zwischen 66 und 75%, für Primärtumore mit einem Durchmesser &gt;2 cm</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
zwischen 50 und 60%, für Patienten mit Lymphknotenmetastasen zwischen 42 und 52%, und für Patienten mit Fernmetastasen zwischen 17 und 18% [1, 5 - 7].								
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Das Merkelzellkarzinom gehört zu den chemosensitiven Tumoren [1, 8, 9]. Der Wert einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht gesichert. In der metastasierten Situation werden unterschiedliche Zytostatika eingesetzt, am häufigsten Platin-basierte Schemata in Kombination mit Etoposid. Ein alternatives Regime ist Cyclophosphamid in Kombination mit Doxorubicin und Vincristin. Die Ansprechraten liegen zwischen 20 und 70%, das mediane progressionsfreie Überleben aber nur bei 2-3 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 8-9 Monaten. In der Zweitlinie eingesetzte Zytostatika sind (liposomale) Antracycline, Topotecan und Taxane, die alle durch eine geringe Wirksamkeit (Ansprechraten 10%, medianes PFS 2 Monate) bei kurzen medianen Überlebenszeiten von 5 Monaten gekennzeichnet sind. Eine Verlängerung der Überlebenszeit durch Chemotherapie wurde nicht nachgewiesen und stellt daher keinen Evidenz-basierten Versorgungsstandard dar. Beim Einsatz der Chemotherapie ist vor allem auch die Komorbidität der meist älteren Patienten zu berücksichtigen und damit die Toxizität gegen den möglichen Gewinn einer zytostatischen Therapie abzuwägen.</p> <p>Merkelzellkarzinome sind sehr immunogen [5]. Im Tumorgewebe können Tumor-infiltrierende Lymphozyten nachgewiesen werden, auf den Tumorzellen findet sich eine PD-L1-Expression. Dabei zeigt sich eine ausgeprägte intra- aber auch interindividuelle Heterogenität. Das hat u. a. dazu geführt, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit Merkelzellkarzinom eingesetzt wurden. Ergebnisse von nicht-randomisierten Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b><i>Tabelle 2: Immuncheckpoint-Inhibitoren beim fortgeschrittenen, nicht-resektablen oder metastasierten Merkelzellkarzinom</i></b></p> <table border="1" data-bbox="165 1294 1355 1398"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1294 501 1353">Erstautor / Jahr</th> <th data-bbox="501 1294 725 1353">Patienten</th> <th data-bbox="725 1294 911 1353">Neue Therapie</th> <th data-bbox="911 1294 1003 1353">N<sup>1</sup></th> <th data-bbox="1003 1294 1097 1353">RR<sup>2</sup> (%)</th> <th data-bbox="1097 1294 1227 1353">PFÜ<sup>4</sup> (Monate)</th> <th data-bbox="1227 1294 1355 1353">ÜL<sup>5</sup> (Monate)</th> </tr> </thead> </table>	Erstautor / Jahr	Patienten	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (%)	PFÜ <sup>4</sup> (Monate)	ÜL <sup>5</sup> (Monate)	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
Erstautor / Jahr	Patienten	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (%)	PFÜ <sup>4</sup> (Monate)	ÜL <sup>5</sup> (Monate)		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nghiem, 2019 [10]	Stadium IV, keine Vortherapie	Pembrolizuma b	50	566	16,8	n. e. <sup>7</sup>	
Kaufman, 2017, 2018 [11, 12] D'Angelo, 2020 [13] Dossier	Stadium IV, mit Vorbehandlung	Avelumab	88	33,0	2,7	12,6	
Dossier	Stadium IV, ohne Vortherapie	Avelumab	116	39,7	4,1	20,3	
Levy, 2020 [14]		Avelumab	47	59,6	8,3	n. e.	
<p><sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> n. e. – Median nicht erreicht;</p> <p>Auf der Basis dieser Daten wurde Avelumab für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms von der FDA im Mai 2017, von der EMA im September 2017 zugelassen. Pembrolizumab ist von der FDA in dieser Indikation zugelassen.</p>							

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Avelumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Die Festlegung einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes ist angemessen. In der Versorgungsrealität hat sich Avelumab in kurzer Zeit durchgesetzt und ist damit selbst zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geworden.</p>	<p>Angesichts dessen, dass außer dem zu bewertenden Avelumab keine weiteren Arzneimitteltherapien zugelassen sind, werden die Wirkstoffe Pembrolizumab und Nivolumab im Rahmen einer klinischen Studie als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist die nicht-randomisierte Studie JAVELIN Merkel 200 mit den Teilen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A: Patienten nach Chemotherapie</li> <li>- B: Patienten ohne Vortherapie</li> </ul> <p>Deutsche Zentren sind an JAVELIN beteiligt. Daten von JAVELIN wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11 - 13].</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Avelumab legt der pharmazeutische Unternehmer die Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 vor. Bei der Studie JAVELIN Merkel 200 handelt es sich um eine noch laufende, einarmige, offene und multizentrische Phase II-Studie.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller primärer Endpunkt bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Die mediane Gesamtüberlebenszeit liegt sowohl in der Erstlinien- als auch in der Zweitlinientherapie bei mehr als 12 Monaten. Das ist länger als in allen nicht-randomisierten Studien zur Chemotherapie [1, 8].</p>	<p>Die vorgelegte einarmige Studie JAVELIN Merkel 200 eignet sich grundsätzlich nur für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie KEYNOTE-017. Aufgrund fehlender Informationen zur Studienpopulation ist diese Studie nicht für einen Vergleich geeignet und wird vom pharmazeutischen Unternehmer ausgeschlossen.</p> <p>Somit war es dem pharmazeutischen Unternehmer nicht möglich, geeignete vergleichende Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorzulegen. Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt für nicht-vorbehandelte Patienten bei 4,1 Monaten, für vorbehandelte Patienten bei 2,7 Monaten.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Remissionsrate für nicht vorbehandelte Patienten liegt bei 40%, für vorbehandelte Patienten bei 33%. Ein komplettes Ansprechen wurde in beiden Populationen bei 11-13% dokumentiert.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 3. Endpunkt Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen sind relativ selten. Schwere Nebenwirkungen im Schweregrad CDTAE Grad 3/4 betrafen ausschließlich Laborwerte: Erhöhung der CK (1%), Lymphozytopenie (2%), Erhöhung des Cholesterins (1%), Erhöhung der GOT (1%). Häufigste Nebenwirkungen aller Grade waren Fatigue (24%), Infusionsreaktion (17%), Diarrhoe (9%), Asthenie (8%), Exanthem (7%) und Appetitlosigkeit (6%). Mögliche immunvermittelte Reaktionen traten im Grad 1/2 auf: Hypothyreose (3%), Hyperthyreose (2%), Pneumonitis (1%), Typ 1 Diabetes mellitus (1%).</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 4. Endpunkt Lebensqualität</b></p> <p>Für die Erhebung der Lebensqualität wurden die Fragebögen von FACT-M und EQ-5D-VAS verwandt. Die Verwendung von FACT-M, d. h. dem spezifischen Modul für das Melanom, ist angemessen.</p> <p>In der Auswertung zeigen sich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten unter Therapie keine wesentlichen Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist sehr kurz. Aus methodischen Gründen findet keine umfassende Bewertung der Daten statt.</p> <p>Angaben zur Beteiligung von Fachexperten und Patienten fehlen im Bericht.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Das Merkelzellkarzinom ist eine seltene Erkrankung. Die Zahl der neuerkrankten Patienten wird in Deutschland auf 700-800/Jahr geschätzt. Mangels größerer randomisierter Studien gab es bisher für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms keinen international etablierten Standard. In der Erstlinientherapie wurden Platin-haltige Kombinationen eingesetzt, wenn der Allgemeinzustand des Patienten das erlaubt. Die Ergebnisse der zytostatischen Therapie sind durch hohe Remissionsraten, aber kurze Remissionsdauern und eine mediane Gesamtüberlebenszeit von &lt;1 Jahr charakterisiert [1-4].</p> <p>Aufgrund der positiven Ergebnisse mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren hat sich Avelumab nach der Zulassung rasch durchgesetzt. Die längeren Verlaufsbeobachtungen bestätigen die Wirksamkeit. Die Remissionsraten unter Avelumab liegen in der Erstlinientherapie bei 40%, auch in der Zweitlinientherapie bei 30%. Die längeren medianen Langzeitüberlebenszeiten in der Erstlinientherapie unterstützen die Indikation zum frühen Einsatz bei metastasierter Erkrankung. Die positiven Ergebnisse mit Pembrolizumab und dessen Zulassung durch die FDA bestätigen die Wirksamkeit dieser Substanzklasse beim</p>	<p>Die vorgelegte einarmige Studie JAVELIN Merkel 200 eignet sich grundsätzlich nur für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie KEYNOTE-017. Aufgrund fehlender Informationen zur Studienpopulation ist diese Studie nicht für einen Vergleich geeignet und wird vom pharmazeutischen Unternehmer ausgeschlossen.</p> <p>Somit war es dem pharmazeutischen Unternehmer nicht möglich, geeignete vergleichende Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorzulegen. Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Avelumab, der Schwere der Erkrankung, den – mit Ausnahme der Regelung in Anlage VI zur Arzneimittel-Richtlinie – fehlenden Therapiealternativen mit einem belegten Nutzen und den</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>metastasierten Merkelzellkarzinom. Auch Nivolumab ist beim Merkelzellkarzinom wirksam [14].</p> <p>Die Nebenwirkungsraten liegen weit unter denen einer Cisplatin-Therapie.</p> <p>Avelumab hat sich in kurzer Zeit zum neuen Standard in der systemischen Therapie des lokal fortgeschrittenen, inoperablen und des metastasierten Merkelzellkarzinoms durchgesetzt.</p>	<p>Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Avelumab für erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. AWMF S2k Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut) – Dezember 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-023.html>
2. Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, et al.: Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 3:17077, 2017. DOI: [10.1038/nrdp.2017.77](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.77)
3. Becker J, Stang A, Hausen AZ et al.: Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMEK. *Cancer Immunol Immunother* 2017, Nov 30. DOI: [0.1007/s00262-017-2099-3](https://doi.org/10.1007/s00262-017-2099-3)
4. Harms PW, Harms KL, Moore PS et al.: The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. *Nat Rev Clin Oncol* 15:763-776, 2018. DOI: [10.1038/s41571-018-0103-2](https://doi.org/10.1038/s41571-018-0103-2)
5. Fondain M, Dereure O, Uhry Z, et al.: Merkel cell carcinoma in France: a registries-based, comprehensive epidemiological survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32:1292-1296, 2018. DOI: [10.1111/jdv.14798](https://doi.org/10.1111/jdv.14798)
6. Vandeven N, Lewis CW, Makarov V, et al. Merkel cell carcinoma patients presenting without a primary lesion have elevated markers of immunity, higher tumor mutation burden, and improved survival. *ClinCancer Res* 2018;24:963–71.
7. Sridharan V, Muralidhar V, Margalit DN, et al. Merkel cell carcinoma: A population analysis on survival. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:1247–57.
8. Nghiem P, Kaufman, H, Bharmal, M, et al.: Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncology*, *Future Oncology* 13:14, 1263-1279, 2017. DOI: [10.2217/fon-2017-0072](https://doi.org/10.2217/fon-2017-0072)
9. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget*, 8(45):79731-79741, 2017. DOI: [10.18632/oncotarget.19218](https://doi.org/10.18632/oncotarget.19218)
10. Nghiem, PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al: PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 374:2542-2552, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1603702](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603702)
11. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al.: Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:1374-1385, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30364-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3)
12. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al.: Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 6:7, 2018. DOI: [10.1186/s40425-017-0310-x](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0310-x)
13. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS et al.: Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer* 8:e000674, 2020. DOI: [10.1136/jitc-2020-000674](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000674)
14. Topalian SL, Bhatia S, Amin A et al.: Neoadjuvant Nivolumab for Patients With Resectable Merkel Cell Carcinoma in the CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol* Apr 23, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.00201](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00201)
15. Levy S, Aarts MJB, Eskens FALM et al.: Avelumab for advanced Merkel cell carcinoma in the Netherlands; a nationwide survey. <http://hdl.handle.net/11370/e0c8dd14-ac3a-448d-9d5e-f4e81800f7f7>

## 5.5 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.07.2020
Stellungnahme zu	Avelumab (Bavencio®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Avelumab (Bavencio®) von Merck Serono GmbH aufgrund der Aufhebung des Orphan Drug-Status veröffentlicht.</p> <p>Avelumab wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach Maßgabe des Arztes bestimmt. In der zurückliegenden Bewertung hatte der G-BA das Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft.</p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Begründet wurde dies mit der Vorlage ungeeigneter Daten. Die vorgelegte 1-armige Studie aufgrund des Fehlens geeigneter vergleichender Daten als nicht relevant eingestuft. Nach Angaben des Herstellers stellt die vorgelegte Studie JAVELIN Merkel 200 die beste verfügbare Evidenz dar. Auf der Grundlage dieser Studie und aufgrund der Tatsache, dass es sich hierbei unter Berücksichtigung des hohen therapeutischen Bedarfs und des Schweregrads der Erkrankung um die erste und einzige zugelassene Therapie handelt, beansprucht der Hersteller einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Best verfügbare Evidenz in einer besonderen Therapiesituation ist zu berücksichtigen</b></p> <p>Avelumab ist die erste und einzige zugelassene Therapieoption im Anwendungsgebiet des metastasiertem Merkelzellkarzinoms mit einem hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf. Aufgrund dieser besonderen Therapie- und Evidenzsituation wurde das Arzneimittel unter Auflagen zugelassen („conditional approval“). Der Zusatznutzen wird vom Hersteller auf Grundlage der zulassungsbegründenden einarmigen Studie abgeleitet. Nach Auffassung des vfa ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation die einarmige Studie im Sinne der best verfügbaren Evidenz in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>Die vorgelegte einarmige Studie JAVELIN Merkel 200 eignet sich grundsätzlich nur für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie KEYNOTE-017. Aufgrund fehlender Informationen zur Studienpopulation ist diese Studie nicht für einen Vergleich geeignet und wird vom pharmazeutischen Unternehmer ausgeschlossen.</p> <p>Somit war es dem pharmazeutischen Unternehmer nicht möglich, geeignete vergleichende Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorzulegen. Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

## 5.6 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Datum	22.07.2020
Stellungnahme zu	Avelumab, Handelsname: Bavencio®
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

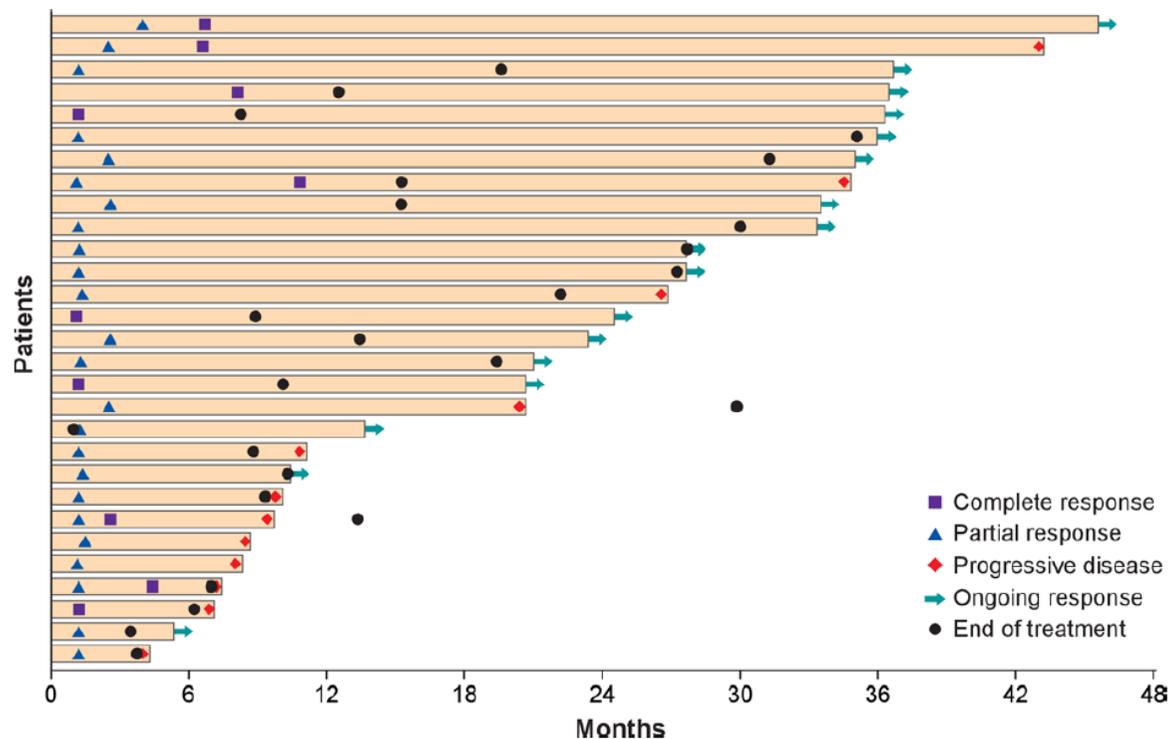
Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft nimmt im Folgenden zur Nutzenbewertung von Avelumab (BAVENCIO®) vom 01.07.2020 Stellung.</p> <p>Diese Nutzenbewertung wurde erforderlich, da trotz Orphanstatus der Zielerkrankung Merkelzellkarzinom durch die Gesamtumsätze eine reguläre Nutzenbewertung zu erfolgen hat.</p> <p>Das Merkelzellkarzinom der Haut ist ein neuroendokriner Tumor, der vor allem ältere und immunsupprimierte Patienten betrifft und zudem vermehrt in UV-belasteter Haut auftritt. Das Merkelzellkarzinom ist mit einem spezifischen Virusbefall assoziiert (MCC-assoziiertes Polyomavirus). Die Inzidenz ist mit unter 1,0 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr als gering einzuschätzen. Insgesamt ist die Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen und 41% und 56% als ernst einzustufen und das Merkelzellkarzinom besitzt damit eine deutlich höhere Letalität als beispielsweise das maligne Melanom.<sup>1-3</sup></p> <p>Im fernmetastasierten Stadium beträgt die durchschnittliche Überlebensrate lediglich um etwa neun Monate im Median bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von zwischen 25 und 44 Prozent. Damit gehört das metastasierte Merkelzellkarzinom zu den sehr aggressiv verlaufenden Tumorerkrankungen.</p> <p>Mit der Zulassung von Avelumab als einem sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitor konnte erstmals eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom erzielt werden.<sup>4</sup></p> <p>In der Phase-II-Studie JAVELIN Merkel 200 ("Javelin") wurden zwei Kohorten von Patienten behandelt, einerseits chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (Kohorte A) sowie therapienaive Patienten (Kohorte B).</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zum Zeitpunkt der Zulassung von Avelumab bzw. der ersten Publikation der Studie und war die Kohorte B noch relativ früh in der Rekrutierung und Auswertung, was unter anderem die Beurteilung des Therapienutzens in der Erstliniensituation erschwerte.</p> <p><b>Kohorte A (vorbehandelte Patienten)</b></p> <p>Im Ergebnis zeigte die Kohorte A zum Zeitpunkt der Publikation in 33 Prozent der Fälle (n=88) ein objektives Ansprechen, weitere 10 Prozent hatten eine Krankheitsstabilisierung.<sup>5</sup></p> <p>Ein im Vergleich zu anderen bisher verfügbaren Therapieoptionen bemerkenswertes Ergebnis der Studie war die Dauerhaftigkeit des Ansprechens. Das progressionsfreie Überleben war im Median zwar genauso kurz wie bei konventioneller Chemotherapie, da die Ansprechrate unter 50 Prozent lag. Im Falle eines Ansprechens zeigte das progressionsfreie Überleben aber ein relativ stabiles Plateau bei seinerzeit noch hoher Zensierungsrate über 12 Monate hinaus.<sup>4</sup> In der aktualisierten Auswertung zeigte sich die PFS-Rate für 24 Monate (26%) und 36 Monate (21%) weiter sehr stabil. Die Dauer des Ansprechens betrug entsprechend in über 50% der Fälle mehr als 3 Jahre.<sup>5</sup></p>	

In einem weiteren Update zur Javelin-Studie wird für die Population der vorbehandelten Patienten (Kohorte B) die Ansprechrate mit nunmehr 33 Prozent sowie weiteren 10% Stabilisierungen nochmals verbessert dargestellt. Insbesondere sind zwei vormals partielle Remission nunmehr als komplette Remission bestätigt worden.<sup>6</sup>



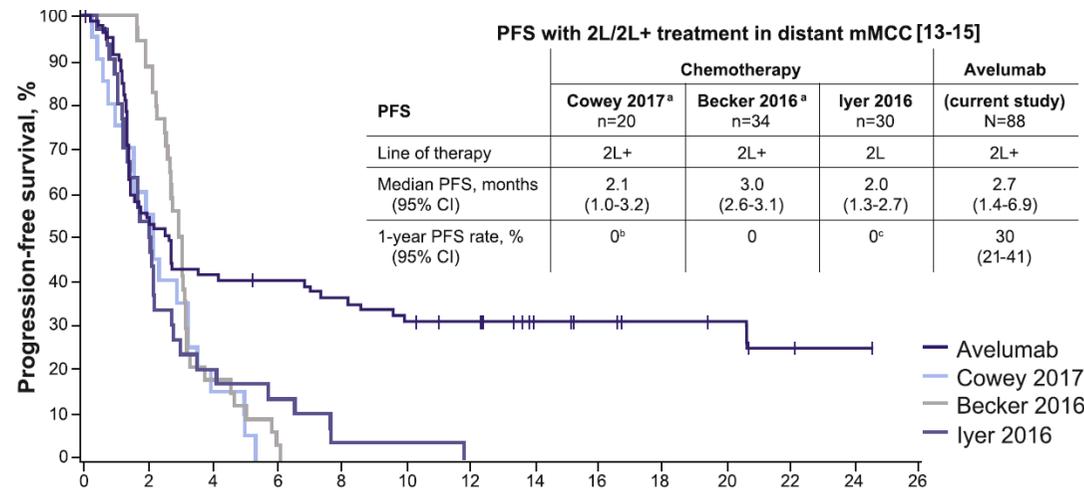
(aus: <sup>5</sup>)

Bemerkenswert ist weiter die Tatsache, dass eingetretene Remissionen - ähnlich wie bei Patienten mit metastasiertem Melanom - auch nach Beendigung der Therapie, zum Beispiel wegen Auftretens von Toxizitäten, über zum Teil lange Zeiträume anzuhalten scheinen.

In der neuerlichen analyse ist die Ansprechdauer im Median weiterhin nicht erreicht, die untere 95%-Vertrauensgrenze kann jedoch nunmehr mit 18 Monaten geschätzt werden.

Dies ist im Vergleich zu der durch Chemotherapie erzielbaren Remissionsdauer eine erhebliche Verbesserung des Therapieerfolges für Patienten mit Therapieansprechen. Zwar erreichen die berichteten Remissionsraten mittels Chemotherapie eine vergleichbar hohe, teils auch höhere Rate als bei Avelumab, jedoch sind die Remissionen in der Regel kurz und bei den meisten Patienten kommt es binnen 2 bis 3 Monaten zum erneuten Progress. <sup>7</sup>

Diese Verbesserung schlägt sich im medianen PFS (progressionsfreies Überleben) nicht nieder, da mehr als 50% der Patienten Nichtansprecher sind. Hingegen zeigen die Patienten mit objektiver Remission einen relativ stabilen Status, der in diesem Datenschnitt auch deutlich über 1 Jahr hinausgeht und mit aktuellen Daten auch bis zu 3 Jahren relativ stabil ist (s.o.).



Number at risk	Months from start of systemic therapy														
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	
Avelumab	88	43	32	30	27	24	21	11	8	6	5	2	1	0	
Cowey 2017	20	11	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Becker 2016	34	30	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Iyer 2016	30	15	6	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

Auch im Gesamtüberleben schlägt sich die Verbesserung durch die Behandlung mit Avelumab nieder. Während metastasierte Patienten in der Zweilinie nach Chemotherapie ein medianes Gesamtüberleben typischerweise im Bereich von wenigen Monaten bis einem halben Jahr aufweisen, liegt die 1-Jahres-Überlebensrate bei vorbehandelten Patienten in der Javelin-Studie bei 50 Prozent mit einer deutlichen Plateaubildung nach 2 Jahren bei 36 Prozent. <sup>8-10</sup>

In einer Analyse von Patienten aus der Javelin-Studie (Kohorte A), für die zum Tag 47 nach Beginn der Therapie ein Remissionsstatus vorlag, wurde die Gesamtüberlebensrate zwischen Patienten mit und ohne objektives Ansprechen verglichen. Hierbei fand sich eine extrem hohe Korrelation zwischen Ansprechen und Langzeitüberleben.<sup>11</sup>

Patienten die zum Tag 47 ein objektives Ansprechen hatten, kamen auf eine geschätzte 18-Monats-Überlebensrate von 90 Prozent. Für Patienten, die am Tag 47 lebten, aber kein Ansprechen hatten, lag der Schätzer bei nur knapp 27 Prozent. In einer Sensitivitätsanalyse mit Tag 89 als Stichtag konnte dieser Kontrast bestätigt werden. In einer Cox-Regressionsanalyse mit Ansprechen als Kovariate, wurde eine 94-prozentige Hazardreduktion für Versterben bei Ansprechern gefunden.

Obwohl ein solcher Ansatz grundsätzlich als hoch konfundiert und damit grundsätzlich als verzerrt angesehen werden muß, ist das Ausmaß des Effektes doch so hoch, dass man einen erheblichen Nutzen durch das Ansprechen auf eine Immuntherapie für Patienten annehmen kann.<sup>12</sup>

### **Kohorte B (Erstlinientherapie)**

In dieser Kohorte waren zum Zeitpunkt März 2017 erst 39 von geplanten 112 Patienten eingeschlossen. Bisher ist auch lediglich dieser Datenstand publiziert, so dass die Ergebnisse in hohem Maße vorläufig zu interpretieren sind. Es zeigt sich in dieser limitierten Interimsanalyse ein Ansprechen in 62 Prozent der Patienten und vergleichbar zur Kohorte A ein relativ stabiles Ansprechen bei diesen Patienten.<sup>13</sup> Valide Aussagen zu Ansprechen, progressionsfreiem Überleben sowie Gesamtüberleben lassen sich bei dem präliminären Datenstand derzeit nicht treffen.

### **Nebenwirkungen**

Wie bei jeder Therapie mit monoklonalen Antikörpern kann es bei der Behandlung mit Avelumab zu akuten Infusionsreaktionen kommen (Avelumab ca. 17%, dabei keine schweren Reaktionen), die allerdings in einer geschulten Behandlungseinheit in der Regel kein erhebliches Risiko für den Patienten darstellen. Daneben kann es zu allgemeinen Symptomen wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Abgeschlagenheit (Fatigue-Syndrom) kommen, in der Studie war dies bei 24% der Patienten der Fall, allerdings nur in leichterer Ausprägung (Grad

1 und 2). Die einzigen schwereren Nebenwirkungen betrafen Blutwertveränderungen (Lymphozyten, Creatinkinase, Cholesterin und Leberwerte) bei je einem bzw. zwei Patienten.<sup>4</sup>

Das Spektrum der übrigen therapiebedingten Nebenwirkungen einer Behandlung mit Avelumab entspricht dem der bekannten Nebenwirkungen bei der Immuncheckpointblockade mit PD1- oder CTLA4-Antikörpern. Diese treten allerdings im Vergleich zu den genannten deutlich seltener und mit geringerer Ausprägung (Schweregrad) auf. Am häufigsten waren hier Hautausschläge zu finden, gefolgt von Schilddrüsenfunktionsstörungen. Diese Art von Nebenwirkungen sind in aller Regel leicht behandelbar und stellen die Durchführbarkeit der Therapie meist nicht in Frage, zumal in der Studie keine potentiell autoimmune Nebenwirkung höheren Grades auftrat. Damit ist die Therapie mit dem PD-L1-Antikörper Avelumab nochmals verträglicher als die z.B. beim Melanom eingesetzten PD-1-Antikörper dar und ist damit weit von dem potentiell schweren Nebenwirkungspotential einer CTLA4-Antikörper-basierten Therapie entfernt.

Damit stellt sich die Therapie mit Avelumab auch im Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit im Vergleich zur kombinierten Chemotherapie mit Platin, Taxen oder Etoposid als vorteilhaft dar, da dort die Rate von Grad III und Grad IV Nebenwirkungen, insbesondere auch hämatologische Nebenwirkungen deutlich häufiger zu erwarten sind.

Im Vergleich zu einer Therapie anderen Immuncheckpointinhibitoren wie Ipilimumab oder PD-1 Inhibitoren in der Monotherapie finden sich unter dem PD-L1 Inhibitor Avelumab keine auffällig vermehrten Toxizitäten, sondern insbesondere im Hinblick auf autoimmune Nebenwirkungen ein tendenziell günstigeres Sicherheitsprofil.

Wichtig festzuhalten bleibt, dass bei den wenigen Patienten, die ihre Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen mussten, soweit kein schlechteres Ansprechen oder ein verkürztes progressionsfreies Überleben erkennbar wurde.

### **Lebensqualität**

Die ADO stuft die Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenen Hauttumorerkrankungen als wichtiges Ziel in der Palliativtherapie ein. Es ist daher zu begrüßen, dass klinische Studien zunehmend die Verbesserung oder den Erhalt der Lebensqualität als Endpunkt definieren.

Die Javelin-Studie nutzt verschiedene Instrumente, um die Lebensqualität der behandelten Patienten zu messen. FACT-M ist ein auf das maligne Melanom ausgerichtetes Instrument,

<p>welches neben generellen Dimensionen (FACT-G) auch solche enthält, die auf die besonderen Probleme von Hauttumorpatienten zugeschnitten sind. Aufgrund der klinischen Symptomatik und des Ausbreitungsmusters des Merkelzellkarzinoms ist die Anwendung von FACT-M in der Javelin-Studie als sinnvoll zu bezeichnen. Im EQ-5D-Fragebogen werden 5 generische dimensionen der Gesundheitsqualität abgefragt sowie eine visuellen Analogskala zur generellen Lebensqualität. Es handelt sich um ein validiertes und robustes Instrument mit hoher Eignung für den Einsatz bei Tumorpatienten.</p> <p>In einer Analyse zur Korrelation der lebensqualitätsbezogenen Parameter (Kohorte A) mit dem Ansprechen bzw. der Progression der Erkrankung konnten die Autoren</p> <p>a) eine Verbesserung der Scorewerte (FSCT-M-Gesamtscore) bei Erreichen eines objektiven Ansprechens und</p> <p>b) eine Verschlechterung der Lebensqualität bei Progress der Erkrankung nachweisen. <sup>14</sup></p>	
<p>Zusammenfassend möchte die ADO im Hinblick auf den Nutzen und den Einsatz einer Immuntherapie mit Avelumab bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom folgende Punkte anmerken:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Therapie mit Avelumab stellt einen erheblichen Fortschritt und aktuell den Therapiestandard erster Wahl in der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms dar</li> <li>2. Es kann aus den vorliegenden Daten ein im Vergleich zur herkömmlichen Therapie sehr stabiles Ansprechen für einen erheblichen Teil der Patienten erwartet werden.</li> <li>3. Das Gesamtüberleben stellt sich im Vergleich zur konventionellen Therapie deutlich verbessert dar. Ein Vergleich mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren ist gegenwärtig nicht sinnvoll möglich, zumal hier auch keine zugelassene Therapiealternative besteht.</li> <li>4. Derzeit kann weiterhin noch keine sichere Aussage darüber gemacht werden, ob die Daten in der Erstlinienbehandlung stabil nochmals besser als in der Zweitlinie ausfallen, ein geringerer Nutzen als in der Zweitlinie erscheint vor dem Hintergrund der vorläufigen Daten aber unwahrscheinlich. Es zeichnet sich eine Chance auf ein deutlich verlängertes progressionsfreies Überleben für einen signifikanten Anteil der Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ab, der durch die bislang verfügbaren Optionen nicht erzielt werden kann</li> </ol>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.5 Tab. 4	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Laut Nutzenbewertung ist die in der Projektbeschreibung formulierte Behandlung „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ so zu verstehen: „Als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet der G-BA Pembrolizumab oder Nivolumab im Off-Label-Use [2].“</p> <p>Ein solches Vorgehen erscheint aus unserer Sicht ungewöhnlich, da bei zugelassener Therapieoption (Avelumab) die Anwendung eines anderen Immuncheckpoint-Inhibitors im Off-Label-Use nach üblichen Kriterien eigentlich keine gängige Option darstellt.</p> <p>Gäbe eine direkt vergleichende randomisierte Studie, wär ein solcher Vergleich andererseits noch gut nachvollziehbar, dies ist aber nicht der Fall. Daher ist absehbar, dass kein formaler Zusatznutzen darstellbar sein kann, da auch ein indirekter Vergleich mangels Brückenkomparators ausfällt.</p> <p>Insofern erscheint die Kardinalfrage des Verfahrens, nämlich Zusatznutzen einer neuartigen Therapie im Vergleich zum Therapiestandard herauszuarbeiten, damit im Grunde konterkariert.</p> <p>Der Zusatznutzen zur bisherigen konventionellen Chemotherapie steht hingegen nach wie vor außer Frage.</p>	<p>Angesichts dessen, dass außer dem zu bewertenden Avelumab keine weiteren Arz-neimitteltherapien zugelassen sind, werden die Wirkstoffe Pembrolizumab und Nivo-lumab im Rahmen einer klinischen Studie als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>Die vorgelegte einarmige Studie JAVELIN Merkel 200 eignet sich grundsätzlich nur für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie KEYNOTE-017. Aufgrund fehlender Informationen zur Studienpopulation ist diese Studie nicht für einen Vergleich geeignet und wird vom pharmazeutischen Unternehmer ausgeschlossen.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Somit war es dem pharmazeutischen Unternehmer nicht möglich, geeignete vergleichende Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorzulegen. Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Avelumab, der Schwere der Erkrankung, den – mit Ausnahme der Regelung in Anlage VI zur Arzneimittel-Richtlinie – fehlenden Therapiealternativen mit einem belegten Nutzen und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Avelumab für erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Youlden DR, Soyer HP, Youl PH, Fritschi L, Baade PD. Incidence and survival for merkel cell carcinoma in queensland, australia, 1993-2010. *JAMA Dermatol.* 2014;150:864-872
2. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas KS, Pulitzer MP, Allen PJ, Kraus DH, Brady MS, Coit DG. Five hundred patients with merkel cell carcinoma evaluated at a single institution. *Annals of surgery.* 2011;254:465-473; discussion 473-465
3. Becker JC, Assaf C, Vordermark D, Reske SN, Hense J, Dettenborn T, Seitz O, Grabbe S. Brief s2k guidelines--merkel cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11 Suppl 3:29-36, 31-28
4. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, Shih KC, Lebbe C, Linette GP, Milella M, Brownell I, Lewis KD, Lorch JH, Chin K, Mahnke L, von Heydebreck A, Cuillerot JM, Nghiem P. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1374-1385
5. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P, Shih KC, Brownell I, Lebbe C, Lewis KD, Linette GP, Milella M, Georges S, Shah P, Ellers-Lenz B, Bajars M, Guzel G, Nghiem PT. Avelumab in patients with previously treated metastatic merkel cell carcinoma: Long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 javelin merkel 200 trial. *J Immunother Cancer.* 2020;8
6. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, Shih KC, Lebbe C, Milella M, Brownell I, Lewis KD, Lorch JH, von Heydebreck A, Hennessy M, Nghiem P. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic merkel cell carcinoma after  $\geq 1$  year of follow-up: Javelin merkel 200, a phase 2 clinical trial. *Journal for immunotherapy of cancer.* 2018;6:7
7. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, Mahnke L, Phatak H, Becker JC. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic merkel cell carcinoma. *Future Oncol.* 2017;13:1263-1279
8. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, Eigentler TK, Kiecker F, Pfohler C, Kellner I, Meier F, Kahler K, Mohr P, Berking C, Haas G, Helwig C, Oksen D, Schadendorf D, Mahnke L, Bharmal M. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in europe. *Oncotarget.* 2017;8:79731-79741
9. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol.* 2017;13:1699-1710
10. Nghiem P, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P, Shih KC, Brownell I, Lebbe C, Lewis KD, Linette GP, Milella M, Hennessy M, Bajars M, Hicking C, D'Angelo SP. Two-year efficacy and safety update from javelin merkel 200 part a: A registrational study of avelumab in metastatic merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2018;36
11. D'Angelo SP, Hunger M, Schlichting M, Hennessy MG, Bharmal M. Association between objective responses (or) and overall survival (os) in patients (pts) with metastatic merkel cell carcinoma (mmcc) treated with avelumab. *J Clin Oncol.* 2018;36:suppl 5S abstr 193

12. D'Angelo SP, Hunger M, Brohl AS, Nghiem P, Bhatia S, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P, Shih KC, Brownell I, Lebbe C, Lewis KD, Linette GP, Milella M, Schlichting M, Hennessy MH, Bharmal M. Early objective response to avelumab treatment is associated with improved overall survival in patients with metastatic merkel cell carcinoma. *Cancer Immunology Immunotherapy*. 2019;68:609-618
13. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob JJ, Kiecker F, Rabinowits G, Terheyden P, Zwiener I, Bajars M, Hennessy M, Kaufman HL. Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage iv metastatic merkel cell carcinoma: A preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:e180077
14. Kaufman HL, Hunger M, Hennessy M, Schlichting M, Bharmal M. Nonprogression with avelumab treatment associated with gains in quality of life in metastatic merkel cell carcinoma. *Future Oncol*. 2017

# Mündliche Anhörung



## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Avelumab (D-534)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. August 2020  
von 10:59 Uhr bis 11:33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)**:

Herr Prof. Dr. Becker

Herr Prof. Dr. Hauschild

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH**:

Frau Greßmann

Herr Henk

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Merck Serono GmbH**:

Frau Flügel

Herr Dr. Mundel

Frau Dr. Osowski

Herr Schlichting

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Schmitter

Frau Trescher

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:59 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Anhörungsverfahren nach § 35 a; im Augenblick und jetzt Avelumab nach Aufhebung des Orphanstatus. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juni diesen Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH als pharmazeutische Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die ADO, AG Dermatologische Onkologie, sowie die Firma medac und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir heute auch wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für Merck Serono GmbH müsste anwesend sein Frau Flügel, Herr Dr. Mundel, Frau Dr. Osowski und Herr Schlichting, für Pfizer Frau Schmitter und Frau Trescher, Herr Professor Dr. Becker und Herr Professor Dr. Hauschild für die ADO und Herr Wörmann von der DGHO, für medac Frau Greßmann und Herr Henk und für den vfa müssten wieder die Herren Rasch und Werner da sein; sind auch da.

Damit haben wir alle aufgerufen. Sofern sich noch jemand melden möchte, der nicht aufgerufen ist, bitte ich darum. Das ist erkennbar nicht der Fall. Wir sehen das auch nicht. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der erwähnten Dossierbewertung des IQWiG einzugehen. Danach werden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Wer möchte beginnen? – Frau Dr. Osowski, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Osowski (Merck Serono):** Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Für die Möglichkeit, ein paar einleitende Worte zu unserem PD-L1-Inhibitor Avelumab sagen zu können, der europaweit weiterhin einzigen zugelassenen Therapie der sehr seltenen metastasiertem Merkelzellkarzinoms, danke ich. – Wir sind heute zum zweiten Mal mit Avelumab in dieser Indikation hier, weil wir nach Zulassung von Avelumab in der Therapie des Nierenzellkarzinoms im September 2019 den Orphan-Drug-Status zurückgegeben haben. Im Anwendungsgebiet des metastasierten Merkelzellkarzinoms besteht ein Zusatznutzen, der basierend auf der im Dossier präsentierten best verfügbaren Evidenz nicht quantifizierbar ist.

Zunächst gebe ich meinem Team, das heute mit mir zusammen an dieser Anhörung teilnimmt, die Gelegenheit, sich selbst vorzustellen, wenn das für Sie in Ordnung ist. – Danke sehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Kein Problem; man möge dies tun.

**Frau Flügel (Merck Serono):** Mein Name ist Kristin Flügel, ich bin hauptverantwortlich für die Dossiererstellung und habe gemeinsam mit meinem Team das Dossier geschrieben.

**Herr Schlichting (Merck Serono):** Mein Name ist Michael Schlichting; ich arbeite als Biostatistiker bei der Firma Merck in Darmstadt und verantworte global die Biostatistik im HTA-Bereich.

**Herr Dr. Mundel (Merck Serono):** Guten Morgen auch von meiner Seite. Mein Name ist Thomas Mundel; ich bin von Hause aus Mediziner. Bei Merck leite ich in der Medizinischen Abteilung die Einführung neuer Substanzen aus unserer onkologischen Pipeline.

**Frau Dr. Osowski (Merck Serono):** Mein Name ist Ulrike Osowski; ich bin als Ärztin im Bereich Market Access mit meinem Team verantwortlich für die Erstellung der AMNOG-Dossiers und Fragen rund um die Nutzenbewertung.

Bei der Bewertung von Avelumab, das Merck und Pfizer gemeinsam entwickeln, liegen mir folgende Punkte am Herzen. Das metastasierte Merkelzellkarzinom ist eine Orphan Disease mit einem dramatischen tödlichen Verlauf. Der Tumor spricht rasch und lang anhaltend auf Avelumab an. Es wird eine bisher nie beobachtete Verlängerung des Überlebens erreicht. Die Lebensqualität wird durch Avelumab in dieser palliativen Therapiesituation erhalten und auch nach Indikationserweiterung zeigt sich die ausgezeichnete Verträglichkeit. Die Erstzulassung von Avelumab zur Behandlung des sehr seltenen metastasierten Merkelzellkarzinoms erfolgte 2017. Inzwischen hat sich Avelumab zum Therapiestandard beim metastasierten Merkelzellkarzinom entwickelt. Dieser äußerst aggressiv wachsende Hauttumor entwickelt sich häufig aus einem meist unauffälligen rosafarbenen Knötchen. Das Knötchen wächst schnell ulzeriert und metastasiert früh. Bei jedem vierten Patienten liegt bereits eine Erstdiagnose einer Fernmetastasierung vor. Das ist ein sicher zum Tode führendes Krankheitsbild, das eine weitaus schlechtere Prognose hat als das Melanom. In der Zeit vor PD-L1-Blockern betrug das mediane Gesamtüberleben bei nicht vorbehandelten Patienten nur zehn Monate. Patienten mit Merkelzellkarzinom, die mit Avelumab behandelt werden, überleben zum Teil bereits seit mehr als fünf Jahren.

Bei der Zulassungsstudie von Avelumab – JAVELIN Merkel 200 – handelt es sich um die größte jemals in dieser Indikation durchgeführte prospektive Studie. In diese Studie wurden über 200 Patienten mit und ohne Vorbehandlung eingeschlossen. Neben der Wirksamkeit auf das Gesamtüberleben wurde hier erstmals auch die Lebensqualität der Patienten mit einem Merkelzellkarzinom untersucht. Diese Studie ist Grundlage der aktuellen Zusatznutzenbewertung. Unter einer Therapie mit Avelumab spricht der Tumor innerhalb weniger Wochen an, bei nicht vorbehandelten Patienten zeigen 40 Prozent ein vollständiges oder zumindest teilweises Ansprechen. Der Patient kann bei oberflächlichen Tumoren oder Metastasen den Therapieerfolg durch das Schrumpfen des Tumors beobachten. Die Ansprechdauer beträgt bei zwei von drei Patienten mehr als zwei Jahre. Fast die Hälfte der Patienten ist nach 30 Monaten noch am Leben. Nach 16 Monaten bleibt die Überlebenskurve stabil. Unser Verzicht auf den Orphan-Drug-Status ändert nichts daran, dass es sich beim Merkelzellkarzinom nach wie vor um eine Orphan Disease, also eine sehr seltene Erkrankung handelt. Es gibt keine weiteren zugelassenen Therapieoptionen. Avelumab deckt somit als einzige zugelassene Therapie den hohen therapeutischen Bedarf bei dieser tödlichen Erkrankung ab. Avelumab ist hier inzwischen *der* Therapiestandard. Aufgrund der Zulassung von Avelumab 2017 sowie der Veröffentlichung erster positiver Daten zum PD-1-Inhibitor Pembrolizumab hat sich die Behandlung beim metastasierten Merkelzellkarzinom grundlegend geändert. Dies spiegelt sich in den aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien wider, die die Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor als erste Wahl empfehlen. Jeder Patient mit der Erstdiagnose eines metastasierten Merkelzellkarzinoms sollte deshalb Avelumab *den* Therapiestandard erhalten.

Erstmals wurde in der JAVELIN-Merkel-200-Studie die Lebensqualität von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom systematisch untersucht. Den in dieser Studie verwendeten Fragebogen, FACT-M, haben wir validiert. Dabei zeigt sich: Die Lebensqualität bleibt während der Therapie mit Avelumab unverändert und verbessert sich sogar bei den Patienten, die auf Avelumab ansprechen. Entscheidend für den Patienten ist natürlich auch die Verträglichkeit von Avelumab; hier wurde das gute, konsistente Sicherheitsprofil von Avelumab durch alle seit Zulassung erhobenen Daten sowohl in der Indikation Merkelzellkarzinom als auch in anderen Indikationen bestätigt. Die Verträglichkeit von Avelumab ist auch, basierend auf den Therapieerfahrungen, über mehr als fünf Jahre vergleichbar mit dem anderer PD-1-/PD-L1-Inhibitoren in anderen Tumorentitäten und für die behandelnden Ärzte gut handhabbar.

Zusammenfassend halte ich fest, dass mit Avelumab die erste zugelassene hochwirksame Therapie für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom zur Verfügung steht, einer äußerst seltenen, sicher zum Tode führenden Erkrankung mit einem sehr hohen therapeutischen Bedarf. Avelumab verlängert das Überleben bei diesen Patienten in einem bisher nicht gekannten erheblichen Ausmaß. Avelumab ist der aktuelle Therapiestandard bei metastasiertem Merkelzellkarzinom. Es zeigt ein positives Nutzenprofil in allen Dimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit; dies begründet einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Jetzt stehen wir Ihnen gern für diese Diskussion zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Osowski, für diese Einführung. Sie haben es gerade zweimal gesagt: Avelumab der Therapiestandard bei Merkelzellkarzinom. Daraus abgeleitet meine Frage an die Fachgesellschaften. Die Fachgesellschaften haben in ihren schriftlichen Stellungnahmen auch sehr breit ausgeführt, dass sich Avelumab inzwischen bereits zu einem Therapiestandard entwickelt habe und sich aus diesem Grunde eine vergleichende Bewertung zum heutigen Zeitpunkt schwierig gestalte. Nichtsdestotrotz müssen wir ja auf der Basis eine Nutzenbewertung vornehmen und deshalb die Frage: Wie sehen Sie den Nutzen und die Nebenwirkungen von Avelumab im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Therapie nach Maßgabe des Arztes, insbesondere im Vergleich zu den Wirkstoffen Pembrolizumab – damit haben wir uns ja auch beschäftigt – und Nivolumab im Off-Label-Use; das sind ja die Wirkstoffe, die klassischerweise eingesetzt wurden oder eingesetzt werden. Das ist wahrscheinlich der Standard, den man als Therapie nach Maßgabe des Arztes bis zur Zulassung des jetzt in Rede stehenden Wirkstoffes ansehen musste. Was kann man jetzt, bezogen auf diese beiden Wirkstoffe, vielleicht an Aussagen treffen im Vergleich zu Avelumab? Wer könnte dazu was sagen? – Herr Professor Hauschild, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ich mache das sehr gerne. – Es ist so, dass wir lange Zeit die Chemotherapie hatten und hier die Polychemotherapien, verbunden mit dem besonderen Problem, das bisher nicht erwähnt wurde, dass die Merkelzellkarzinom-Patienten normalerweise über 65 Jahre alt sind. Das heißt, wir haben es hier mit einem älteren Patientenkollektiv zu tun. Wir hatten bis dato die Chemotherapien, die im Hinblick auf die Nebenwirkungen auch nicht sehr besonders verträglich waren, gerade was die Nierenfunktion angeht, wenn es um Carboplatin mit Paclitaxel-Kombinationen ging, die häufig eingesetzt wurden. Durch die Einführung der PD-1-Antikörper hat sich dort das ganze Spektrum

verschoben und es treten andere Nebenwirkungen, und vor allen Dingen weniger Nebenwirkungen auf. Die Zahl der Therapieabbrüche bei Avelumab liegt ja im Rahmen von etwa 10 Prozent. Wenn man dann das Patientenkollektiv und das Alter in Betracht zieht, ist das, glaube ich, etwas sehr Besonderes, weil wir hatten alle mit mehr Nebenwirkungen gerechnet in diesem Kollektiv, unter Umständen einfach wegen des Alters und Komorbiditäten, und das ist nicht eingetreten.

Im Vergleich zu Nivolumab und Pembrolizumab: Es gibt keine Vergleichsstudien, direkt Head-to-Head, kann man nur sagen, dass die Verträglichkeit im gleichen Rahmen anzuordnen ist. Wenn man die Daten zu den anderen beiden Wirkstoffen ansieht. Es gibt ja auch eine Metaanalyse dazu, im *JAMA Oncology* publiziert, über alle Tumorentitäten hinweg, dass die PD-L1-Antikörper einen Trend haben – ich glaube, es war sogar statistisch signifikant – zu etwas besserer Verträglichkeit, im Vergleich zu den PD-1-Antikörpern, und hier namentlich Pembrolizumab und Nivolumab. Von daher ergibt sich hier definitiv kein Nachteil, und wir gehen auch von einer gleich guten Wirksamkeit aus. Das hat sich in den Leitlinien auch widerspiegelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hauschild. – Herr Professor Wörmann und dann Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich würde dem nicht zustimmen, dass wir sagen, dass Pembrolizumab und Nivolumab der Standard wäre inzwischen. Pembrolizumab hat nur eine FDA-Zulassung, Nivolumab hat nach meinem Wissensstand keine Zulassung; das heißt, ich glaube, das ist genau das, was Herr Hauschild eben ausgeführt hat: Standard früher war Chemotherapie und nicht eine Immuncheckpointinhibitor-Therapie. Also, wenn wir es vergleichen, dann müssen wir es, glaube ich, mit der Chemotherapie vergleichen. Das ist unter anderem eine platinhaltige Chemotherapie. Die Frage für uns ist, glaube ich, wenn Sie die Nebenwirkungen ansprechen, wie plausibel die Daten bezüglich der relativ geringen Nebenwirkungsrate sind. Ich glaube, dass sie sehr plausibel sind. Die größte Studiengruppe, die wir für Avelumab haben, also als PD-L1-Inhibitor, genau wie bei Atezolizumab, haben wir beim Nierenzellkarzinom. Das ist die Studie, die sie diskutiert haben, hier, und auch bewertet haben im Frühjahr, waren die Studien zum Nierenzellkarzinom. Dort kam heraus, dass in der Kombination mit Axitinib, Avelumab nicht zu einer Steigerung der Rate schwerer Nebenwirkungen geführt hatte. Das war identisch für den damaligen Vergleich mit Sunitinib, also ohne Checkpointinhibitoren. Die Rate für die Nebenwirkungen war identisch und die Rate von Nebenwirkungen insgesamt immunvermittelter bei den Nierenzellkarzinomen lag bei 40 Prozent. Damit liegen wir exakt da, was wir jetzt auch haben. Das heißt, die Raten sind plausibel, die Raten schwerer Nebenwirkungen sind niedrig – Herr Hauschild hatte schon ausgeführt: Wir haben den Eindruck, dass die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Pembrolizumab und Nivolumab unter ganz bestimmten Bedingungen etwas höher ist als unter den PD-L1-Inhibitoren Atezolizumab und Avelumab. Das ist aber schwierig zu sagen, weil die wirklich großen Head-to-Head-Studien dafür fehlen. Meine Zusammenfassung wäre: Die jetzigen Daten sind plausibel, ja, wir leiden darunter, dass wir keine randomisierte Studie haben. Aber wenn man es mit dem bisherigen Standard vergleichen würde, müsste das gegen Chemo sein. Das kann man heute nicht mehr machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Die Frage, die ich stellen wollte, hat Herr Wörmann eigentlich schon adressiert. Es ging speziell darum, was die ADO in der Stellungnahme formuliert hatte, dass Sie hier weniger schwere immunvermittelte UEs gesehen haben als Sie das anhand klinischer Erfahrungen selbstverständlich, vergleichende Daten haben wir ja nicht, bei Nivolumab und Pembrolizumab gesehen haben. Wenn Sie vielleicht vonseiten der ADO – Herr Wörmann hat sich dazu schon geäußert – dazu kurz ausführen könnten.

Und dann einfach noch die Frage, zum jetzigen Zeitpunkt: Was setzen Sie in der Klinik in dieser Indikation ein? Spielt die Chemotherapie überhaupt noch eine Rolle und was für Checkpointinhibitoren sehen Sie?

**Herr Prof. Dr. Becker (ADO):** In der Firstline-Situation ist eine Immuntherapie außer Frage als die Therapie der Wahl. Dadurch, dass Avelumab zugelassen ist in Deutschland, ist Avelumab sicherlich die verbreitetste Therapie. Die anderen Checkpointinhibitoren werden im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt. Da muss man ganz klar sagen, dass die vom Nebenwirkungsspektrum aus der klinischen Erfahrung her kein großer Unterschied zu sehen ist zwischen den Substanzen. Hinsichtlich dem Vergleich mit der Chemotherapie, da muss ich nur ganz kurz sagen: Wir haben ein ganz tolles Ansprechen mit den Checkpointinhibitoren, aber letztendlich spricht trotzdem die Hälfte der Patienten nicht so gut an. Auch das Ansprechen ist nicht so lang wie wir das von anderen Indikationen kennen, dass hier auch die Rolle der Chemotherapie weiterhin vorhanden ist. Anders als Herr Wörmann, den ich jetzt nicht ganz nachvollziehen kann, sind eigentlich, wenn man sich die wirklichen Daten anschaut zum Merkelzellkarzinom – und ich übersehe hier mehr als 2.000 Patienten –, dass platinbasierte Substanzen mehr von nicht ... Klinikern eingesetzt werden. Hier ist zum Beispiel der Einsatz von Taxanen sehr, sehr gut und auch relativ gut verträglich, was durchaus auch zu sehen ist, und in der Secondline-Therapie weiterhin eine sehr wertvolle Substanz, insbesondere bei Patienten, wo es darum geht, Symptome zu behandeln, jetzt nicht darum, um Ansprechraten zu sehen, sondern um Symptome zu behandeln, weil das hier eine Rolle spielt. Nichtsdestotrotz ist natürlich in der Firstline ein Immuncheckpointinhibitor und hier das zugelassene Avelumab derzeit die Therapie der Wahl bei allen, zumindest Menschen, die ich kenne, die Merkelzellkarzinome behandeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Becker. – Replik Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Gar keine Replik, ich habe, glaube ich, zu schnell geredet. Ich habe jetzt nicht behauptet, .... gegenüber Herrn Becker, dass das Cisplatin jetzt der neue Standard des Merkelzellkarzinoms ist. Es geht darum, dass die Chemotherapie immer eine Option ist, aber das sie inzwischen in die zweite Reihe gerückt ist. Ganz kurz zu den Immuncheckpointinhibitoren. Wir haben jetzt drei verschiedene Präparategruppen: Wir haben Ipilimumab als CTL-4A-Inhibitor am Anfang mit relativ hohen Nebenwirkungsraten, aber auch deswegen, weil die Dosis mit 10 mg damals sehr hoch war; jetzt sind wir auf 2 mg runter. Dann kommt die nächste Gruppe, das sind die PD-1-Inhibitoren. Das ist Pembrolizumab, Nivolumab und Durvalumab, nur beim Lungenkarzinomen zugelassen. Dann ist die dritte Gruppe jetzt die PD-L1-Inhibitoren, das sind Avelumab und Atezolizumab, und da ist eben der Ein- und der Aus... thematisiert. Und in der Metaanalyse ist vielleicht diese Gruppe etwas günstiger, was Nebenwirkungen angeht. Ich wäre ein bisschen vorsichtiger, Herr Hauschild, Sie können es, glaube ich, auch nicht viel lauter sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Hauschild, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Vielleicht nur als Ergänzung. Ich glaube, Herr Becker hat es eben auch schon gesagt: Es ist unzweifelhaft, dass in der Firstline-Therapie die Immuncheckpointblockade und in dem Fall gibt es nur das Avelumab, das zugelassen ist, der neue Therapiestandard ist. Das ist in allen Leitlinien so, das ist international so, das ist nicht nur in Deutschland so. Ich kann Ihnen eins sagen: Ich habe 2016 eine Einladung von *Lancet Oncology* für ein Editorial gekriegt, als die Daten erschienen sind. Ich habe gesagt: Von jetzt an dürfen wir keine Chemotherapie mehr in Firstline verwenden, und ich stehe dazu. In Kiel haben wir keinen einzigen Patienten mehr behandelt, sondern wir haben ein Off-Label-Use beantragt. Damals war es ein No-Label-Use. Dann gab es zum Glück auch ein Early-Access-Programm. Also, ich halte es ethisch nicht für vertretbar, in der Firstline etwas anderes als Avelumab momentan in Europa anzubieten. Um hier wirklich mal einen klaren Punkt zu machen: In der Secondline stehen wir alle vor einem bösen Dilemma. Eine Gruppe haben wir nicht erwähnt, die ist zum Glück sehr selten, das sind die organtransplantierten Patienten, die Merkelzellkarzinome von großer Aggressivität aufweisen können. Für die ist das eine relative Kontraindikation abhängig davon, welches Organ transplantiert worden ist. Dort haben wir sicherlich immer noch die Chemotherapie, die verwendet werden kann. Das ist ein Dilemma für diese Art von Patienten, für alle anderen ist es neuer Therapiestandard. Ich halte es, wie gesagt, ethisch nicht für vertretbar, etwas anderes in der Firstline zu diskutieren.

Was Orphan angeht: Natürlich bleibt das eine Orphan-Erkrankung, auch wenn die Erkrankung ansteigt in der Inzidenz. Es ist eine seltene Erkrankung und ich bin sehr dankbar – ich sage es wirklich ganz offiziell, das geht auch so ins Protokoll rein –: Wenn Firmen sich dieser Erkrankungen annehmen, wo wir ansonsten nur im Off-Label-Bereich arbeiten würden, und wo ein hoher therapeutischer Bedarf, heute würde man sagen unmedical need besteht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hauschild. – Fragen? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich hoffe, Sie können mich hören. – Wir haben heute alle ein bisschen Internetprobleme. Falls wir mal rausfliegen, würde ich sagen, wir wählen uns wieder ein. – Ich habe noch eine letzte Frage, weil das eben doch sehr deutlich herausklang in den Berichten der Fachgesellschaften. Wir hatten in der Erstbewertung – und so ist es ja auch in der JAVELIN-Studie geschehen – eine Unterteilung nach Therapielinie, der Firstline und der Secondline. Nun habe ich eben aus den Ausführungen der Fachgesellschaften mitgenommen, dass wir die Firstline definitiv nur Checkpointinhibitoren der Standard ist, für die Secondline eventuell auch noch Chemotherapie infrage kommt, was natürlich getriggert ist, nehme ich an, wenn ich die Anwendung von Checkpointinhibitoren als Firstline war. Meine Frage ist noch mal: Das IQWiG hat ja jetzt eine Bewertung, unabhängig von den in der Erstbewertung gebildeten Subgruppen vorgenommen, nach Therapielinie. Könnten Sie dazu vielleicht noch mal was sagen, also abgesehen von den Therapieoptionen? Also, dass die Prognose schlechter ist in der Secondline ist klar, aber auch: Wie bewerten Sie die Evidenz? Und vielleicht auch noch mal was, was ja auch angeführt wurde, das Plateau beim Overall Survival?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, könnten Sie vielleicht den letzten Satz noch mal ein bisschen wiederholen, da hatten sie den Kopf vom Mikrofon abgewandt, das hat man nicht so richtig verstanden.

**Frau Dr. Müller:** tut mir leid, ich glaube, ich fliege teilweise raus, ich habe Sie zwischendrin auch nicht mehr gehört. – Also, die erste Frage war nach Subgruppen nach Therapielinie; wenn Sie dazu etwas sagen könnten. Und die zweite Frage war an die Fachgesellschaft bezüglich des Gesamtüberlebens hatten Sie ja berichtet über ein Plateau, natürlich nicht vergleichend. Wenn Sie dazu vielleicht auch noch was sagen könnten, vielleicht auch unter Bezug auf die Therapielinie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Becker und dann Herr Hauschild. Bitte schön, Herr Professor Becker.

**Herr Prof. Dr. Becker (ADO):** In Hinsicht auf die Therapielinie muss man sagen, dass zunehmend mehr Evidenzen zeigen, auch jetzt nicht nur im Rahmen von klinischen Studien sondern auch von New-Real-Daten, die wir auch selbst zusammentragen haben und wo zwei größere Arbeiten derzeit im Publikationsprozess sind, dass sich ganz klar zeigt, dass das Ansprechen in den früheren Stadien, also nach Firstline, auf Immuntherapie, auch hinsichtlich des angesprochenen Plateaus der Patienten, die längerfristig profitieren, deutlich höher ist. Das heißt, je früher die Immuntherapie eingesetzt wird, desto besser auch das langfristige Überleben. Was wir auch gesehen haben, und das ist jetzt noch nicht hier ganz in diesem Prozess drin, dass anders als bei anderen Indikationen wir sehen, dass eine längerfristige Therapie besser ist als eine zu früh abgebrochene. Bei Melanomen sehen wir relativ häufig auch, dass Patienten nach Absetzen der Therapie noch längerfristig profitieren. Beim Merkelzellkarzinom werden es zunehmend mehr Evidenzen nicht nur von uns, sondern auch von den Kollegen aus den USA, dass eine längere Therapie besser ist, weil doch die Rezidive nach Absetzen der Therapie häufiger beobachtet werden.

Hinsichtlich der zweiten Frage, die habe ich jetzt ein bisschen verdrängt muss ich sagen. Noch mal: Hinsichtlich des Plateaus muss man sagen, dass die Patienten schon, wenn sie profitieren, längerfristig profitieren, leider Gottes nicht ganz so langfristig wie bei anderen Indikationen, aber bringt mich zu meiner vorherigen Äußerung zurück, dass hier Patienten, die länger behandelt werden, einen größeren Benefit haben als die, die kurzfristiger behandelt werden. Da muss man auch sagen: Wir haben jetzt mit Avelumab mit die größten Erfahrungen, zumindest auch seitens klinischer Studien, aber hier erscheint mir ein genereller ... Effekt zu sein beim Merkelzellkarzinom, weil auch bei Nivolumab und Pembrolizumab sieht es genauso aus, dass wenn man vorzeitig oder frühzeitig abbricht, dass hier die Rezidivrate höher ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hauschild.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Frau Müller, ich glaube, man muss das aus der Historie heraus betrachten. Die Diskussion um First- und Secondline, weil die erste Studie durchgeführt worden war exklusiv an Secondline-Patienten nach der Chemotherapie. Da war natürlich erwartungsgemäß in etwa die Remissionsrate halbiert, ist halb so hoch wie in Firstline. Das spricht ja schon Bände. Die Remissionsdauer ist nicht so gut in Secondline, aber dennoch hat man auch Langzeitüberleben dort schon beobachtet. Es ist nicht so, dass es dort wirkungslos ist nach einer Chemotherapie, aber es ist nicht so gut wirksam wie in Firstline, wo man sagen kann, wie bei anderen Indikationen auch, in Firstline wirkt es in etwa doppelt so gut. Die Remissionsrate verdoppelt Duration of Response, also Dauer der Remission länger und Gesamtüberleben naturgemäß auch. Insofern wissen wir jetzt: Wir brauchen die Chemotherapie nicht mehr in Firstline, aber es war damals auch im Early-Access-Programm

der Firma in Deutschland gefordert, dass die Patienten erst eine Chemo gehabt haben mussten, bevor sie an Avelumab herankamen. Das war natürlich damals auch schon etwas, wo man sagte: Na ja, brauchen wir das unbedingt? Und dann kamen zum Glück die Firstline-Daten, die so gut aussahen, und dann war das Thema damit eigentlich auch durch. Also, ich glaube, man muss es aus der Historie heraus betrachten. Wenn ich etwas angucke in der heutigen Zeit, gucke ich nicht unbedingt auf die Remissionsrate, sondern vor allem auf die Dauer der Remission, und das sagt alles aus über die Qualität einer neuen Substanz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hauschild. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank für die Antwort. – Ich habe das jetzt so verstanden, dass praktisch dieses First- und Secondline Unterscheidung, die ja auch in der Studie noch vorgenommen wird, aus der Zeit datiert, als man die Checkpointinhibitoren noch Secondline primär eingesetzt hat. Und es aus Ihrer Sicht heutzutage nicht mehr die relevante Rolle spielt, da in der Firstline Checkpointinhibitoren, praktisch ausschließlich, eingesetzt werden. Habe ich das richtig verstanden?

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ja.

**Herr Prof. Dr. Becker (ADO):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Zweimal ja von Herr Hauschild und von Herrn Becker fürs Protokoll. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** ich bin eigentlich durch, vielen Dank. Ich habe die Frage beantwortet bekommen. Das IQWiG hat keine Unterscheidung nach Therapielinie gemacht, das scheint ja alles richtig zu sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht noch mal die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Frau Osowski meldet sich. Bitte schön, Frau Dr. Osowski, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Osowski (Merck Serono):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Meine Damen und Herren aus dem Unterausschuss, ich ergreife gerne abschließend noch mal das Wort und danke Ihnen für die gute sachliche Diskussion. Wir haben bestätigt, dass Avelumab die erste und einzige zugelassene Therapie in dieser äußerst seltenen Erkrankung ist mit dem dramatischen tödlichen Verlauf. Es ist aktuell der Therapiestandard in dieser Indikation. Es ist ethisch nicht vertretbar, Patienten mit einer Chemotherapie zu behandeln. Die Patienten profitieren durch ein über mehrere Jahre anhaltendes Ansprechen, eine verbesserte Lebensqualität. Die Patienten zeigen ein Langzeitüberleben und sie leben zum Teil seit mehr als fünf Jahren inzwischen unter Avelumab. Somit liegt ausreichend Evidenz für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Osowski, für diese Zusammenfassung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers. Danke an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben, insbesondere an die drei Kliniker. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir werden das in unsere Bewertungen einbeziehen, was hier erörtert

worden ist. Ich unterbreche damit die Sitzung bis 11:59 Uhr. Dann machen wir weiter mit Trifluridin und Tipiracil. Herr Wörmann und andere werden dann weiter teilnehmen. Für den Rest einen schönen Tag. Die, die weiter mitmachen müssen, werden sich freuen, dass sie bei der Hitze nicht draußen sein müssen. Danke schön und ich sage: Bis zum nächsten Mal! Tschüss.

Schluss der Anhörung: 11:33 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-270 Avelumab**

Stand: Januar 2020

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Avelumab

[zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V:

- Avelumab (Beschluss vom 16.03.2018)

Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom (Beschluss vom 23.06.2011)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<b>Wirkstoff ATC-Code Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet</b> (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avelumab L01XC31 Bavencio®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: „Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.“
Keine weiteren zugelassenen Arzneimittel.	

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-270 (Avelumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 4. Dezember 2019

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	7
3.3 Systematische Reviews.....	7
3.4 Leitlinien.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	25
Referenzen .....	27

## Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CR	complete response
DP	disease progression
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MCC	Merkelzellkarzinom
MZK	Merkelzellkarzinom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMSC	non-melanoma skin cancer
OR	Odds Ratio
PD-1	programmed death 1
PD-L1	programmed death ligand 1
PFS	progression-free survival
PR	partial response
RR	Relatives Risiko
SD	stable disease
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Merkelzellkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.11.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, ERCI, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 152 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 6 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### **G-BA, 2018 [5].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 - Avelumab

#### **Anwendungsgebiet**

Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Keine

Avelumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

- a) Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium:  
nicht quantifizierbar
- b) Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium:  
nicht quantifizierbar

---

#### **G-BA, 2019 [4].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) - Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom

**Teil A: Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind**

#### VIII. Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom

1. Hinweise zur Anwendung von Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

palliative Therapie des disseminierten oder lokoregionär fortgeschrittenen/ inoperablen Merkelzellkarzinoms

b) Behandlungsziel:

Erreichen einer Remission, Verlängerung der Remissionsdauer im Falle eines Ansprechens auf die Therapie

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

keine

d) Spezielle Patientengruppe:

Für Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Tumor kommen nur Patienten in Betracht, bei denen die lokalen Behandlungsmöglichkeiten mit Operation und/oder Radiatio ausgeschöpft oder nicht möglich sind. Chemotherapie kann unter dieser Voraussetzung bei lokalisierter Erkrankung oder bei metastasierter Erkrankung sowohl in der Erstlinie als auch in einer späteren Therapielinie eingesetzt werden. Keine Altersbegrenzung.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit Kontraindikationen für anthrazyklinhaltige Chemotherapie, insbesondere echokardiographisch mittel- oder hochgradig eingeschränkte Myokardfunktion, sollten kein Doxorubicin erhalten (siehe Fachinformation zu Doxorubicin). Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht belegt, weder nach Operation noch nach Bestrahlung, sodass diese Patienten nicht mit Doxorubicin behandelt werden sollten. Auch eine Kombination von Doxorubicin mit Radiatio im Sinne einer Radiochemotherapie wird außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen, da Nutzen und Risiken nicht bewertet werden können.

f) Dosierung:

Empfohlen wird die Kombination von Doxorubicin mit Cyclophosphamid und Vincristin (CAV-Schema):

Cyclophosphamid 1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Tag 1

Doxorubicin (Adriamycin) 45 - 50 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Tag 1

Vincristin 1,4 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (maximale Dosis 2 mg) Tag 1

Wiederholung Tag 22.

g) Behandlungsdauer:

Zur Anzahl der Therapiezyklen bzw. Dauer der Behandlung bei Patienten mit Merkelzellkarzinom existieren keine publizierten Daten. In Analogie zur Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms wird empfohlen bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, 6 Zyklen CAV zu verabreichen.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

- Bei fehlendem Ansprechen nach 2 Kursen CAV oder bei Progression des Tumors unter Chemotherapie.

- Bei trotz optimaler supportiver Therapie, Verlängerung der Applikationsintervalle und/oder Dosisreduktion nicht ausreichend beherrschbaren, klinisch kritischen Nebenwirkungen.

- Bei Erreichen einer Doxorubicin-Gesamtdosis von 550 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche und/oder echokardiographisch dokumentierter, klinisch relevanter Verschlechterung der linksventrikulären Funktion (siehe oben).

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind: Nein.

## 3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

## 3.3 Systematische Reviews

---

**Choi FD et al., 2019 [3].**

PD-1 and PD-L1 inhibitors in the treatment of non-melanoma skin cancer: a systematic review

### **Fragestellung**

The purpose of this review is to analyze the evidence of using PD-1 and programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitors in the treatment of NMSCs— cSCC, basal cell carcinoma (BCC), Merkel cell carcinomas (MCC), dermatofibrosarcoma protuberans, sebaceous carcinoma, atypical fibroxanthoma, pleomorphic dermal sarcoma, Kaposi sarcoma (KS), leiomyosarcoma, clear cell sarcoma, angiosarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST), cutaneous lymphoma and extramammary Paget's disease.

### **Methodik**

#### Population:

- Patients with NMSCs (cSCC, basal cell carcinoma (BCC), Merkel cell carcinomas (MCC), dermatofibrosarcoma protuberans, sebaceous carcinoma, atypical fibroxanthoma, pleomorphic dermal sarcoma, Kaposi sarcoma (KS), leiomyosarcoma, clear cell sarcoma, angiosarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST), cutaneous lymphoma and extramammary Paget's disease)

#### Intervention:

- PD-1 and programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitors

#### Komparator:

- Keine Angabe

#### Endpunkte:

- treatment response graded using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 such as CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, DP: disease progression; progression-free survival (PFS) and treatment-related adverse events (AEs).

#### Recherche/Suchzeitraum:

- A primary literature search was conducted with the databases PubMed, Cochrane Library, Web of Science and CINAHL on October 28, 2018.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Bias risk and methodological quality were assessed according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.
- Studies were graded using the Oxford Center for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence.

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 51

### Qualität der Studien:

- Keine Angabe

### Studienergebnisse:

- Avelumab
  - Avelumab received accelerated FDA-approval based on the JAVELIN Merkel 200 trial, a phase 2 prospective, open-label, multicenter trial (NCT02155647) of 88 subjects with metastatic MCC that reported 11% CR, 22% PR, 10% SD, 36% DP; and PFS of 6-28 weeks (1.4-6.9 months). Grade 3 or 4 AEs occurred in 11% which included lymphopenia and interstitial nephritis.<sup>42,43,44</sup> Individual case reports described one CR case<sup>45</sup> and one PR<sup>46</sup> case for metastatic MCC treated with avelumab.
- Nivolumab
  - A phase 1/2 trial of 25 metastatic MCC patients treated with nivolumab 240 mg every 2 weeks reported 14% CR, 55% PR, 18% SD and 14% DP.<sup>47</sup> PR was noted in two other metastatic MCC case reports; PFS 32-40 weeks. Grade 3 or 4 AEs occurred in 20%.<sup>48,49</sup>
- Pembrolizumab
  - A phase 2 multicenter trial of pembrolizumab for 26 patients with advanced MCC, with no prior systemic therapy use, reported 15% CR, 38% PR, 8% DP, PFS 9-39 weeks (2.2-9.7 months). Grade 3 or 4 AEs occurred in 15% which included grade 4 myocarditis.<sup>50</sup> Five other case reports demonstrated three with CR and two with PR, PFS 12-68 weeks.<sup>51-55</sup> Therapy was discontinued after 3 cycles in one case where the patient developed oral mucous membrane pemphigoid.<sup>54</sup> Three cases reported DP.<sup>56,57</sup>



Authors, Year	Study Design, LOE <sup>a</sup>	Patient Condition, Age, Sex	Intervention	Response <sup>b</sup> , PFS <sup>c</sup>	Adverse Effects
<b>Merkel Cell Carcinoma (MCC)</b>					
<b>Kaufman et al. 2016<sup>42</sup>;</b> <b>D'Angelo et al. 2018<sup>44</sup>;</b> <b>Kaufman et al. 2018<sup>43</sup></b>	multicenter, international, prospective, single-group, open-label phase 2 trial (n=88); LOE 2  [NCT02155647, JAVELIN Merkel 200]	chemotherapy-refractory, stage IV MCC (n=88)  33-88, 65M, 23F	avelumab 10 mg/kg IV q2w	10 (11%) CR, 19 (22%) PR, 9 (10%) SD, 32 (36%) DP  6-28 wks (1.4-6.9 mos)	7 (10.1%) discontinued due to treatment-related AE (ileus, transaminitis)  grade 3 (5%): lymphopenia (2), blood creatine phosphokinase increase (1), aminotransferase increase (1), blood cholesterol increase (1); other serious (6%): enterocolitis (1), infusion-related reaction (1), aminotransferase increase (1), chondrocalcinosis (1), synovitis (1), interstitial nephritis (1)
<b>Eshghi et al. 2017<sup>45</sup></b>	case report (n=1)  LOE 5	MCC with liver and lymph node metastasis (n=1)  85, M	avelumab	CR  not reported	n/a
<b>Zhao et al. 2017<sup>46</sup></b>	case report (n=1)  LOE 5	MCC with lymph node metastasis (n=1)  73, M	avelumab 10 mg/kg IV q2w	PR  14 wks	central diabetes insipidus that resolved with avelumab discontinuation and desmopressin
<b>Topalian et al. 2017<sup>47</sup></b>	phase 1/2 trial (n=25)  [NCT02488759, CheckMate 358] LOE 2	advanced MCC (n=25)  median 66, 17M, 8F	nivolumab 240 mg q2w until progression or unacceptable toxicity	3 (14%) CR, 12 (55%) PR, 4 (18%) SD, 3 (14%) DP  82% PFS at 12 wks	Grade 3 or 4 AEs occurred in 20%, AEs led to discontinuation in 12%
<b>Matrigragada and Birnbaum. 2015<sup>48</sup></b>	case report (n=1)  LOE 5	MCC with metastasis to heart and pancreas (n=1)  42, M	nivolumab 3 mg/kg IV q2w x 12 wks	PR  40 wks	none reported
<b>Walocko et al. 2016<sup>49</sup></b>	case report (n=1)  LOE 5	MCC with metastasis to lymph node, pancreas (n=1)  80s, M	nivolumab 3 mg/kg IV q2w x 12 wks	PR  32 wks	pneumonia and autoimmune hepatitis by 12 weeks managed with IV corticosteroids
<sup>a</sup> Level of Evidence (LOE) graded using the Oxford Center for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence <sup>b</sup> Response graded using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1; CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, DP: disease progression <sup>c</sup> Progression-Free Survival (PFS)					
<b>Nghiem et al. 2016<sup>50</sup></b>	multicenter, noncontrolled, phase 2 trial (n=26) [NCT02267603] LOE 2	advanced MCC with no previous systemic therapy (n=26)  57-91, M/F	pembrolizumab 2 mg/kg q3w	4 (15%) CR, 10 (38%) PR, 2 (8%) DP  9-40 wks (2.2-9.7 mos)	treatment-related adverse events in 77% patients; grade 3 or grade 4 in 15%; grade 4: myocarditis (1), elevated liver enzymes (1)
<b>Xu et al. 2018<sup>56</sup></b>	case series (n=2)  LOE 4	Case A: MCC with metastasis to lymph node, pancreas (n=1)  69, M	pembrolizumab x 10 wks, palliative radiotherapy later added for 12 months	initial DP with pembrolizumab; PR after addition of radiotherapy  68 wks	n/a
<b>Xu et al. 2018<sup>56</sup></b>	case series (n=2)  LOE 4	Case B: MCC with metastasis to lymph node, pancreas (n=1)  72, M	pembrolizumab x 20 weeks, radiotherapy single fraction given after	initial DP with pembrolizumab; PR after addition of radiotherapy  48 wks	n/a
<b>Patnaik et al. 2015<sup>51</sup></b>	case report (n=1) from a phase 1 trial (n=13) LOE 5  [NCT01295827, KEYNOTE-001]	Case D: merkel cell carcinoma previously untreated (n=1)  age not reported, M	pembrolizumab 2 mg/kg q3w x 63+ wks	CR  100 wks	treatment related AE in 70% patients; no grade 3 or 4; 10% discontinued due to grade 2 fatigue (1), pneumonitis (1), decreased weight (1); death in 1 case due to cryptococcal infection
<b>Roche et al. 2017<sup>55</sup></b>	case report (n=1)  LOE 5	MCC with metastasis to liver; psoriatic arthritis (n=1)  59, M	pembrolizumab 2 mg/kg q3w x 24+ wks	CR  24 wks	none reported; no flare of psoriatic plaques nor joint symptoms
<b>Winkler et al. 2017<sup>53</sup></b>	case report (n=1)  LOE 5	MCC with lymph node, intestine and adrenal gland metastasis (n=1)  80, M	pembrolizumab 2 mg/kg q3w x 12 wks, stopped for 16 wks, resumed for 12 wks after DP, therapy-free period of 2 mos	PR  68 wks	autoimmune hyperthyroidism after 1 cycle
<b>Cugley et al. 2018<sup>52</sup></b>	case report (n=1)  LOE 5	MCC with metastasis to orbit, liver, bone; CLL previously treated; metastatic SCC; hypogammaglobulinemia; CKD due to type II MPGN (n=1); 64, M	pembrolizumab 2 mg/kg IV q3w + external beam radiotherapy after 2 weeks	CR  12 wks	n/a

<b>Haug et al. 2018<sup>54</sup></b>	case report (n=1) LOE 5	MCC with lymph node metastasis (n=1) 62, M	pembrolizumab 2 mg/kg q3w stopped at 13 weeks	PR 24 wks	oral mucous membrane pemphigoid after 13 weeks
<b>Barker et al. 2018<sup>57</sup></b>	case report (n=1) LOE 5	recurrent MCC with lymph node metastasis; untreated CLL (n=1) 65, M	pembrolizumab 2 mg/kg q3w x 9 weeks; palliative radiotherapy added later on	DP 0 wks	precipitation of low grade fever within hours of infusion; grade 3 Cytokine Release Syndrome related to addition of palliative radiotherapy

<sup>a</sup> Level of Evidence (LOE) graded using the Oxford Center for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

<sup>b</sup> Response graded using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1; CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, DP: disease progression

<sup>c</sup> Progression-Free Survival (PFS)

### Anmerkung/Fazit der Autoren

More investigation is needed to determine the efficacy, tumor responsiveness, and the safety profile of PD-1 and PD-L1 inhibitors in NMSC.

PD-1 and PD-L1 inhibitors exhibit treatment efficacy in a variety of non-melanoma skin cancers.

### Kommentare zum Review

Ergebnisse der Qualitätsbewertung nicht erkennbar.

Alle dargestellten Studien waren einarmig. Der für die unkontrollierten, klinischen Studien vergebene LOE von 2 erscheint fragwürdig. Der LOE dieser Studien entspricht eher 4.

## 3.4 Leitlinien

---

### Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team, 2019 [1].

Alberta Health Services

Merkel cell carcinoma

#### Fragestellung

##### GUIDELINE QUESTIONS

- What is the widely accepted staging classification for Merkel cell carcinoma (MCC)?
- What is the most appropriate treatment for MCC Stage I-IV?
- What are the management strategies for recurrence of MCC?
- How should a patient with MCC be followed?

#### Methodik

***Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.***

##### Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäres Gremium (surgeons, dermatologists, dermatopathologists, medical oncologists, radiation oncologists, nurses, and researchers), Patientenbeteiligung nicht erwähnt
- Keine einsehbare Darlegung der Interessenkonflikte, finanzielle Unabhängigkeit wird angegeben;
- Systematische Suche dargelegt, Auswahl und Bewertung der Evidenz wird in Handbuch beschrieben, ist in Leitlinie aber nicht dargelegt;
- Formale und informale Konsensusprozesse und sind im Handbuch dargelegt, externes Begutachtungsverfahren ist nicht beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz wird diskutiert;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- The MEDLINE, CINAHL, Cochrane, ASCO abstracts and proceedings, and PubMed databases were searched for practice guidelines, systematic reviews, and clinical trials relevant to the topic. In addition, individual guideline organizations were searched for relevant practice guidelines. Search terms included 'Merkel cell carcinoma' and 'skin or cutaneous'. The original search included publications from the year 1966 and onward with subsequent updates covering publications from the date of the last search through the date on which the update was conducted. The latest update searched MEDLINE and PubMed databases (January 2015 through December 2018).

##### LoE / GoR

- Im Handbuch beschrieben in LL nicht angewendet.

### Empfehlungen für das metastasierte Stadium

- Multidisciplinary tumour board consultation to consider: immunotherapy preferred or combination of chemotherapy, radiation therapy or surgery as palliative care.
- Full imaging work up.
- Management should be individually tailored.
- Clinical trial is preferred.

Systemic immunotherapy should be considered as a treatment option for disseminated disease. Phase II of the JAVELIN Merkel 200 trial studied Avelumab in patients with metastatic MCC either as 1st line therapy<sup>48</sup> or in chemotherapy-refractory MCC<sup>49-51</sup>. In patients with no prior systemic therapy, after a median follow-up of 5.1 months (range 0.3-11.3 months), the overall response rate was 62.1%, and 83% of patients had a duration of response of at least 6 months<sup>48</sup>. In patients treated with avelumab after progression on chemotherapy, the overall response rate was 33.0% after a minimum follow up of 12 months. At the time of data cut-off, 72.4% of responses were ongoing<sup>51</sup>. A different phase II trial studied patients with advanced MCC treated with pembrolizumab<sup>52</sup>; after a median follow up of 33 weeks (range 7-53 weeks) the overall response rate was 56%, with a response duration ranging from 2.2-9.7 months. The ongoing CHECKMATE 358 phase I/II trial is studying nivolumab in patients with resectable MCC<sup>53</sup>. In patients treated with nivolumab prior to surgery, 80% had tumour regression and 65% had a major pathologic response including 8 complete responses.

#### Referenzen aus Leitlinie

48. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob JJ, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018 Sep 1;4(9):e180077.
49. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 Oct;17(10):1374-1385.
50. Kaufman HL, Hunger M, Hennessy M, Schlichting M, Bharmal M. Nonprogression with avelumab treatment associated with gains in quality of life in metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol* 2018 Feb;14(3):255-266.
51. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after  $\geq 1$  year of follow-up: JAVELIN Merkel200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2018 Jan 19;6(1):x.
52. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2016 Jun 30;374(26):2542-2552.
53. Topalian SL, Bhatia S, Kudchadkar RR, Amin A, Sharfman WH, Lebbe C, et al. Nivolumab (Nivo) as neoadjuvant therapy in patients with resectable Merkel cell carcinoma (MCC) in CheckMate 358. *JCO* 2018;36(15):9505.

## National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2019 [6].

Merkel Cell Carcinoma. Version 1.2020

### Fragestellung

The NCCN Non-Melanoma Skin Cancer Panel has developed guidelines outlining treatment of MCC to supplement the squamous cell and basal cell skin cancer guidelines (see [NCCN Guidelines for Basal Cell Skin Cancer](#) and [NCCN Guidelines for Squamous Cell Skin Cancer](#)). MCC is a rare tumor; therefore, prospective, statistically significant data are lacking to verify the validity of prognostic features or treatment outcomes. The panel relied on trends that are documented in smaller individual studies, in meta-analyses, and in their own collective experiences.

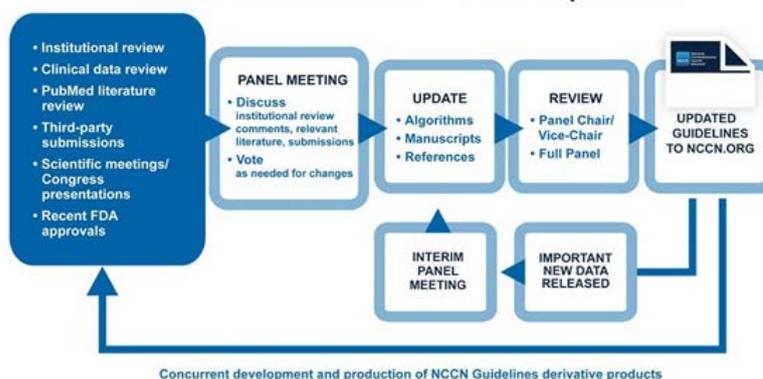
### Methodik

**Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.**

#### Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinär zusammengesetztes Leitliniengremium; Beteiligung von Patientenvertretung unklar
- Interessenkonflikte dargelegt, auf Website der Organisation allgemeine Policy for disclosure of financial relationships and for management of potential conflicts of interest verfügbar
- Systematische Suche der Literatur (siehe unten)
- Auswahl und Bewertung der Literatur unklar
- Konsensusprozesse unklar
- Kein externes Begutachtungsverfahren
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### NCCN Guidelines® Development



#### Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic search in PubMed; search terms: merkel AND cell AND (carcinoma OR cancer OR malignancy OR lesion OR tumor)
- Keine Angabe des Recherchedatums

## LoE / GoR

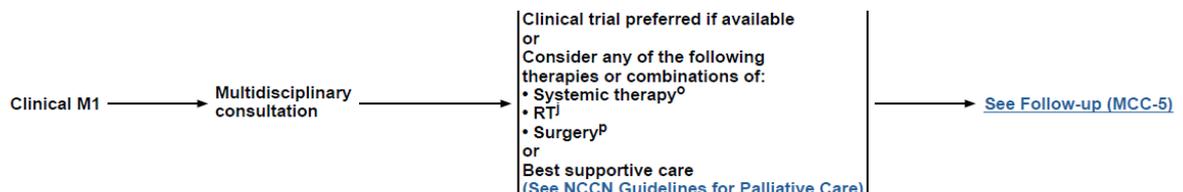
The specific definitions of the NCCN categories for recommendations are included below:

- Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate;
- Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate;
- Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate;
- Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

For the 'uniform NCCN consensus' defined in Category 1 and Category 2A, a majority Panel vote of at least 85% is required. For the 'NCCN consensus' defined in Category 2B, a Panel vote of at least 50% (but less than 85%) is required. Lastly, for recommendations where there is strong Panel disagreement regardless of the quality of the evidence, NCCN requires a Panel vote of at least 25% to include and designate a recommendation as Category 3. The large majority of the recommendations put forth in the Guidelines are Category 2A. Where categories are not specified within the Guidelines, the default designation for the recommendation is Category 2A.

## **Empfehlungen für die Behandlung des metastasierten Stadiums**

### TREATMENT OF CLINICAL M1 DISEASE



<sup>j</sup> See Principles of Radiation Therapy (MCC-B).

<sup>o</sup> See Principles of Systemic Therapy (MCC-D).

<sup>p</sup> Under highly selective circumstances, in the context of multidisciplinary consultation, resection of oligometastasis can be considered.

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.

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY

General Principles

- Expedient initiation of adjuvant therapy after surgery is preferred as delay has been associated with worse outcomes.
- There is limited evidence supporting dosing recommendations for MCC. Dose ranges provided are based on clinical practice at NCCN Member Institutions and clinical evidence from studies of other types of skin cancer.

General Treatment Information—Primary MCC Tumor Site

- Treatment Information
  - ▶ Bolus is used to achieve adequate skin dose. Wide margins (5 cm) should be used, if possible, around the primary site. If electron beam is used, an energy and prescription isodose should be chosen that will deliver adequate dose to the lateral and deep margins.
- General Dosing Prescription
  - ▶ All doses are at 2 Gy/d standard fractionation.
  - ▶ Palliation: A less protracted fractionation schedule may be used in the palliative setting, such as 30 Gy in 10 fractions.

<u>Following Resection of Primary MCC</u>	<u>Dose Recommendations</u>
Adjuvant RT	
Negative resection margins	50–56 Gy
Microscopically positive resection margins	56–60 Gy
Grossly positive resection margins and further resection not possible	60–66 Gy
or	
Consider observation*	
<u>No Previous Resection of Primary MCC</u>	<u>Dose Recommendations</u>
Unresectable	60–66 Gy
Surgery refused by patient	60–66 Gy
Surgery would result in significant morbidity	60–66 Gy

\*Consider observation of the primary site in cases where the primary tumor is small (eg, <1 cm) and widely excised with no other adverse risk factors such as LVI or immunosuppression.

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.

Version 1.2020, 10/02/19 © 2019 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.

MCC-B  
1 OF 2

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY

General Treatment Information—Draining Nodal Basin

- Treatment Information
  - ▶ Irradiation of in-transit lymphatics is often not feasible unless the primary site is in close proximity to the nodal bed.
- General Dosing Prescription
  - ▶ All doses are at 2 Gy/d standard fractionation.
  - ▶ In the palliative setting, a wide range of fractionation schedules may be used, including less protracted fractionation schedules ranging from 30 Gy in 10 fractions to 8 Gy in 1 fraction.

	<u>Dose Recommendations</u>
No SLNB or LN dissection	
Clinically evident lymphadenopathy	60–66 Gy <sup>1,2</sup>
Clinically node negative, but at risk for subclinical disease	46–50 Gy
SLNB without LN dissection	
SLN negative — RT not indicated, unless at risk for false-negative SLNB <sup>3,4,5</sup>	Observation
SLN positive <sup>6</sup>	50–56 Gy
After LN dissection with multiple involved nodes and/or extracapsular extension <sup>7</sup>	50–60 Gy

<sup>1</sup> Lymph node dissection is the recommended initial therapy for clinically evident adenopathy, followed by postoperative RT if indicated.

<sup>2</sup> Shrinking field technique.

<sup>3</sup> Consider RT when there is a potential for anatomic (eg, previous WLE), operator, or histologic failure (eg, failure to perform appropriate immunohistochemistry on SLNs) that may lead to a false-negative SLNB.

<sup>4</sup> In the head and neck region, risk of false-negative SLNB is higher due to aberrant lymphatic drainage and frequent presence of multiple SLN basins. If SLNB is unsuccessful, consider irradiating draining nodal basin for subclinical disease.

<sup>5</sup> Consider RT to draining nodal basin identified by lymphoscintigraphy in cases of profound immunosuppression (ie, solid organ transplant recipients).

<sup>6</sup> Microscopic nodal disease (SLN positive) is defined as nodal involvement that is neither clinically palpable nor abnormal by imaging criteria, and microscopically consists of small metastatic foci without extracapsular extension.

<sup>7</sup> Adjuvant RT following lymph node dissection is only indicated for multiple involved nodes and/or the presence of extracapsular extension. Adjuvant RT following LN dissection is generally not indicated for patients with low tumor burden on SLNB or with a single macroscopic clinically detected lymph node without extracapsular extension.

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.

Version 1.2020, 10/02/19 © 2019 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.

MCC-B  
2 OF 2

## PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY<sup>1</sup>

### Local Disease:

- Adjuvant chemotherapy is not recommended.
- Recurrent locally advanced
  - ▶ Consider pembrolizumab<sup>2</sup> if curative surgery and curative RT are not feasible.<sup>3</sup>

### Regional Disease:

- Clinical trial (preferred)
  - For recurrent regional disease, consider pembrolizumab<sup>2</sup> if curative surgery and curative RT are not feasible.
  - Adjuvant chemotherapy is not routinely recommended for regional disease as survival benefit has not been demonstrated in available retrospective studies, but could be used on a case-by-case basis if clinical judgment dictates.
- Options useful in certain circumstances:
- ▶ Cisplatin ± etoposide
  - ▶ Carboplatin ± etoposide

### Disseminated Disease:

- Clinical trial (preferred)
- Preferred interventions:
  - ▶ Avelumab<sup>2</sup>
  - ▶ Pembrolizumab<sup>2</sup>
  - ▶ Nivolumab<sup>2</sup>
- Useful in certain circumstances as clinical judgment dictates for patients with contraindications to checkpoint immunotherapy:
  - ▶ Cisplatin ± etoposide
  - ▶ Carboplatin ± etoposide
  - ▶ Topotecan
  - ▶ Cyclophosphamide, doxorubicin (or epirubicin), and vincristine (CAV)

<sup>1</sup> When available and clinically appropriate, enrollment in a clinical trial is recommended. The literature is not directive regarding the specific chemotherapeutic agent(s) offering superior outcomes, but the literature does provide evidence that MCC is chemosensitive, although the responses are not durable, and the agents listed above have been used with some success.

<sup>2</sup> Preliminary data from non-randomized trials in patients with MCC demonstrate that rates of durable response are improved with PD-1/PD-L1 blockade compared with cytotoxic therapy. The safety profiles for checkpoint immunotherapies are significantly different from cytotoxic therapies. Consult prescribing information for recommendations on detection and management of immune-related adverse events associated with checkpoint immunotherapies. Clinician and patient education is critical for safe administration of checkpoint immunotherapies.

<sup>3</sup> Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et. al. Durable tumor regression and overall survival in patients with advanced Merkel cell carcinoma receiving pembrolizumab as first-line therapy. *J Clin Oncol* 2019;37:693-702.

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.

cm) around the primary site should be used if possible. If electron beam is used, an energy and prescription isodose should be chosen that will deliver adequate dose to the lateral and deep margins. If RT to the primary site is being used for palliation, a less protracted fractionation schedule may be used, such as 30 Gy in 10 fractions.

### NCCN Recommendations for Treatment of Distant Metastatic Disease

The panel recommends multidisciplinary tumor board consultation for patients with distant metastatic disease (M1) to consider options for management. Comprehensive imaging is recommended for all patients with any clinically detected and pathologically proven regional or distant metastases.

In general, the management of patients with distant metastases must be individually tailored. Clinical trial is preferred if available, as little data are available to suggest the best approach for active treatment. The multidisciplinary panel may consider treatment with one or more of the following modalities: systemic therapy, radiation, and surgery. Systemic therapy and RT will likely be the primary treatment options to consider. Surgery may be beneficial in highly selective circumstances for resection of oligometastasis or symptomatic lesions. All patients should receive best supportive care, and depending on the extent of the disease and other case-specific circumstances, palliative care alone may be the most appropriate option for some patients.

### Systemic Therapy as Active Treatment for Metastatic or Unresectable Disease

#### Chemotherapy

Responses to chemotherapy in patients with MCC have been reported for a variety of regimens, including regimens that contain platinum agents (often in combination with etoposide), cyclophosphamide (often in

combination with doxorubicin or epirubicin and vincristine; CAV), cyclophosphamide with methotrexate and 5-fluorouracil (CMF), paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel, ifosfamide, anthracycline, 5-fluorouracil, topotecan, gemcitabine, irinotecan, and a variety of other agents.<sup>189,236,277-281</sup> In analyses including more than 20 patients, reported overall response rates to chemotherapy for patients with MCC were usually around 40% to 60%, but in several studies the response rate appeared to depend on the number of prior chemotherapy regimens already attempted, with some studies reporting response rates up to 70% for first-line chemotherapy, and as low as 9% to 20% in patients who received one or more prior lines of chemotherapy.<sup>189,236,277-282</sup> Reported responses to chemotherapy were fairly short-lived, with a median duration ranging from approximately 2 to 9 months.<sup>189,236,278-282</sup> Reported rates of toxic death in patients receiving chemotherapy for MCC were between 3% and 10%, with elderly patients being at higher risk.<sup>189,236,278</sup>

#### Immunotherapy

In addition to case reports of patients with MCC responding to checkpoint immunotherapies,<sup>283-288</sup> phase I/II trials are currently evaluating response to avelumab, an anti-PD-L1 agent, and to the anti-PD-1 agents pembrolizumab and nivolumab, in patients with advanced MCC with measurable disease.<sup>289-293</sup>

A phase II, single-arm multicenter trial (NCT02267603) tested pembrolizumab in patients with either distant metastatic (n = 24) or recurrent locoregional (n = 2) MCC not amenable to definitive surgery or RT and no prior systemic treatment for unresectable disease.<sup>292</sup> After a median follow-up of 33 weeks (range, 7–53), the overall response rate for pembrolizumab was 56%. Further follow-up is needed to assess durability of response and PFS, although based on this early analysis response duration ranged from at least 2.2 months to at least 9.7 months.<sup>292</sup>



The JAVELIN Merkel 200 trial (NCT02155647) is an open-label multicenter trial testing avelumab in patients with histologically confirmed and measurable stage IV distant MCC.<sup>289-291</sup> In an interim analysis of patients with no prior systemic therapy for metastatic MCC (median follow-up, 5.1 months; range, 0.3–11.3 months), overall response rate to avelumab was 62% among those with at least 3 months follow-up (n = 29), and confirmed response rate was 71% among those with at least 6 months follow-up.<sup>291</sup> Further follow-up is needed to determine response duration, but the preliminary calculation of median PFS of 9.1 months appears promising compared with previously published retrospective analyses in which PFS after first-line chemotherapy ranged from 3 to 5 months.<sup>279,280</sup> However, influence of chemotherapy on PFS could be negatively affected by the inherent biases of patient selection associated with retrospective studies.

The JAVELIN Merkel 200 trial also included a cohort of patients treated with avelumab after progression on one or more prior lines of systemic therapy.<sup>289,290</sup> After a minimum 12-month follow-up (median, 16.4 months; range, 12.1–25.4), overall response rate was 33% in this cohort, and although follow-up was insufficient to determine median duration of response, an estimated 93% of responses will last at least 6 months and 74% will last at least 1 year.<sup>290</sup> This response rate for avelumab is within the same range (9%–45%) reported in retrospective studies of patients who received second- or subsequent-line chemotherapy for MCC.<sup>189,279-281</sup> However, retrospective analyses of patients with MCC treated with second- or subsequent-line chemotherapy report short-lived responses, with median duration of response ranging from 1.7 to 3.4 months.<sup>279-281</sup> For the cohort of patients in the JAVELIN Merkel 200 trial treated with avelumab for MCC refractory to previous lines of chemotherapy, median PFS was 2.7 months,<sup>290</sup> which is within the same range (median 2–3 months) as reported in retrospective studies of patients receiving second-line or subsequent chemotherapy for MCC.<sup>279-281</sup> However, the Kaplan-

Meier PFS curve for avelumab appears to suggest that a notable fraction of the patients may experience long-term responses.<sup>290</sup> Although the data need to mature, median OS was estimated to be 12.9 months for patients treated with avelumab as second-line or subsequent systemic therapy for MCC, and the Kaplan-Meier curve for OS appears to suggest that long-term survival may be possible.<sup>290</sup> Previous retrospective studies reported median OS ranging from 4.4 to 5.7 months for patients with MCC treated with multiple lines of chemotherapy.<sup>279-281</sup>

Results from the JAVELIN Merkel 200 trial led to FDA approval of avelumab for treatment of metastatic MCC. Although the label only includes data from the cohort of patients who received avelumab for previously treated metastatic disease, the FDA approved avelumab for all patients (aged 12 years or older) with metastatic MCC, regardless of treatment history.<sup>294</sup> This indication was approved under accelerated approval based on response rate and duration of response, but continued approval may be contingent on results from confirmatory trials.

Preliminary results from the Checkmate 358 phase I/II trial that were reported in a conference abstract suggest that MCC is also sensitive to nivolumab.<sup>293</sup> For 22 evaluable patients treated with nivolumab for MCC and measurable disease, ORR was 68% after a median follow-up of 26 weeks (range, 5–35 weeks).<sup>293</sup> Although small sample sizes preclude meaningful statistical comparisons, ORR was slightly higher for patients without prior systemic treatment (n = 14) compared with those who had 1 or 2 prior systemic therapies (n = 8): 71% versus 63%.

Based on the preliminary analyses of phase I/II trials previously described, toxicity profiles in patients with MCC were similar for avelumab, pembrolizumab, and nivolumab, with treatment-related adverse events (AEs) occurring in 68% to 77% of patients, and grade 3 or 4 AEs occurring in 5% to 21%.<sup>289,291-293</sup> Immune-related AEs were seen in <20% of patients receiving avelumab, and were all grade 1 or 2.<sup>289,291</sup>

Version 1.2020, 10/02/19 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

#### **NCCN Recommendations for Selection of Systemic Therapy for Distant Metastatic Disease**

Clinicians should exercise independent medical judgment in choosing the systemic therapy regimen. Although the NCCN Panel recognized that MCC is a rare disease that precludes robust randomized studies, enrollment in clinical trials is encouraged whenever available and appropriate. Clinical trials testing therapies shown to be effective against other metastatic cancers (eg, melanoma) should be considered.<sup>295-299</sup>

Preliminary data demonstrate an early promising signal for anti-PD-L1 (avelumab) and anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) checkpoint immunotherapy in patients with metastatic MCC and measurable disease. Although there are no randomized comparative trials demonstrating superiority of checkpoint immunotherapy compared with chemotherapy, checkpoint immunotherapies provide response rates similar to those previously reported for chemotherapy, and may provide greater durability of response. Therefore, avelumab, nivolumab, and pembrolizumab are included as recommended systemic therapy options for treatment of disseminated disease, and use of cytotoxic therapies in this setting is discouraged unless the patient has contraindications to checkpoint immunotherapy or has experienced relapse or progression during or after previous treatment with checkpoint immunotherapy. Of these 3 checkpoint immunotherapies (avelumab, pembrolizumab, and nivolumab) recommended by NCCN as options for metastatic MCC, only avelumab has been FDA-approved for use in this setting.<sup>294,300,301</sup>

The safety profiles for checkpoint immunotherapies are significantly different from cytotoxic therapies, so clinician and patient education is critical for safe administration of checkpoint immunotherapies. It is important to consult the prescribing information for recommendations regarding contraindications to checkpoint immunotherapy as well as the detection and management of immune-related AEs.<sup>294,300,301</sup>

MS-25

For patients with contraindications to checkpoint immunotherapy (including lack of durable response), cytotoxic therapies may be considered depending on the clinical circumstances, because these therapies are highly toxic and unlikely to offer lasting clinical benefit for patients with disseminated MCC. Due to lack of comparative trials, the literature is not directive regarding which cytotoxic therapies provide superior outcomes. However, there are data to support that MCC is chemosensitive, although the responses are not durable. For select cases, the multidisciplinary team may consider the following cytotoxic options for which at least some limited data show activity in MCC: cisplatin with or without etoposide, carboplatin with or without etoposide, topotecan, or the CAV combination therapy regimen (cyclophosphamide, doxorubicin [or epirubicin], and vincristine). There are no data regarding the optimal sequence of systemic therapies. Ongoing clinical trials are testing targeted therapies (eg, crizotinib) and other checkpoint immunotherapies in patients with MCC.

#### **Follow-up and Recurrence**

##### **Patterns of Recurrence and Metastases**

As described previously, several large studies (n > 100) document the development of recurrence in approximately 25% to 50% of all cases of MCC.<sup>5,15,18,25,26,30</sup> Large meta-analyses have shown that at least half of patients with MCC develop lymph node metastases and nearly one third develop distant metastases.<sup>23-26</sup> Smaller but more recent studies have reported similar or higher rates.<sup>27-29</sup> Based on data from large retrospective analyses (n > 100), the median time to recurrence in patients with MCC is about 8 to 9 months, with 90% of the recurrences occurring within 24 months.<sup>5,30,32,179</sup> Time to local recurrence is generally shorter than for regional recurrence, and time to distant metastasis is longer.<sup>15,18,30,239</sup> Distant metastases have been shown to arise in a wide range of anatomic locations, as described in the previous section entitled *Detection of Distant Metastatic Disease*. Due to the fast-growing nature of the disease, detection of multiple distant metastases at once is not uncommon.<sup>167</sup>

Version 1.2020, 10/02/19 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

#### **Referenzen aus Leitlinie**

189. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999;85:2589-2595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10375107>.

236. Fenig E, Brenner B, Katz A, et al. The role of radiation therapy and chemotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1997;80:881-885. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9307187>.

MS-26



275. National Institutes of Health. Adjuvant Therapy of Completely Resected Merkel Cell Carcinoma With Immune Checkpoint Blocking Antibodies Versus Observation (ADMEC-O). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02196961>. Accessed May 3, 2018.
276. National Institutes of Health. Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer (ADAM). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03271372>. Accessed May 3, 2018.
277. Sharma D, Flora G, Grunberg SM. Chemotherapy of metastatic Merkel cell carcinoma: case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1991;14:166-169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2028925>.
278. Tai PT, Yu E, Winquist E, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000;18:2493-2499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856110>.
279. Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med* 2016;5:2294-2301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27431483>.
280. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, et al. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol* 2017;13:1699-1710. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28605939>.
281. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget* 2017;8:79731-79741. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29108353>.
290. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after  $\geq 1$  year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2018;6:7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29347993>.
291. D'Angelo SP, Russell J, Lebke C, et al. Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic Merkel cell carcinoma: A preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29566106>.
292. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374:2542-2552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27093365>.
293. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, et al. Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC) [abstract]. Presented at the American Association for Cancer Research Annual Meeting, Washington, DC. Abstract CT074.
294. Prescribing information: BAVENCIO (avelumab) injection, for intravenous use 2017. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761049s002b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761049s002b1.pdf). Accessed May 3, 2018.
295. National Institutes of Health. A Study of T-VEC (Talimogene Laherparepvec) With or Without Radiotherapy for Melanoma, Merkel Cell Carcinoma, or Other Solid Tumors. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02819843>. Accessed May 3, 2018.
296. National Institutes of Health. Talimogene Laherparepvec and Nivolumab in Treating Patients With Refractory Lymphomas or Advanced or Refractory Non-melanoma Skin Cancers. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02978625>. Accessed May 3, 2018.
282. Satpute SR, Ammakkanavar NR, Einhorn LH. Role of platinum-based chemotherapy for Merkel cell tumor in adjuvant and metastatic settings. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:9049-9049. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15\\_suppl.9049](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.9049).
283. Mantripragada K, Birnbaum A. Response to anti-PD-1 therapy in metastatic Merkel cell carcinoma metastatic to the heart and pancreas. *Cureus* 2015;7:e403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26824006>.
284. Patnaik A, Kang SP, Rasco D, et al. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2015;21:4286-4293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25977344>.
285. Walocko FM, Scheier BY, Harms PW, et al. Metastatic Merkel cell carcinoma response to nivolumab. *J Immunother Cancer* 2016;4:79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27879975>.
286. Winkler JK, Bender C, Kratochwil C, et al. PD-1 blockade: a therapeutic option for treatment of metastatic Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2017;176:216-219. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27038231>.
287. Winkler JK, Dimitrakopoulou-Strauss A, Sachpekidis C, et al. Ipilimumab has efficacy in metastatic Merkel cell carcinoma: a case series of five patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28256019>.
288. Heppt MV, Schlaak M, Eigentler TK, et al. Checkpoint blockade for metastatic melanoma and Merkel cell carcinoma in HIV-positive patients. *Ann Oncol* 2017;28:3104-3106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28256019>.
289. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1374-1385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27592805>.
297. National Institutes of Health. Randomized Study of Nivolumab+Ipilimumab+/- SBRT for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03071406>. Accessed May 3, 2018.
298. National Institutes of Health. Pembrolizumab With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced or Metastatic Merkel Cell Cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03304639>. Accessed May 3, 2018.
299. National Institutes of Health. T-VEC in Non-melanoma Skin Cancer (20139157 T-VEC). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03458117>. Accessed May 3, 2018.
300. Prescribing information: KEYTRUDA (pembrolizumab) for injection, for intravenous use. 2017. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/125514s031b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s031b1.pdf). Accessed May 3, 2018.
301. Prescribing information: OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. 2018. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125554s058b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125554s058b1.pdf). Accessed May 3, 2018.
302. Haymerle G, Janik S, Fochtmann A, et al. Expression of Merkelcell polyomavirus (MCPyV) large T-antigen in Merkel cell carcinoma lymph node metastases predicts poor outcome. *PLoS One* 2017;12:e0180426. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28763479>.

---

**Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), Deutsche Krebsgesellschaft,  
Deutsche Dermatologische Gesellschaft, 2018 [2].**

S2k -Leitlinie -Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut) –Update  
2018

**Fragestellung**

Das Merkelzellkarzinom ist ein äußerst bösartiger Tumor des Menschen. Daher ist die Erstellung einer Leitlinie zur Harmonisierung und Optimierung der Behandlung dieser Erkrankung sinnvoll. Aufgrund des Vorliegens neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse sowie der Zulassung neuer therapeutischer Substanzen ist eine Aktualisierung dringend erforderlich.

Zielorientierung der Leitlinie

Leitlinien zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachbehandlung sollen dazu beitragen, den Wissensstand der behandelnden Ärztinnen und Ärzte\* zu aktualisieren und damit die Ergebnisqualität bei der Versorgung von Patienten mit dieser Erkrankung zu verbessern. Insbesondere soll der Anteil nicht sachgerecht exzidiertes und lokoregional nachbehandelter Merkelzellkarzinome und damit die Lokalrezidivrate, gesenkt werden.

**Methodik**

***Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.***

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche und Auswahl der Evidenz;
- keine Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren (externe Begutachtung erfolgte im Rahmen der Publikation der Leitlinie im Fachjournal JDDG) dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert (gültig vom 31.12.2018 bis 30.12.2021)

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in den PubMed und PubAtlas Datenbanken unter den Begriffen „Merkel cell carcinoma“, „MCC“, „Merkelzellkarzinom“, „MZK“, „Cutaneous neuroendocrine carcinoma“, „Primary neuroendocrine carcinoma of the skin“, „Trabecular carcinoma of the skin“, „Merkel cell polyomavirus“ und „MCPyV“.
- Keine Angabe des Recherchedatums

LoE

- Es wurden keine Evidenzlevel vergeben.

## GoR

Beschreibung	Ausdrucksweise
Starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
Empfehlung offen	kann

Die Konsensstärke wurde in dieser Leitlinie nach folgender prozentualen Zustimmung festgelegt:

- Starker Konsens > 95 % der Stimmberechtigten
- Konsens > 75 – 95 % der Stimmberechtigten
- Mehrheitliche Zustimmung > 50 – 75 % der Stimmberechtigten

## Empfehlungen

### 4 Operative Verfahren

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei Primärtumoren ohne Hinweise auf das Vorliegen von Organmetastasen soll eine vollständige chirurgische Exzision mit adäquatem Sicherheitsabstand durchgeführt werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Wegen der Häufigkeit einer lymphogenen Metastasierung und zur besseren Einschätzung der Prognose soll bei klinischer und bildgebender N0-Situation eine Schildwächterlymphknotenbiopsie erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei positivem Schildwächterlymphknoten sollte eine therapeutische Lymphknotendissektion der betroffenen Region durchgeführt werden.	↑	Starker Konsens (100%)
Bei Lokalrezidiven soll die chirurgische R0-Resektion erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen soll eine bildgebende Untersuchung, im Zweifel mit anschließender diagnostischer Lymphadenektomie erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen soll eine therapeutische Lymphknotendissektion der betroffenen Lymphknotenregion durchgeführt werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Die operative Sanierung von Fernmetastasen kann im Einzelfall dann erwogen werden, wenn mit für den Patienten vertretbarem Aufwand eine klinische R0-Situation erreichbar erscheint.	○	Starker Konsens (100%)

#### 4.3 Lokalrezidive, in transit Metastasen und Fernmetastasen

Bei Lokalrezidiven, in transit Metastasen, oder bereits klinisch evidenten Lymphknotenmetastasen ist die chirurgische Resektion oder Strahlentherapie unter

Berücksichtigung der operativen Belastung und des übrigen Gesundheitszustandes zu diskutieren [84]. In jedem Fall sollte die Intervention mit kurativer Intention vorgenommen werden.

Bei Vorliegen von solitären Organmetastasen wird eine chirurgische Intervention empfohlen. Bei multiplen Metastasen wird eine systemische Therapie empfohlen (Kapitel 6).

## 5 Strahlentherapie

Statement	Zustimmung
<p>Im Stadium der Fernmetastasierung wird die Bestrahlung im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte neben der chirurgischen Exzision und/oder einer systemischen Chemo- oder Immuntherapie eingesetzt. Dieses Vorgehen ist im Einzelfall abzuwägen und wird in der Regel in palliativer Intention durchgeführt.</p>	<p>Starker Konsens (100%)</p>

### 5.2 Therapeutische Strahlentherapie

Nicht operable, klinisch manifeste Metastasen können mit einer primären Strahlentherapie lokal kontrolliert werden [93,96]. Im Stadium der Fernmetastasierung kann die Bestrahlung im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte neben chirurgischer Exzision und/oder einer systemischen Chemo- oder Immuntherapie eingesetzt werden. Dieses Vorgehen ist im Einzelfall abzuwägen und wird in der Regel in palliativer Intention durchgeführt [97].

## 6 Systemische Therapie

Statement	Zustimmung
Für das MCC gibt es bisher keine etablierte systemische Therapie, für die in einer prospektiv-randomisierten Studie eine Verbesserung des Rezidiv-freien Überlebens (PFS) oder des Gesamtüberlebens (OS) demonstriert werden konnte.	Starker Konsens (100%)
Eine Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1 Blockade erscheint einer Chemotherapie sowohl in der Toxizität als auch in der Dauer des Ansprechens überlegen.	Starker Konsens (100%)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Im Falle einer Fernmetastasierung oder einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, die nicht durch operative oder strahlentherapeutische Interventionen kontrolliert werden kann, soll die Indikation zur Systemtherapie geprüft werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Im Falle einer Fernmetastasierung oder einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, die nicht durch operative oder strahlentherapeutische Interventionen kontrolliert werden kann, sollte die Indikation zur Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1 Blockade geprüft werden	↑	Starker Konsens (100%)
Bei Progress der Erkrankung unter einer Immuntherapie oder Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie sollte die Indikation eine Chemotherapie geprüft werden	↑	Starker Konsens (100%)

Die Empfehlungen zur systemische Therapie des fortgeschrittenen MCCs basierten bis vor kurzem auf in der Regel unizentrischen, retrospektiven Datenanalysen, Deduktion von anderen Tumorentitäten und persönlichen Erfahrungen [1]. Trotz wesentlicher Fortschritte im Verständnis der Biologie der Erkrankung sowie systematischen retrospektiven Datenerhebungen und ersten prospektiven Therapiestudien basieren auch die aktuellen Empfehlungen nicht auf prospektiv randomisierten Studien.

### 6.1 Immuntherapie

Die Rationale für die Immuntherapie mit Immuncheckpointinhibitoren beim metastasierten MCC beruht bei Virus-positiven Tumoren auf der Expression viraler Antigene und bei Virus-negativen Tumoren auf der hohen Mutationslast [103]. Prospektive einarmige Studien liegen für gegen PD1 und PD-L1 gerichtete Antikörper vor. In der ersten publizierten Phase II Studie zur Therapie des metastasierten MCC mit anti-PD1-Antikörpern (Pembrolizumab) wurden 26 therapie-naive Patienten behandelt [104]. Unter 25 auswertbaren Patienten zeigte sich bei 14 Patienten ein objektives Ansprechen mit vier Komplettremissionen (CR+PR: 56% [95% CI 35-76]). Das geschätzte progressionsfreie Überleben (mediane Nachbeobachtungszeit von 33 Wochen) lag nach sechs Monaten bei 67% [95% CI, 49-86]. In einer zweiten Phase I/II Studie wurden 25 vor- oder unbehandelte Patienten mit dem anti-PD-1-Antikörper Nivolumab therapiert. Von den 15 unbehandelten Patienten erreichten 73% ein objektives Ansprechen, bei den übrigen

vorthera­pierten Patienten waren es 50%. Drei Viertel der Remissionen waren nach einer medianen Nachbeobach­tungszeit von einem Jahr noch andauernd.

In einer weiteren Phase II Studien wurde das Ansprechen des anti-PD-L1-Antikörpers Avelumab bei Patienten, die bereits mindestens eine zytostatische Therapie erhalten hatten, evaluiert [105]. Unter 88 Patienten wurde bei acht Patienten eine Komplettremission und bei 20 Patienten eine partielle Remission erreicht (objektives Ansprechen 31.8% [95 CI: 21.9-43.1]) [106]. Die Ansprechrate lag für Patienten, die nur eine Vortherapie erhalten hatten, mit 40% deutlich höher als bei Patienten mit zwei und mehr Vortherapien (22%). Die Studie wurde nachfolgend um Patienten in der ersten Therapielinie erweitert. Bei 29 auswertbaren Patienten mit mehr als drei Monaten Nachbeobachtung zeigte sich hier eine Ansprechrate von 62% (95%CI 42-79); 16 der 18 Ansprecher waren bereits zum ersten Staging nach sechs Wochen beobachtet worden [107]. Aufgrund dieser Daten wurde Avelumab zur Therapie des fortgeschrittenen MCCs von der FDA und EMA zugelassen. Alle genannten Studien zeichnen aus, dass ein klinisches Ansprechen unabhängig vom Virusstatus und der PD-L1 Expression beobachtet wurde. Wenn auch bei hoher Tumorlast ein Ansprechen möglich ist, erweist sich der frühzeitige Einsatz der Immuntherapie durchgehend als günstiger.

## 6.2 Chemotherapie

Das MCC ist in der Regel ein chemosensitiver Tumor, der allerdings zu einer raschen Resistenzentwicklung neigt [108]. Eingesetzte Therapieschemata orientieren sich aufgrund histomorphologischer Ähnlichkeiten oft am kleinzelligen Bronchialkarzinom; die Wirksamkeit dieser Therapien wurde aber nicht in kontrollierten Studien überprüft. Anthrazykline, Antimetabolite, Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, und Platinderivate entweder als Monotherapie oder in Zweifach- bzw. seltener Dreifachkombination gelten als wirksame Therapien. Ein umfassendes systematisches Review zur zytostatischen Therapie des fortgeschrittenen MCC identifizierte 35 Publikationen [108], darunter größtenteils Fallserien. Die Ansprechraten in diesen Publikationen lagen zwischen 23 und 61%, mit höheren Ansprechraten in der ersten Therapielinie (53–61%) im Gegensatz zur Zweitliniensituation (23–45%). Die Ansprechdauer lag sowohl in der Erst- als auch in der Zweitliniensituation unter 8 Monaten [109,110]. Aufgrund der teilweise hohen Toxizität insbesondere der Kombinationstherapien müssen diese vor allem für ältere Patienten aufgrund häufig eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sowie Knochenmarksreserve auf den individuellen Fall angepasst werden. Die Prinzipien der geriatrischen Onkologie sind unbedingt ebenso wie die aktuell gültige Version der S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ zu berücksichtigen.

### Referenzen aus Leitlinien

84. Veness M, Howle J. Radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: The Westmead Hospital experience of 41 patients. *Austral J Dermatol* 2014;56:19–24.
93. Fang LC, Lemos B, Douglas J, et al. Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2010;116:1783–90.
94. Iyer JG, Storer BE, Paulson KG, et al. Relationships among primary tumor size, number of involved nodes, and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:637–43.
95. Lok B, Khan S, Mutter R, et al. Selective radiotherapy for the treatment of head and neck Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2011;118:3937–44.
96. Bishop AJ, Garden AS, Gunn GB, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: Favorable outcomes with radiotherapy. *Head Neck* 2015;38:E452–8.
97. Hennes S, Vereecken P. Management of Merkel tumours: An evidence-based review. *Curr Opin Oncol* 2008;20:280–6.
103. Terheyden P, Becker JC. New developments in the biology and the treatment of metastatic Merkel cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2017.
104. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with Pembrolizumab in advanced Merkel cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374:2542–52.
105. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1374-1385

106. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after  $\geq 1$  year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):e7.
107. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C, et al. efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage iv metastatic merkel cell carcinoma: a preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(9)e1800077
108. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, et al. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol* 2017;13:1263–79.
109. Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med* 2016;5:2294–301.
110. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget* 2017;8:79731–41.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2019) am 19.11.2019

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Merkel Cell] explode all trees
2	(merkel* OR merkle*):ti,ab,kw AND (cell*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
	5 with Cochrane Library publication date from Nov 2014 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 19.11.2019

#	Suchfrage
1	carcinoma, merkel cell[mh]
2	(merkel*[tiab] OR merkle*[tiab]) AND (cell[tiab] OR cells[tiab])
3	(((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malign*[tiab]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab]

	OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	(#6) AND ("2014/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.11.2019

#	Suchfrage
1	carcinoma, merkel cell[mh]
2	(merkel*[tiab] OR merkle*[tiab]) AND (cell[tiab] OR cells[tiab])
3	(cutaneous[ti] OR skin[ti])
4	((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malign*[tiab]
5	(#2 OR #3) AND #4
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
8	(#7) AND ("2014/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

## Referenzen

1. **Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team.** Merkel cell carcinoma [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2019. [Zugriff: 19.11.2019]. (Clinical practice guideline; CU-004 Version 6). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu004-merkel-cell.pdf>.
2. **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Dermatologische Gesellschaft.** S2k -Leitlinie - Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut): Update 2018 [online]. AWMF-Registernummer 032/023. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 19.11.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-023l\\_S2k\\_Merkelzellkarzinom\\_2018-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-023l_S2k_Merkelzellkarzinom_2018-12.pdf).
3. **Choi FD, Kraus CN, Eisensohn AN, Carley SK, Lehmer LM, Nguyen RT, et al.** PD-1 and PD-L1 inhibitors in the treatment of non-melanoma skin cancer: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2019.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) - Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom [online]. 17.10.2019. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 19.11.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-569/AM-RL-VI-Off-label-2019-10-17.pdf>.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 - Avelumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 19.11.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-316/2018-03-16\\_Geltende-Fassung\\_Avelumab\\_D-308.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-316/2018-03-16_Geltende-Fassung_Avelumab_D-308.pdf).
6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Merkel Cell Carcinoma. Version 1.2020 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2019. [Zugriff: 19.11.2019]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mcc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf).