

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avelumab (Bavencio®)

Merck Serono GmbH
und
Pfizer Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.03.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B7.1	Lymphozyten-Aktivierungsantigen CD80
CD	Cluster of Differentiation
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen
EU	Europäische Union
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IERC	Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung (Independent Endpoint Review Committee)
IgG1	Immunglobulin G1
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MCC	Merkelzellkarzinom (Merkel Cell Carcinoma)
MMRM	Mixed Model for Repeated Measure
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Nicht erreicht
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
PD-1	Programmierter Zelltod 1 (Programmed Cell Death 1 Protein)
PD-L1	Programmierter Zelltod-Ligand 1 (Programmed Cell Death Ligand 1)
PD-L2	Programmierter Zelltod-Ligand 2 (Programmed Cell Death Ligand 2)
RCC	Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMP	Risk-Management-Plan
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small-Cell Lung Cancer)
TNM	Tumor-Node-Metastasis
UV	Ultraviolett

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Avelumab
Handelsname:	Bavencio®
ATC-Code:	L01XC31

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

Avelumab (Bavencio®) ist in Europa zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom sowie in Kombination mit Axitinib für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom.

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

Avelumab wurde als Monotherapie in Europa am 18. September 2017 zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassen. Es gibt keine weiteren in Europa zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit Merkelzellkarzinom.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.	18.09.2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: MCC: Merkelzellkarzinom.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	Therapie nach Maßgabe des Arztes

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.

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

Neben Avelumab ist in Deutschland kein weiteres Arzneimittel im Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom zugelassen. Die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt primär eine Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor. Dementsprechend bildet eine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter besonderer Berücksichtigung der Evidenzlage, die zVT für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ab.

Vor der Verfügbarkeit von PD-1/PD-L1-Inhibitoren in Deutschland wurden in der S2k-Leitlinie ausschließlich für diese Indikation nicht zugelassene Chemotherapien aufgeführt. Das Ansprechen auf diese Chemotherapien ist allerdings nur von kurzer Dauer. Aufgrund der Zulassung von Avelumab im Jahr 2017 sowie der Veröffentlichung positiver Daten zum PD-1-Inhibitor Pembrolizumab Mitte 2016 hat sich der Therapiealgorithmus beim metastasierten Merkelzellkarzinom grundlegend geändert. Mit Avelumab steht erstmals eine zugelassene Therapie mit einem klar erkennbaren Überlebensvorteil für Patienten zur Verfügung.

Sowohl die S2k-Leitlinie als auch die amerikanische NCCN-Leitlinie erachtet die Immuntherapie mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor einer Chemotherapie hinsichtlich der Toxizität und der Dauer des Ansprechens als überlegen. In der Versorgungsrealität haben sich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

in Deutschland seit dem Jahr 2016 Immuntherapien als Standardtherapie etabliert. Es hat demnach ein Wandel von Therapieoptionen mit nur geringer Wirksamkeit hin zu effektiven Therapien mit einer lebensverlängernden Wirkung stattgefunden.

Somit stellt eine Therapie nach Maßgabe des Arztes auch entsprechend der G-BA-Beratung vom 30. Januar 2020 die zVT für Patienten im Anwendungsgebiet dar. PD-1/PD-L1-Inhibitoren werden in den Leitlinien empfohlen, jedoch besteht weiterhin nur für Avelumab eine Zulassung in Europa. Nach Avelumab liegt für Pembrolizumab die beste Evidenz im Anwendungsgebiet vor, weshalb Pembrolizumab die sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes ist.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die einarmige, zweiteilige Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 herangezogen. Sie stellt die beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet dar, da keine weiteren geeigneten Studien identifiziert wurden.

Aufgrund des Studiendesigns und zur Darstellung der vollständigen Evidenz werden nachfolgend zunächst beide Studienteile separat dargestellt. Die Ergebnisse werden anschließend gemeinsam diskutiert und ein konsolidierter Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom abgeleitet. Für Patienten ohne Vorbehandlung (Studienteil B) werden Ergebnisse des 15-Monate-Follow-up (mittlere Beobachtungsdauer: 22,9 Monate) und für Patienten mit Vorbehandlung (Studienteil A) Ergebnisse des 36-Monate-Follow-up (mittlere Beobachtungsdauer: 41,4 Monate) berichtet. Diese Ergebnisse werden zudem durch eine explorative Auswertung des Gesamtüberlebens zum 44-Monate-Follow-up gestützt, bei der aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die noch unter Behandlung standen, auf eine Auswertung weiterer Endpunkte verzichtet wurde.

Gesamtüberleben

Patienten ohne Vorbehandlung

Die mediane Überlebenszeit beträgt 20,3 Monate (95%-KI: [12,4; NE]). Bis zum Zeitpunkt des 15-Monate-Follow-up verstarben im ITT Analysis Set (N=116) 58 Patienten (50,0%). Die 30-Monats-Überlebensrate liegt bei 46%. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt eine Plateaubildung nach 16 Monaten.

Patienten mit Vorbehandlung

Die mediane Überlebenszeit beträgt 12,6 Monate (95%-KI: [7,5; 17,1]). Bis zum Zeitpunkt des 36-Monate-Follow-up verstarben im ITT Analysis Set (N=88) 58 Patienten (65,9%). Die 36-Monats-Überlebensrate liegt bei 32%. Zum 44-Monate-Follow-up beträgt die 42-Monats-Überlebensrate 31%. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt eine Plateaubildung nach 18 Monaten.

Progressionsfreies Überleben

Patienten ohne Vorbehandlung

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit beträgt 4,1 Monate (95%-KI: [1,4; 6,1]). Die progressionsfreie Überlebensrate liegt nach 24 Monaten bei 20%.

Patienten mit Vorbehandlung

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit beträgt 2,7 Monate (95%-KI: [1,4; 6,9]). Die progressionsfreie Überlebensrate liegt nach 36 Monaten bei 21%.

Tumoransprechen

Patienten ohne Vorbehandlung

Als Bestes Gesamtansprechen hatten 19 Patienten (16,4%) ein komplettes Ansprechen, 27 Patienten (23,3%) ein teilweises Ansprechen und 12 Patienten (10,3%) eine stabile Erkrankung. Die Objektive Ansprechrates beträgt 39,7% (95%-KI: [30,7; 49,2]).

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen liegt bei 6,1 Wochen. Die mediane Dauer des Ansprechens beträgt 18,2 Monate (95%-KI: [11,3; NE]). 45% der Patienten mit einem Ansprechen hatten dieses auch noch nach 24 Monaten.

Die Dauerhafte Ansprechrates (Ansprechen ≥ 6 Monate) und somit die Chance, länger als sechs Monate auf eine Therapie mit Avelumab anzusprechen, liegt bei 30,2% (95%-KI: [22,0; 39,4]).

Patienten mit Vorbehandlung

Als Bestes Gesamtansprechen hatten 10 Patienten (11,4%) ein komplettes Ansprechen, 19 Patienten (21,6%) ein teilweises Ansprechen und 9 Patienten (10,2%) eine stabile Erkrankung. Die Objektive Ansprechrates beträgt 33,0% (95%-KI: [23,3; 43,8]).

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen liegt bei 6,1 Wochen. Die mediane Dauer des Ansprechens beträgt 40,5 Monate (95%-KI: [18,0; NE]). 52% der Patienten mit einem Ansprechen hatten dieses auch noch nach 36 Monaten.

Die Dauerhafte Ansprechrates (Ansprechen ≥ 6 Monate) und somit die Chance, länger als sechs Monate auf eine Therapie mit Avelumab anzusprechen, liegt bei 29,5% (95%-KI: [20,3; 40,2]).

EQ-5D VAS

Patienten ohne und mit Vorbehandlung

In der MMRM-Auswertung zeigten sich zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten und über die Erhebungszeitpunkte hinweg keine wesentlichen Veränderungen des Gesundheitszustands der Patienten, gemessen über die EQ-5D VAS.

FACT-M

Patienten ohne und mit Vorbehandlung

In der MMRM-Auswertung zeigten sich zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten und über die Erhebungszeitpunkte hinweg keine wesentlichen Veränderungen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten, gemessen über den FACT-G Gesamtscore, die Melanom Subskala, die Melanom Operationsskala und den Merkelzellkarzinom-spezifischen Summenscore.

Unerwünschte Ereignisse

Patienten ohne Vorbehandlung

Bei allen Patienten des Safety Analysis Sets (N=116) trat mindestens ein Unerwünschtes Ereignis auf. 58 Patienten (50,0%) hatten mindestens ein schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, 70 Patienten (60,3%) mindestens ein schweres Unerwünschtes Ereignis und 46 Patienten (39,7%) mindestens ein nicht schweres Unerwünschtes Ereignis. 30 Patienten (25,9%) beendeten die Therapie aufgrund Unerwünschter Ereignisse.

Mindestens ein Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis hatten 35 Patienten (30,2%). Mindestens ein schwerwiegendes Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis trat bei 5 Patienten (4,3%) auf. 7 Patienten (6,0%) hatten mindestens ein schweres Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis. Mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion trat bei 34 Patienten (29,3%) und mindestens eine schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktion trat bei 4 Patienten (3,4%) auf. 1 Patient (0,9%) hatte mindestens eine schwere Infusionsbedingte Reaktion.

Patienten mit Vorbehandlung

Bei 86 Patienten (97,7%) des Safety Analysis Sets (N=88) trat mindestens ein Unerwünschtes Ereignis auf. 48 Patienten (54,5%) hatten mindestens ein schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, 65 Patienten (73,9%) mindestens ein schweres Unerwünschtes Ereignis und 21 Patienten (23,9%) mindestens ein nicht schweres Unerwünschtes Ereignis. 10 Patienten (11,4%) beendeten die Therapie aufgrund Unerwünschter Ereignisse.

Mindestens ein Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis hatten 19 Patienten (21,6%). Mindestens ein schwerwiegendes Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis trat bei 5 Patienten (5,7%) auf. 4 Patienten (4,5%) hatten mindestens ein schweres Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis. 19 Patienten (21,6%) hatten mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion. Mindestens eine schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktion trat bei 1 Patient (1,1%) auf. Schwere Infusionsbedingte Reaktionen traten bei keinem Patienten auf.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Für das Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom liegt keine RCT für Avelumab oder andere PD-1/PD-L1-Inhibitoren vor. Ein aussagekräftiger indirekter Vergleich gegenüber der zVT ist nicht möglich. Die Studie JAVELIN Merkel 200 stellt die beste verfügbare Evidenz dar und ist damit für die Beurteilung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des hohen therapeutischen Bedarfs und des Schweregrads der Erkrankung heranzuziehen.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das in der Studie JAVELIN Merkel 200 beobachtete Gesamtüberleben weisen nach 16 bzw. 18 Monaten eine Plateaubildung auf und zeigen somit ein Langzeitüberleben (Patienten ohne Vorbehandlung: 60%-Überlebensrate nach 12 Monaten und 46% nach 30 Monaten; Patienten mit Vorbehandlung: 50%-Überlebensrate nach 12 Monaten und 32% nach 36 Monaten). Die explorative Auswertung des Gesamtüberlebens für Patienten mit Vorbehandlung zeigt nach 42 Monaten eine Überlebensrate von über 30%. Somit steht Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom in Deutschland erstmals eine zugelassene, effektive Therapieoption, mit der ein Langzeitüberleben erreicht werden kann, zur Verfügung. 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.

Auch die Tumoransprechraten stellen eine klinisch relevante Verbesserung dar. Beim Tumoransprechen zeigten zum 15-Monate-Follow-up 16% der Patienten ohne Vorbehandlung ein komplettes Ansprechen und 23% ein teilweises Ansprechen, womit sich eine Objektive Ansprechraten von 39,7% (95%-KI: [30,7; 49,2]) ergibt. Unter den Patienten mit Vorbehandlung zeigten zum 36-Monate-Follow-up 11% der Patienten ein komplettes und 22% ein teilweises Ansprechen; die Objektive Ansprechraten liegt bei 33,0% (95%-KI: [23,3; 43,8]). Besonders die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dauer des Ansprechens ist dabei bemerkenswert. Für Patienten ohne Vorbehandlung wurde eine mediane Dauer des Ansprechens von 18,2 Monaten beobachtet. 45% der Patienten ohne Vorbehandlung mit einem Ansprechen hatten dieses auch noch nach 24 Monaten. Für Patienten mit Vorbehandlung liegt die mediane Dauer des Ansprechens bei 40,5 Monaten. Bei über der Hälfte der Patienten mit Vorbehandlung bestand das Ansprechen auch noch nach 36 Monaten. Die Chance länger als sechs Monate auf eine Therapie mit Avelumab anzusprechen, liegt somit in beiden Populationen bei rund 30%. Patienten, die ein Ansprechen zeigten, sprachen unabhängig von der Vorbehandlung sehr schnell auf die Therapie mit Avelumab an (Median: 6 Wochen). Das mediane Progressionsfreie Überleben liegt bei Patienten ohne Vorbehandlung bei 4,1 Monaten (95%-KI: [1,4; 6,1]) und bei Patienten mit Vorbehandlung bei 2,7 Monaten (95%-KI: [1,4; 6,9]).

Avelumab erzielt seine Wirkung bei einer weitgehenden Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ohne eine bedeutsame Beeinträchtigung der Patienten durch eine verschlechterte Symptomatik. Dementsprechend zeigten sich bei der EQ-5D VAS und den relevanten Skalen des FACT-M weder für Patienten ohne Vorbehandlung noch mit Vorbehandlung wesentliche Veränderungen. Demnach wirken sich die unter einer Therapie mit Avelumab dokumentierten Nebenwirkungen nicht spürbar auf die Lebensqualität aus. Ein klarer Lebensqualitätsvorteil bei Patienten mit Ansprechen gegenüber Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung konnte bereits in weiteren Untersuchungen zur JAVELIN Merkel 200 gezeigt werden.

Das Ausmaß der in der Studie beobachteten unerwünschten Ereignisse ist im Einklang mit den bereits in früheren Datenschnitten beobachteten unerwünschten Ereignissen und erscheint damit angesichts des metastasierten Stadiums und des hohen Alters der Patienten in einem zu erwartenden Bereich.

Das akzeptable Sicherheitsprofil von Avelumab wird auch von Daten der Phase-I-Basket-Studie EMR100070-001 mit über 1.750 Patienten mit soliden Tumoren, die mit Avelumab behandelt wurden, bestätigt. Das Nebenwirkungsprofil von Avelumab ist zudem vergleichbar mit dem anderer Checkpoint-Inhibitoren in anderen Tumorentitäten und für Onkologen gut handhabbar.

Mit Avelumab ist erstmals eine effektive und gut verträgliche Therapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom in Deutschland zugelassen. Die Ergebnisse der Studie JAVELIN Merkel 200 zeigen für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und somit ein Langzeitüberleben. Ebenso bemerkenswert ist die lange Dauer des Ansprechens sowie das sehr schnelle Ansprechen der Patienten auf eine Therapie mit Avelumab. Bei guter Verträglichkeit und in Anbetracht des hohen therapeutischen Bedarfs bei einer ansonsten tödlich verlaufenden Erkrankung ergibt sich somit ein für die Patienten relevanter Zusatznutzen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass bis heute in Deutschland außer Avelumab keine weiteren Therapien zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassen sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit den Daten aus der Studie JAVELIN Merkel 200 wurde die derzeit beste verfügbare Evidenz mit überzeugenden Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinom vorgelegt.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für Avelumab als erste und einzige in Deutschland zugelassene Therapieoption für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ein relevanter Zusatznutzen. Aufgrund der fehlenden Vergleichsmöglichkeit mit der zVT wird ein in der Größenordnung **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avelumab im gesamten Anwendungsgebiet beansprucht.

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

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

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

Avelumab ist für erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom zugelassen. Das Merkelzellkarzinom ist ein äußerst aggressiver Tumor der Haut mit einer sehr hohen Metastasierungsrate. Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen bereits ungefähr ein Drittel der Patienten Mikro- oder Makrometastasen der regionären Lymphknoten und 4-8% klinisch fassbare Fernmetastasen auf. Patienten mit Fernmetastasen (d. h. TNM-Stadium IV) haben mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 18% eine sehr schlechte Prognose. Die Inzidenz des Merkelzellkarzinoms steigt ab einem Alter von 50 bis 65 Jahren allmählich und ab dem 65. Lebensjahr überproportional an. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag in Beobachtungsstudien zwischen 69 und 78 Jahren. Die Inzidenz des Merkelzellkarzinoms hat in den letzten Jahrzehnten zugenommen.

Risikofaktoren für die Entstehung eines Merkelzellkarzinoms sind unter anderem eine erhöhte UV-Exposition, das Vorliegen einer Immunsuppression sowie ein höheres Lebensalter. Der Tumor tritt zumeist an sonnenexponierten Stellen auf, vor allem der Kopf-Hals-Region (29-48%) und den Extremitäten (35-42%), jedoch auch dem Gesäß (14-16%) und dem Rumpf (7-11%).

Die geschätzte Patientenzahl für Deutschland im Jahr 2020 liegt bei 426-816 Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten in den nächsten Jahren ansteigen wird.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor der Zulassung von Avelumab gab es keine Arzneimittel, die für das metastasierte Merkelzellkarzinom zugelassen waren. Bis zur Verfügbarkeit von PD-1/PD-L1-Inhibitoren wurden üblicherweise Chemotherapien, die für die Behandlung des SCLC zugelassen sind, eingesetzt. Das Ansprechen auf diese Chemotherapien ist allerdings nur von kurzer Dauer (Median 2-7 Monate) und der tödliche Verlauf der Erkrankung kann in der Regel nur wenige Monate hinausgezögert werden. Ein Überlebensvorteil für Patienten unter einer Chemotherapie konnte bisher nicht gezeigt werden. In einer durch den pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Beobachtungsstudie verstarben innerhalb von einem Jahr alle vorbehandelten Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom unter einer Chemotherapie als Folgebehandlung. Hinzu kommt, dass eine Chemotherapie mit beeinträchtigenden Nebenwirkungen verbunden sein kann, was sich besonders bei älteren Menschen ausprägt und die Lebensqualität beeinträchtigen kann. Insgesamt erscheint der Therapienutzen einer Chemotherapie für die Patienten sehr gering.

Aufgrund der Datenlage zu Avelumab sowie der veröffentlichten Daten zu Pembrolizumab fand ein Umdenken in der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms statt und PD-1/PD-L1-Inhibitoren wurden zum Behandlungsstandard in der Versorgungsrealität. Die nicht zugelassenen Chemotherapien werden bei der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms in Zukunft nur noch selten zum Einsatz kommen. In Europa besitzt von den PD-1/PD-L1-Inhibitoren jedoch lediglich Avelumab eine Zulassung zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms. Damit steht Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom erstmals eine zugelassene Therapieoption mit hohem und vor allem dauerhaften Ansprechen sowie einem tolerierbarem und gut handhabbarem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung, welche für einen erheblichen Teil der Patienten ein Langzeitüberleben bedeutet (siehe Abschnitt 1.5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	373-716
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	Nicht quantifizierbar	373-716
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Im Jahr 2020. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	100.967,62 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	Pembrolizumab ^b	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	100.229,96 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Pembrolizumab als sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die empfohlene Dosis von Avelumab beträgt 800 mg alle 2 Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht. Vor den ersten vier Infusionen ist eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. Die Behandlung mit Avelumab wird bis zur Progression fortgesetzt. Patienten mit radiologischer Tumorprogression, die nicht mit einer bedeutsamen Verschlechterung des klinischen Zustands einhergeht und wenn keine Notwendigkeit einer Salvage-Therapie besteht, können die Behandlung weiterführen.

Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

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

- Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel
- Infusionsbedingte Reaktionen
- Immunvermittelte Nebenwirkungen
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Hepatitis
 - Immunvermittelte Kolitis
 - Immunvermittelte Pankreatitis
 - Immunvermittelte Myokarditis
 - Immunvermittelte Endokrinopathien
 - Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)
 - Nebenniereninsuffizienz

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Hinweise zu Wechselwirkungen sind in Abschnitt 4.5 der Fachinformation aufgeführt.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Avelumab bei Schwangeren vor. Nicht-klinische Daten weisen auf das potenzielle Risiko hin, dass die Verabreichung von Avelumab während der Schwangerschaft aufgrund des Wirkmechanismus des Arzneimittels zu einer Schädigung des Fötus, einschließlich vermehrter Aborte und Totgeburten, führen könnte. Die Wirkung von Avelumab auf die männliche und weibliche Fertilität ist nicht bekannt.

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