



IQWiG-Berichte – Nr. 936

**Avelumab
(metastasiertes
Merkelzellkarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-34
Version: 1.0
Stand: 29.06.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Avelumab (metastasiertes Merkelzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.03.2020

Interne Auftragsnummer

A20-34

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen verzichtet.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Braun
- Gertrud Egger
- Reza Fathollah-Nejad
- Klaus Gossens
- Katharina Hirsch
- Ulrike Lampert
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Avelumab, Karzinom – Merkel-Zell, Nutzenbewertung

Keywords: Avelumab, Carcinoma – Merkel Cell, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	7
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	9
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	9
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	9
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	9
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	13
3.2.1 Behandlungsdauer	13
3.2.2 Verbrauch	14
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	14
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	14
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	14
3.2.6 Versorgungsanteile	14
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	15
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	16
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	16

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	17
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	17
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	18
5	Literatur	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Avelumab	3
Tabelle 3: Avelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Avelumab	5
Tabelle 5: Avelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 6: Rechnerische Ermittlung der Anzahl der neu Erkrankten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom für die Jahre 2015 bis 2020 (eigene Darstellung auf Basis der Angaben des pU)	11
Tabelle 7: Ermittlung der Ober- und Untergrenze der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (Anlehnung an Darstellung des pU).....	11
Tabelle 8: Avelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	17
Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ICD-O-3	International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Avelumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.03.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen und von Betroffenen verzichtet.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3A (Abschnitt 3.1) und Modul 4A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Avelumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.03.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ergibt sich die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Avelumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Avelumab ist derzeit das einzige zugelassene Arzneimittel bei metastasiertem Merkelzellkarzinom. Als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet der G-BA Pembrolizumab oder Nivolumab im Off-Label-Use. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) benennt eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung durch den G-BA. In den weiteren Ausführungen wählt er Pembrolizumab als Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dies begründet er mit einer besseren Evidenzlage. Diese Wahl ist adäquat.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studie JAVELIN Merkel 200 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet

Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert. Die vom pU durchgeführte 1-armige Studie JAVELIN Merkel 200 ist aufgrund des Fehlens geeigneter vergleichender Daten nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom geeignet. Es liegen daher für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Avelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab liegen keine geeigneten Daten vor. Bei Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ist ein Zusatznutzen von Avelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab.

Tabelle 3: Avelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Avelumab ist derzeit das einzige zugelassene Arzneimittel bei metastasiertem Merkelzellkarzinom. Als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet der G-BA Pembrolizumab oder Nivolumab im Off-Label-Use.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2018 ab. Dort hatte der G-BA 2 Teilpopulationen unterteilt und sowohl für Patientinnen und Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung als auch für Patientinnen und Patienten nach mindestens 1 Chemotherapie im metastasierten Stadium einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Avelumab festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ergibt sich die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Avelumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Avelumab ist derzeit das einzige zugelassene Arzneimittel bei metastasiertem Merkelzellkarzinom. Als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet der G-BA Pembrolizumab oder Nivolumab im Off-Label-Use [2]. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) benennt eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung durch den G-BA. In den weiteren Ausführungen wählt er Pembrolizumab als Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dies begründet er mit einer besseren Evidenzlage. Diese Wahl ist adäquat.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Avelumab (Stand zum 14.01.2020)
- bibliografische Recherche zu Avelumab (letzte Suche am 14.01.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Avelumab (letzte Suche am 14.01.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Avelumab (letzte Suche am 14.01.2020)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 14.01.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 14.01.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 14.01.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Avelumab (letzte Suche am 07.04.2020)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.04.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit Avelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In Ermangelung vergleichender Studien zu Avelumab im Anwendungsgebiet stellt der pU die Daten aus der noch laufenden 1-armigen Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 [3,4] dar und zieht diese für seine Nutzenbewertung heran.

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse eignen sich nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Avelumab. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU herangezogene Studie (JAVELIN Merkel 200)

Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist eine derzeit noch laufende, 1-armige, offene und multizentrische Phase-II-Studie. Diese Studie stellte die Grundlage für die Zulassung von Avelumab als Orphan Drug zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms dar. Die Studie ist 2-teilig aufgebaut. Die beiden Studienteile unterscheiden sich in den Charakteristika der eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer: Patientinnen und Patienten, die bereits ≥ 1 Chemotherapie zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms erhalten hatten, wurden in Studienteil A eingeschlossen, während diejenigen ohne vorherige systemische Chemotherapie für die metastasierte Erkrankung in Studienteil B eingeschlossen wurden. Studienteil A der Studie JAVELIN Merkel 200 umfasst 88 Patientinnen und Patienten, in Studienteil B wurden 116 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

In beiden Studienteilen erhielten die Patientinnen und Patienten alle 2 Wochen 10 mg Avelumab pro kg Körpergewicht als intravenöse Gabe über 60 Minuten. Zugelassen ist die Behandlung mit Avelumab in einer fixen Dosierung von 800 mg alle 2 Wochen als intravenöse Gabe über 60 Minuten [5]. Beide Dosierungsschemata resultieren in einer vergleichbaren Exposition gegenüber Avelumab [6]. Mit dem Ziel der Vereinfachung des Dosierungsschemas hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) 2019 die Zulassung von einer körperlsgewichtsabhängigen Dosierung zu einer fixen Dosierung geändert [6]. Die Behandlung mit Avelumab erfolgte in der Studie JAVELIN Merkel 200 daher gemäß Zulassung [5-7].

Primärer Endpunkt der Studie JAVELIN Merkel 200 war in Studienteil A das beste Gesamtansprechen bzw. in Studienteil B die dauerhafte (über ≥ 6 Monate anhaltende) Ansprechrate. Beide Endpunkte wurden mittels bildgebender Verfahren erhoben und gemäß der RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt.

Der pU zieht beide Studienteile der Studie JAVELIN Merkel 200 für die Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab heran. Vergleichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU nicht vor.

Studie JAVELIN Merkel 200 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet

Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet. Dies wird im Folgenden begründet:

Die vom pU herangezogene 1-armige Studie JAVELIN Merkel 200 eignet sich im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich nur für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert der pU jedoch keine geeigneten Daten. Zwar identifiziert er 2 Publikationen zu der 1-armigen Studie KEYNOTE-017, in die Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem metastasiertem Merkelzellkarzinom eingeschlossen und mit Pembrolizumab behandelt wurden [8,9], in diesen Publikationen fehlen allerdings laut pU Angaben zu den Patientencharakteristika Ausmaß der Metastasierung (Anzahl und Art der befallenen Organe), Zeit seit Diagnose des metastasierten Stadiums, Vorhandensein tumorinfiltrierender Lymphozyten und vorangegangene Therapien. Aus diesem Grund sei eine abschließende Bewertung der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen nicht möglich. Daher verzichtet er auf die Darstellung vergleichender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Grundlage der Studie KEYNOTE-017 und stellt lediglich die Ergebnisse der Studie JAVELIN Merkel 200 zu Avelumab dar.

Das Vorgehen des pU zum Ausschluss der Studie KEYNOTE-017 für die vorliegende Nutzenbewertung ist adäquat, da aufgrund der fehlenden Informationen zur Studienpopulation die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika nicht bewertet werden kann. Unabhängig davon wären die beobachteten Effekte in einem Vergleich der beiden 1-armigen Studien nicht ausreichend groß, als dass sie nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden können (siehe Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.3.3 sowie Nghiem 2019 [8]). Mit Blick auf die Effektrichtung würden sich zudem bei patientenrelevanten Endpunkten eher Nachteile von Avelumab im Vergleich zu Pembrolizumab zeigen.

Zusammenfassend ist die Studie JAVELIN Merkel 200 aufgrund des Fehlens geeigneter vergleichender Daten nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom geeignet. Es liegen daher für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab liegen keine geeigneten Daten vor. Bei Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ist ein Zusatznutzen von Avelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Avelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Avelumab ist derzeit das einzige zugelassene Arzneimittel bei metastasiertem Merkelzellkarzinom. Als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet der G-BA Pembrolizumab oder Nivolumab im Off-Label-Use [2]. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der von ihm herangezogenen 1-armigen Studie JAVELIN Merkel 200 für Avelumab einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2018 ab. Dort hatte der G-BA 2 Teilpopulationen unterteilt und sowohl für Patientinnen und Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung als auch für Patientinnen und Patienten nach mindestens 1 Chemotherapie im metastasierten Stadium einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Avelumab festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung metastasiertes Merkelzellkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Avelumab. Demnach wird Avelumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom angewendet [5].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass operative Verfahren oder Strahlentherapie beim metastasierten Merkelzellkarzinom nur in besonders gelagerten Therapiesituationen infrage kämen. Eine etablierte systemische Therapie gäbe es nicht. Der pU weist darauf hin, dass in Deutschland aus der Reihe der Programmed-Cell-Death-1/Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-1/PD-L1)-Inhibitoren lediglich Avelumab zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassen ist. Er beschreibt einen hohen therapeutischen Bedarf an zugelassenen Therapieoptionen mit hohem und dauerhaftem Ansprechen sowie einem tolerierbaren und gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in mehreren Schritten:

Der pU ermittelt die Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in mehreren Schritten:

Schritt 1) Ermittlung der Anzahl der neu Erkrankten mit Merkelzellkarzinom

Als Ausgangspunkt nimmt der pU die auf Anfrage vom Robert Koch-Institut (RKI) zur Verfügung gestellte Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Merkelzellkarzinom für die Jahre 2011 bis 2015 in Deutschland. Dazu zieht er den Code C44 gemäß der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) bzw. die Morphologie-Schlüsselnummer M8247/3 gemäß der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, 3. Ausgabe (ICD-O3) heran.

Der pU schlussfolgert aus eine Reihe von Registerstudien [10-13] einen weiteren linearen Anstieg der Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom und extrapoliert folglich die Inzidenzen

auf Basis der Jahre 2011 bis 2014 anhand einer linearen Regression für die Jahre 2015 bis 2020 (siehe Tabelle 6). Der pU gibt an, dass gemäß dem RKI anzunehmen sei, dass aufgrund der Umstrukturierung der Krebsregistrierung in Deutschland die Inzidenzzahlen für das Jahr 2015 untererfasst sein könnten. Aus diesem Grund bezieht der pU die Anzahl der neu Erkrankten für das Jahr 2015 aus dem RKI-Datensatz nicht in die Regressionsanalyse ein.

Schritt 2) Ermittlung der Anzahl der neu Erkrankten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom

Bei der Herleitung der Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (siehe Tabelle 6) berücksichtigt der pU sowohl Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung (24,9 %) als auch jene, die im Krankheitsverlauf Fernmetastasen (34 %) entwickeln. Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung in Höhe von 24,9 % leitet der pU von einem retrospektiv angelegten Beobachtungsstudienbericht (100070-Obs001) aus dem Jahr 2016 [14] ab. Deren Datenbasis stellt laut pU ein Register dar, in dem 971 Patientinnen und Patienten mit Merkelzellkarzinom in 53 Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz im Zeitraum zwischen November 2004 bis Dezember 2015 erfasst wurden. Den Anteil von Patientinnen und Patienten, die Fernmetastasen im Krankheitsverlauf entwickeln (34 %), entnimmt der pU einem Literaturreview von Pitale et al. aus dem Jahr 1992 [15], dessen Datenbasis 306 Fallberichte aus einem Literaturreview englischsprachiger Veröffentlichungen aus den Jahren 1972 bis 1989 und weitere 3 gesammelte Fallberichte darstellt

In der nachfolgenden Tabelle 6 ist die rechnerische Herleitung der Anzahl der neu Erkrankten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom für die Jahre 2015 bis 2020 dargestellt.

Tabelle 6: Rechnerische Ermittlung der Anzahl der neu Erkrankten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom für die Jahre 2015 bis 2020 (eigene Darstellung auf Basis der Angaben des pU)

Schritt	Bezeichnung des Schrittes	Jahr					
		2015	2016	2017	2018	2019	2020
A	Anzahl der neu Erkrankten mit Merkelzellkarzinom	666	694	722	750	778	806
B1	Anteil der Fernmetastasen bei Diagnosestellung	24,9 %					
B2	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung	jeweilige Anzahl der neu Erkrankten mit Merkelzellkarzinom (A) * Anteil der Fernmetastasen bei Diagnosestellung (B1)					
C1	Anteil der Fernmetastasen im Krankheitsverlauf	34 %					
C2	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen im Krankheitsverlauf	jeweilige Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne Fernmetastase bei Diagnosestellung (A – B2) * Anteil der Fernmetastasen im Krankheitsverlauf (C1)					
D	Anzahl der neu Erkrankten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (= B2 + C2)	336	350	364	378	392	406

Schritt 3) Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt für die Patientenzahlen in der Zielpopulation für das Jahr 2020 eine Spanne an. Als Untergrenze setzt der pU die 5-Jahres-Prävalenz des metastasierten Merkelzellkarzinoms im Jahr 2020 an. Als Obergrenze setzt er die 5-Jahres-Prävalenz des metastasierten Merkelzellkarzinoms im Jahr 2019, addiert mit der Inzidenz des metastasierten Merkelzellkarzinoms im Jahr 2020, an (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ermittlung der Ober- und Untergrenze der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (Anlehnung an Darstellung des pU)

Untergrenze	Obergrenze
5-Jahres-Prävalenz 2020 = Summe der Inzidenzen 2016 bis 2020 – verstorbene Patientinnen und Patienten 2016 bis 2020	5-Jahres-Prävalenz 2019 + Inzidenz 2020 = Summe der Inzidenzen 2015 bis 2019 – verstorbene Patientinnen und Patienten 2015 bis 2019 + Inzidenz 2020

Ermittlung der 5-Jahres-Prävalenzen

Die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2020 (bzw. im Jahr 2019) bestimmt der pU indem er die Summe der Inzidenzen des metastasierten Merkelzellkarzinoms aus den Jahren 2016 bis 2020 (bzw. aus den Jahren 2015 bis 2019) um die jeweilig pro Jahr verstorbenen Patientinnen und Patienten der Jahre 2016 bis 2020 (bzw. der Jahre 2015 bis 2019) dezimiert.

Ermittlung der Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten

Um die Anzahl der Verstorbenen der letzten 5 Jahre zu bestimmen, ermittelt er die 1- bis 5-Jahres-Überlebensraten beim metastasiertem Merkelzellkarzinom. Hierzu entnimmt der pU Daten zu den relativen 1- bis 5-Jahres-Überlebens- und allgemeinen 5-Jahres-Sterblichkeitsraten für Patientinnen und Patienten mit metastasierter Erkrankung aus der auf einem US-amerikanischen klinischen Krebsregister basierenden Verlaufsbeobachtung von Lemos et al. (2010) [16], da laut pU keine spezifischen Überlebensraten für Deutschland vorliegen. In dieser Studie wurden 5823 Patientinnen und Patienten mit Merkelzellkarzinom, die in der klinischen National Cancer Database der USA erfasst und vor dem Jahr 2000 diagnostiziert wurden, im Median 64 Monate beobachtet. Durch Multiplikation der relativen 1- bis 5-Jahres-Überlebensraten mit den allgemeinen 5-Jahres-Sterblichkeitsraten errechnet er absolute 1-, 2-, 3-, 4- und 5-Jahres-Überlebensraten in Höhe von 41,8 %, 23,4 %, 17,0 %, 14,4 % und 13,5 %.

Somit ergibt sich eine Spanne von 426 bis 816 Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom im Jahr 2020 in Deutschland.

Schritt 4) Ermittlung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation

Abschließend ermittelt der pU unter Verwendung eines GKV-Anteils von 87,71 % [17,18] eine Anzahl von 373 bis 716 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung jedoch kritisch zu sehen:

Zu Schritt 2)

Der pU setzt korrekt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die Fernmetastasen im Krankheitsverlauf entwickeln (34 %) auf diejenigen ohne initiale Fernmetastasen an. Dies entspricht dem vorgeschlagenen Vorgehen aus dem vorherigen Verfahren im Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2017 [19]. Der Anteilswert selbst jedoch ist mit Unsicherheit behaftet. Neben der eingeschränkten Aktualität des zugrunde liegenden Reviews von Pitale et al. aus dem Jahr 1992 [15] und seiner Daten geht aus der verwendeten Quelle nicht hervor, aus welchem Versorgungskontext bzw. aus welchen Ländern die ausgewerteten Fallberichte der Patientinnen und Patienten stammen. Demzufolge ist die Übertragbarkeit dieses Anteilswerts auf aktuelle Patientenkollektive in Deutschland fraglich.

Zu Schritt 3)

Die Publikation von Lemos et al. (2010) [16], dessen Angaben für die Bestimmung der absoluten 1- bis 5-Jahres-Überlebensraten bei metastasiertem Merkelzellkarzinom herangezogen wurden, weist ebenfalls eine eingeschränkte Aktualität und Übertragbarkeit auf. Sie bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom aus den USA, die vor dem Jahre 2000 diagnostiziert wurden. Die berechneten absoluten 1- bis 5-Jahres-Überlebensraten

sind somit mit Unsicherheit behaftet. Weiterhin berücksichtigt der pU nicht die Patientinnen und Patienten, die vor 2016 (bei der Untergrenze) bzw. vor 2015 (bei der Obergrenze) erkrankt sind und in 2020 noch leben, was jeweils zu einer leichten Unterschätzung der Patientenzahlen führt.

Gesamtbewertung

Trotz methodisch korrekter Vorgehensweise bleibt die Eignung des Anteils der Entwicklung von Fernmetastasen im Krankheitsverlauf (in Schritt 2) und der absoluten Überlebensraten (in Schritt 3) aufgrund der mangelnden Aktualität und Übertragbarkeit der Quellen wie im vorherigen Verfahren im Anwendungsgebiet [19] fraglich. Da diese Werte bereits ab Schritt 2 wesentlich für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind, ist die angegebene Spanne insgesamt mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Aufgrund des demografischen Wandels rechnet der pU weiterhin mit einem linearen Anstieg der Inzidenz des Merkelzellkarzinoms, da es sich um eine Erkrankung des höheren Alters handelt [11,13,20-22].

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 8 in Verbindung mit Tabelle 9.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Avelumab folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Zudem gibt der G-BA an, dass folgende Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachtet werden:

- Pembrolizumab und Nivolumab

Der pU liefert Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten zu Avelumab und Pembrolizumab.

Die Angaben des pU zu Pembrolizumab werden nicht bewertet, da diese Therapie in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig ist.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Avelumab entsprechen der Fachinformation [5].

Für Avelumab geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [5] und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch pro Behandlungstag von Avelumab entsprechen der Fachinformation [5]. Demnach wird Avelumab in einer Dosierung von 800 mg alle 2 Wochen intravenös verabreicht.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Avelumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2020 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für die Infusionstherapie mit Avelumab setzt der pU Kosten gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) zum Stand des 1. Quartals 2020 an.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Avelumab. Laut Fachinformation [5] ist z. B. vor den ersten 4 Infusionen von Avelumab je eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. Der pU schließt aus der fehlenden Angabe zur Dosierung der Prämedikation in der Fachinformation darauf, dass diese im Ermessen des einzelnen Arztes läge. Da deshalb die Kosten nicht quantifizierbar seien, verzichtet der pU auf ihre Darstellung.

Der pU setzt für Avelumab korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung gemäß Hilfstaxe an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Avelumab Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 100 967,62 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aufgrund der bereits in Abschnitt 3.1.2 dargelegten Angaben zum therapeutischen Bedarf die Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation fast ausschließlich mit Avelumab behandelt werden.

Der pU verweist auf die Kontraindikationen gemäß Fachinformation von Avelumab [5], schätzt jedoch den Anteil der Patientengruppe mit Kontraindikationen als gering ein.

Der pU geht davon aus, dass Avelumab fast vollständig im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird. Zu Therapieabbrüchen macht der pU an dieser Stelle keine konkreten Angaben, sondern verweist auf die Angaben der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200, die aus Modul 4 des Dossiers zu entnehmen seien.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Trotz einer methodisch korrekten Vorgehensweise bleibt die Eignung des Anteils der Entwicklung von Fernmetastasen im Krankheitsverlauf sowie der absoluten Überlebensraten wie im vorherigen Verfahren im Anwendungsgebiet [19] aufgrund der mangelnden Aktualität und Übertragbarkeit der Quellen fraglich. Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient für Avelumab sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Avelumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Avelumab wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Avelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Avelumab ist derzeit das einzige zugelassene Arzneimittel bei metastasiertem Merkelzellkarzinom. Als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet der G-BA Pembrolizumab oder Nivolumab im Off-Label-Use [2]. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Avelumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	373–716	Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Trotz einer methodisch korrekten Vorgehensweise bleibt die Eignung des Anteils der Entwicklung von Fernmetastasen im Krankheitsverlauf sowie der absoluten Überlebensraten wie im vorherigen Verfahren im Anwendungsgebiet [19] aufgrund der mangelnden Aktualität und Übertragbarkeit der Quellen fraglich. Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Avelumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	100 967,62	Die Jahrestherapiekosten für Avelumab sind plausibel.
Pembrolizumab ^b		100 229,96	Die Bewertung der Angaben entfällt.
a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten sowie den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe. b. Die Angaben des pU zu Pembrolizumab werden nicht bewertet, da diese Therapie in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch ordnungsfähig ist. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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*
 - o Immunvermittelte Pneumonitis*
 - o Immunvermittelte Hepatitis*
 - o Immunvermittelte Kolitis*
 - o Immunvermittelte Pankreatitis*
 - o Immunvermittelte Myokarditis*
 - o Immunvermittelte Endokrinopathien*
 - Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)*
 - Nebenniereninsuffizienz*
 - Diabetes mellitus Typ 1*
 - o Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion*

o Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

o 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.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: metastasiertes Merkelzellkarzinom); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/540/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
3. 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; 17(10): 1374-1385.
4. 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; 4(9): e180077.
5. Merck. Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 31.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. European Medicines Agency. Bavencio-H-C-004338-II-0009-G: EPAR; Assessment Report; variation [online]. 2019 [Zugriff: 11.02.2020]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>.
7. European Medicines Agency. Bavencio: European public assessment report [online]. 20.07.2017 [Zugriff: 20.05.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/bavencio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. 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.
9. 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): 2542-2552.
10. Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R et al. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. *J Invest Dermatol* 2014; 134(1): 43-50.

11. Reichgelt BA, Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands: a population-based study of 808 cases in 1993-2007. *Eur J Cancer* 2011; 47(4): 579-585.
12. Zaar O, Gillstedt M, Lindelof B, Wennberg-Larko AM, Paoli J. Merkel cell carcinoma incidence is increasing in Sweden. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(10): 1708-1713.
13. Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, Vohra NA, Wong JH, Zervos EE. Dramatic increase in the incidence and mortality from Merkel cell carcinoma in the United States. *Am Surg* 2015; 81(8): 802-806.
14. Merck. Retrospective observational study to evaluate treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma following chemotherapy (100070-Obs001): observational study report. 2016.
15. Pitale M, Sessions RB, Husain S. An analysis of prognostic factors in cutaneous neuroendocrine carcinoma. *Laryngoscope* 1992; 102(3): 244-249.
16. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system for this cancer. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(5): 751-761.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; Stand: Juli. 2019.
18. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf [online]. [Zugriff: 23.01.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avelumab (metastasiertes Merkelzellkarzinom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G17-09 [online]. 19.12.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 570). URL: https://www.iqwig.de/download/G17-09_Avelumab_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
20. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(5): 832-841.
21. Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8(2): 153-158.
22. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Hauptvarianten 1 bis 9. 2019.