

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avelumab (Bavencio[®])

Merck Serono GmbH
und
Pfizer Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.09.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Gegenüberstellung der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung und der observationellen Studie Obs001 (US-amerikanischer Teil)	16
Tabelle 1-10: Gegenüberstellung der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung und der observationellen Studie Obs001 (deutsch-sprachiger Teil).....	19
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

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
CD	Cluster of Differentiation
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EG	Europäische Gemeinschaft
EoT	Behandlungsende (End of Treatment)
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
FAS	Full-Analysis-Set
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IERC	Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung (Independent Endpoint Review Committee)
IgG1	Immunglobulin G1
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
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)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small-Cell Lung Cancer)
TNM	Tumor-Node-Metastasis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UV	Ultraviolett
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 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Serono Europe Limited (örtlicher Vertreter: Merck Serono GmbH)
Anschrift:	56 Marsh Wall London E14 9TP Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Avelumab
Handelsname:	Bavencio®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

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 als neues Arzneimittel zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom zugelassen. Avelumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Parlaments und des Rates der EU vom 16. Dezember 1999.

Avelumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der gegen den Liganden 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. Die ADCC ist ein Mechanismus des Immunsystems, bei dem antikörperbeladene Zielzellen zerstört werden. Avelumab ist somit der einzige anti-PD-L1 Antikörper, der sowohl den PD-1/PD-L1-Signalweg blockiert als auch eine ADCC vermittelt. Avelumab wurde als Monotherapie in der EU am 18.09.2017 zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassen.

Es gibt keine zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit einem Merkelzellkarzinom.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Avelumab ist die erste in Europa zugelassene Therapie in dieser Indikation. Aktuell werden Patienten bei metastasiertem Merkelzellkarzinom mit zytotoxisch wirkenden Arzneimitteln palliativ therapiert, die in der Behandlung des SCLC erprobt sind. Diese Zytostatika wirken unspezifisch auf sich proliferierende Zellen und hemmen entweder das Zellwachstum oder die Zellteilung oder führen zum Absterben der Zellen. Des Weiteren liegen für eine Immuntherapie des Merkelzellkarzinoms mit den PD-1 Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab Daten vor. Im Gegensatz zu Avelumab, das an den Liganden PD-L1 bindet, binden die PD-1 Inhibitoren an PD-1 und hemmen so dessen Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. Dadurch wird die Aktivität der T-Zellen und somit die körpereigene Abwehr von Tumorzellen erhöht.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes Merkelzellkarzinom <i>Patienten ohne Vorbehandlung</i>	Nicht zutreffend ^b
B	Metastasiertes Merkelzellkarzinom <i>Patienten mit Vorbehandlung</i>	Nicht zutreffend ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Benennung einer zVT entfällt aufgrund des bestehenden Status von Avelumab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Parlaments und des Rates der EU vom 16. Dezember 1999.
Abkürzungen: EG: Europäische Gemeinschaft; EU: Europäische Union; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Die Benennung der zVT entfällt, da Avelumab in der Indikation Merkelzellkarzinom den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Parlaments und des Rates der EU vom 16. Dezember 1999 innehat.

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)

Anwendungsgebiet A: Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) herangezogen mit dem Datenschnitt 24. März 2017, d. h. 12 Monate nach Einschluss des ersten Patienten. Die Rekrutierungsphase der Studie ist gegenwärtig noch nicht beendet. Insgesamt erhielten bis zum Datenschnitt 39 Patienten mindestens eine Behandlung mit Avelumab und waren somit Teil des FAS und Safety-Analysesets. Die Teilmenge des FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monate enthält 29 Patienten.

Gesamtüberleben

Die mediane Überlebenszeit wurde noch nicht erreicht. Bis zum Datenschnitt verstarben im FAS (N=39) 6 Patienten (15,4%). Die 6-Monats-Überlebensrate liegt bei 83%.

Progressionsfreies Überleben

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit beträgt 9,1 (95%-KI: [1,9;NE]) Monate. Das IERC bewertete im FAS (N=39) bis zum Datenschnitt 15 Patienten (38,5%) mit einem Ereignis (Progression oder Tod). Die progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten liegt bei 52%.

Tumoransprechen

Im FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monate (N=29) hatten in der IERC-Bewertung 4 Patienten (13,8%) ein komplettes Ansprechen, 14 (48,3%) ein teilweises Ansprechen, 3 (10,3%) eine stabile Erkrankung und 7 (24,1%) eine Progression als Bestes Gesamtansprechen. 1 Patient (3,4%) war nicht auswertbar. Die Objektive Ansprechrate liegt damit bei 62,1% (95%-KI: [42,3%;79,3%]).

Von den 18 Patienten des FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monate und einem ersten Objektiven Ansprechen hatten 3 im weiteren Verlauf der Studie (16,7%) ein Ereignis (Progression oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tod). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde noch nicht erreicht. In 83% der Patienten mit einem Ansprechen dauerte dieses auch nach einem halben Jahr an.

Die 18 Patienten des FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monate, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein Ansprechen zeigten, erreichten das Ansprechen im Median nach 6,1 Wochen

Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D

Über die Dauer der Studie zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen in der VAS des EQ-5D. Zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich im Median eine Veränderung zum Ausgangswert um -7,5 Punkte und im Mittel eine Veränderung um -5,0 Punkte auf einer Skala von 0 bis 100.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In allen Subskalen des FACT-M, einschließlich dem FACT-G, zeigten sich über den Verlauf der Studie keine wesentlichen Änderungen. Zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) wurde in einigen Subskalen eine leichte Verschlechterung beobachtet.

Unerwünschte Ereignisse

12 Patienten (30,8%) des Safety-Analysesets (N=39) hatten mindestens ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis und 17 (43,6%) mindestens ein Unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 ; 8 Patienten (20,5%) brachen aufgrund eines Unerwünschten Ereignisses die Therapie ab. Bei den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse hatten 6 Patienten (15,4%) mindestens ein immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis und 10 (25,6%) mindestens eine infusionsbedingte Reaktion.

Anwendungsgebiet B: Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) herangezogen mit dem Datenschnitt 24. März 2017, d. h. mit einem 18 Monate Follow-Up. Von den 88 Patienten, die eine Behandlung mit Avelumab erhielten, sind alle im ITT- und Safety-Analyseset.

Gesamtüberleben

Die mediane Überlebenszeit beträgt 12,6 (95%-KI: [7,5;19,0]) Monate. Bis zum Datenschnitt verstarben im ITT-Analyseset 54 Patienten (61,4%). Die 12-Monats-Überlebensrate liegt bei 51% und die 18-Monats-Überlebensrate bei 40%. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt im Verlauf der Studie eine Plateaubildung; dies deutet an, dass einige Patienten langfristig überleben können.

Progressionsfreies Überleben

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit beträgt 2,7 (95%-KI: [1,4;6,9]) Monate. Durch das IERC wurden im ITT-Analyseset bei 56 Patienten (63,6%) ein Ereignis (Progression oder Tod) berichtet. Die progressionsfreie Überlebensrate nach einem Jahr sowie auch noch nach 18 Monaten liegt bei 29%. Dies spiegelt sich auch in der Kaplan-Meier-Kurve wider, die nach wenigen Monaten ein Plateau erreicht, das über die gesamte Dauer der bisherigen Nachbeobachtung hinweg anhält. Dies bedeutet, dass einige Patienten langfristig keinen Progress haben oder versterben und somit nachhaltig von der Therapie mit Avelumab profitieren können.

Tumoransprechen

Im ITT-Analyseset hatten in der IERC-Bewertung 10 Patienten (11,4%) ein komplettes Ansprechen, 19 (21,6%) ein teilweises Ansprechen, 9 (10,2%) eine stabile Erkrankung und 32 (36,4%) eine Progression als Bestes Gesamtansprechen. 18 Patienten (20,5%) waren nicht auswertbar. Die Objektive Ansprechrates liegt damit bei 33,0% (95%-KI: [23,3%;43,8%]).

Von den 29 Patienten mit einem Ansprechen hatten 9 (31,0%) im weiteren Studienverlauf ein Ereignis (Progression oder Tod). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde noch nicht erreicht. Bei 71% der Patienten mit einem Ansprechen blieb dieses über mindestens ein Jahr und bei 66% über mindestens 18 Monate erhalten.

Die Zeit bis zum Ansprechen lag bei den 29 Patienten des ITT-Analysesets mit einem Ansprechen im Median bei 6,1 Wochen.

Die Dauerhafte Ansprechrates (Ansprechen \geq 6 Monate) lag bei 30,6%.

Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D

Über die Dauer der Studie zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen in der VAS des EQ-5D. Die größte Veränderung zeigte sich zu Woche 31 und Woche 37 mit einer medianen Verbesserung um 5 Punkte auf einer Skala von 0 bis 100. Zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich keine Veränderung zum Ausgangswert

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In allen Subskalen des FACT-M, einschließlich dem FACT-G, zeigten sich über den Verlauf der Studie keine wesentlichen Änderungen. Zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) wurde in einigen Subskalen eine leichte Verschlechterung beobachtet.

In ergänzend durchgeführten semi-strukturierten Patienteninterviews berichtete die Mehrheit der Patienten über eine wesentliche Verbesserung des Krankheitsstatus unter der Behandlung mit Avelumab und würde anderen Patienten in der gleichen Situation die Behandlung mit Avelumab empfehlen.

Unerwünschte Ereignisse

42 Patienten (47,7%) des Safety-Analysesets hatten mindestens ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis und 60 (68,2%) mindestens ein Unerwünschtes Ereignis vom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CTCAE-Grad ≥ 3 ; 6 Patienten (6,8%) brachen aufgrund eines Unerwünschten Ereignisses die Therapie ab. Bei den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse hatten 17 Patienten (19,3%) mindestens ein immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis und 19 (21,6%) mindestens eine infusionsbedingte Reaktion.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes Merkelzellkarzinom <i>Patienten ohne Vorbehandlung</i>	ja
B	Metastasiertes Merkelzellkarzinom <i>Patienten mit Vorbehandlung</i>	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)

Anwendungsgebiet A: Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung

Die Ergebnisse der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) werden den Ergebnissen einer observationellen Studie 100070-Obs001 (Obs001), welche eine vergleichbaren Patientenpopulation mit chemotherapeutischer Erstlinientherapie betrachtete, gegenübergestellt (siehe Tabelle 1-9).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Gegenüberstellung der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung und der observationellen Studie Obs001 (US-amerikanischer Teil)

Endpunkt	JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	100070-Obs001	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Gesamtüberleben	<i>N</i> =39	<i>N</i> =51	Nicht quantifizierbar
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	NE [9,1;NE]	10,5 [7,2;10,2]	
Überlebensraten [95%-KI] in % nach			
• 6 Monaten	83 [64;93]	67 [52;78]	
• 12 Monaten	-	45 [31;59]	
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben	<i>N</i> =39	<i>N</i> =51	Nicht quantifizierbar
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	9,1 [1,9;NE]	4,6 [2,8;7,7]	
Progressionsfreie Überlebensrate [95%-KI] in % nach			
• 6 Monaten	52 [31;69]	47 [33;60]	
• 12 Monaten	-	25 [14;37]	
Tumoransprechen			Nicht quantifizierbar
<i>Bestes Gesamtansprechen</i>	<i>N</i> =29	<i>N</i> =51	
Komplettes Ansprechen, n (%)	4 (13,8)	7 (13,7)	
Teilweises Ansprechen, n (%)	14 (48,3)	8 (15,7)	
Stabile Erkrankung, n (%)	3 (10,3)	1 (2,0)	
Progression, n (%)	7 (24,1)	21 (41,2)	
Nicht auswertbar, n (%)	1 (3,4)	14 (27,5)	
<i>Objektive Ansprechrates</i> [95%-KI] in %	62,1 [42,3;79,3]	29,4 [17,5;43,8]	
<i>Dauer des Ansprechens</i>	<i>N</i> =18	<i>N</i> =15	
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	NE [4,0;NE]	6,7 [1,2;10,5]	
Dauer des Ansprechens [95%-KI] in % von			
• 3 Monaten	93 [61;99]	-	
• 6 Monaten	83[46;96]	-	
Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D , N (verfügbare Angaben); Median	Ausgangswert	Veränderung zum Ausgangswert	Nicht erhoben
		Letzte Bewertung vor EoT	
		EoT	
	<i>N</i> =33 (33) 80,00	<i>N</i> =13 (3) 0,00	<i>N</i> =4 (4) 7,50
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	JAVELIN Merkel 200 (Teil B)			100070- Obs001	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)	Ausgangswert	Veränderung zum Ausgangswert			Nicht quantifizierbar
		Letzte Bewertung vor EoT	EoT		
<i>Körperliches Wohlbefinden</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 25,00	N=12 (3) 1,00	N=4 (4) -4,00	Nicht erhoben	
<i>Soziales und familiäres Wohlbefinden</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 24,75	N=12 (3) 2,00	N=4 (4) 0,50	Nicht erhoben	
<i>Emotionales Wohlbefinden</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 18,50	N=12 (3) 4,00	N=4 (4) 0,00	Nicht erhoben	
<i>Funktionales Wohlbefinden</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 19,50	N=12 (3) -1,00	N=4 (4) -2,00	Nicht erhoben	
<i>Melanom Subskala</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 57,00	N=12 (3) -1,53	N=4 (4) -1,00	Nicht erhoben	
<i>Melanom Operationsskala</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (31) 28,00	N=12 (2) -2,50	N=4 (3) 0,00	Nicht erhoben	
<i>FACT-M Trial Outcome Index</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 102,00	N=12 (3) -1,53	N=4 (4) -9,50	Nicht erhoben	
FACT-G total , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 89,50	N=12 (3) 4,33	N=4 (4) -2,83	Nicht erhoben	
FACT-M total , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 148,00	N=12 (3) 0,47	N=4 (4) -6,33	Nicht erhoben	
<i>FACT-M Körperliche Funktion</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 19,00	N=12 (3) -2,00	N=4 (4) -3,00	Nicht erhoben	
<i>FACT-M Psychologischer Impact</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 19,50	N=12 (3) 4,00	N=4 (4) 0,50	Nicht erhoben	
<i>FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 38,00	N=12 (3) 2,00	N=4 (4) -3,50	Nicht erhoben	
Unerwünschte Ereignisse					
	N=39				Nicht quantifizierbar
Schwerwiegendes UE , n (%)	12 (30,8)			Nicht erhoben	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	100070-Obs001	Ausmaß des Zusatznutzens
UE vom CTCAE Grad ≥ 3 , n (%)	17 (43,6)	Nicht erhoben	
UE, das zum Therapieabbruch führt, n (%)	8 (20,5)	Nicht erhoben	
UE von besonderem Interesse, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Immunvermitteltes UE • Infusionsbedingte Reaktion 	6 (15,4) 10 (25,6)	Nicht erhoben	
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EoT: Behandlungsende; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.			

Zusatznutzen in der Gesamtschau

In der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) deutet sich gegenüber den Ergebnissen der observationellen Studie Obs001 ein Vorteil von Avelumab für das Gesamtüberleben an, der jedoch noch nicht quantifizierbar ist. Weiterhin erzielte Avelumab deutlich höhere Ansprechraten als in der Studie Obs001, wenn auch das Ausmaß des Zusatznutzens noch nicht quantifizierbar ist. Bemerkenswerterweise zeigten 83% der Patienten mit einem Ansprechen auf die Behandlung mit Avelumab dieses auch noch nach einem halben Jahr. Avelumab erzielte diese Wirkung bei einer weitgehenden Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ohne eine bedeutsame Beeinträchtigung der Patienten durch eine verschlechterte Symptomatik oder Unerwünschte Ereignisse.

Mit Avelumab ist erstmals eine effektive und gut verträgliche Therapie zur Versorgung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung zugelassen. Der Zusatznutzen ist aufgrund der gesetzlichen Bestimmungen belegt; in der Gesamtschau wird im Anwendungsgebiet A (nicht vorbehandelte Patienten) aufgrund der noch frühen Datenlage ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** gesehen.

Anwendungsgebiet B: Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung

Die Ergebnisse der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) (N=88) werden den Ergebnissen der observationellen Studie Obs001 (N=29), welche eine vergleichbaren Patientenpopulation aus Deutschland mit chemotherapeutischer Zweit- und Folgelinientherapie betrachtet, gegenübergestellt (siehe Tabelle 1-10).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Gegenüberstellung der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung und der observationellen Studie Obs001 (deutsch-sprachiger Teil)

Endpunkt	JAVELIN Merkel 200 (Teil A)		100070-Obs001	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität				
Gesamtüberleben	N=88		N=29	Erheblich
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	12,6 [7,5;19,0]		5,3 [4,3;6,0]	
Überlebensraten [95%-KI] in % nach				
• 6 Monaten	70 [59; 78]		28 [13;44]	
• 12 Monaten	51 [40;61]		0	
• 18 Monaten	40 [29;50]		-	
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben	N=88		N=29	Erheblich
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	2,7 [1,4;6,9]		3,0 [2,5;3,2]	
Progressionsfreie Überlebensrate [95%-KI] in % nach				
• 6 Monaten	40 [29;50]		3 [0;15]	
• 12 Monaten	29 [19;39]		0	
• 18 Monaten	29 [19;39]		-	
Tumoransprechen				Beträchtlich
<i>Bestes Gesamtansprechen</i>	N=88		N=29	
Komplettes Ansprechen, n (%)	10 (11,4)		0	
Teilweises Ansprechen, n (%)	19 (21,6)		3 (10,3)	
Stabile Erkrankung, n (%)	9 (10,2)		3 (10,3)	
Progression, n (%)	32 (36,4)		23 (79,3)	
Nicht auswertbar, n (%)	18 (20,5)		0	
<i>Objektive Ansprechrates</i> [95%-KI] in %	33,0 [23,3;43,8]		10,3 [2,2;27,4]	
<i>Dauer des Ansprechens</i>	N=29		N=3	
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	NE [18,0;NE]		1,9 [1,3;2,1]	
Dauer des Ansprechens [95%-KI] in % von				
• 12 Monaten	71 [51;85]		-	
• 18 Monaten	66 [44;81]		-	
<i>Dauerhaftes Ansprechen</i>	N=88		N=29	
Dauerhafte Ansprechrates (%) [95%-KI]	30,6 [21,0; 40,3]		0,0 [0,0; 11,9]	
Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D, N (verfügbare Angaben);	Ausgangswert	Veränderung zum Ausgangswert		Nicht erhoben
		Letzte Bewertung	EoT	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	JAVELIN Merkel 200 (Teil A)			100070- Obs001	Ausmaß des Zusatznutzens
Median		vor EoT			
	N=72 (72) 72,00	N=59 (30) 0,50	N=27 (27) 0,00		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)	Ausgangs- wert	Veränderung zum Ausgangswert			Nicht quantifizierbar
		Letzte Bewertung vor EoT	EoT		
<i>Körperliches Wohlbefinden</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=70 (70) 23,50	N=59 (30) -1,00	N=27 (27) -2,00	Nicht erhoben	
<i>Soziales und familiäres Wohlbefinden</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=70 (70) 23,17	N=59 (30) -2,67	N=27 (27) -2,33	Nicht erhoben	
<i>Emotionales Wohlbefinden</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=70 (70) 19,00	N=59 (30) 1,00	N=27 (27) 0,00	Nicht erhoben	
<i>Funktionales Wohlbefinden</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=70 (70) 17,00	N=59 (30) -2,00	N=27 (27) 0,00	Nicht erhoben	
<i>Melanom Subskala</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=70 (70) 53,00	N=59 (30) -1,50	N=27 (27) -2,00	Nicht erhoben	
<i>Melanom Operationsskala</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=70 (70) 28,00	N=59 (30) 0,00	N=27 (27) 0,00	Nicht erhoben	
<i>FACT-M Trial Outcome Index</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=70 (70) 93,50	N=59 (30) -6,00	N=27 (27) -4,00	Nicht erhoben	
<i>FACT-G total</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=70 (70) 81,50	N=59 (30) -5,08	N=27 (27) -4,83	Nicht erhoben	
<i>FACT-M total</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=70 (70) 132,83	N=59 (30) -8,08	N=27 (27) -9,50	Nicht erhoben	
<i>FACT-M Körperliche Funktion</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=70 (70) 16,00	N=59 (30) -3,50	N=27 (27) -2,00	Nicht erhoben	
<i>FACT-M Psychologischer Impact</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=70 (70) 18,50	N=59 (45) 0,00	N=27 (27) -1,00	Nicht erhoben	
<i>FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=70 (70) 34,00	N=59 (30) -3,00	N=27 (27) -3,00	Nicht erhoben	
Unerwünschte Ereignisse					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	100070-Obs001	Ausmaß des Zusatznutzens
	N=88		Nicht quantifizierbar
Schwerwiegendes UE, n (%)	42 (47,7)	Nicht erhoben	
UE vom CTCAE Grad ≥ 3 , n (%)	60 (68,2)	Nicht erhoben	
UE, das zum Therapieabbruch führt, n (%)	6 (6,8)	Nicht erhoben	
UE von besonderem Interesse, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Immunvermitteltes UE • Infusionsbedingte Reaktion 	17 (19,3) 19 (21,6)	Nicht erhoben	
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EoT: Behandlungsende; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.			

Zusatznutzen in der Gesamtschau

Das in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) unter Avelumab Behandlung erzielte Gesamtüberleben (51% Überlebensrate nach 12 Monaten und 40% nach 18 Monaten) bedeutet eine bisher nicht erreichte große therapeutische Verbesserung für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung im metastasierten Setting. Auch die Tumorsprechraten stellen eine klinisch relevante Verbesserung dar. Besonders die Dauer des Ansprechens durch Avelumab ist bemerkenswert. Zwei Drittel der Patienten mit einem Ansprechen zeigten dieses auch noch nach 18 Monaten. Hinzu kommt, dass die Patienten sehr schnell auf die Therapie mit Avelumab ansprachen (Median: 6,1 Wochen). Bei Patienten, deren Tumoren auf die Behandlung ansprachen, erzielte Avelumab darüber hinaus zuverlässig eine lange Dauer des Progressionsfreien Überlebens (29% progressionsfreie Überlebensrate nach 18 Monaten). Avelumab erzielte diese Wirkung bei einer weitgehenden Erhaltung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ohne eine bedeutsame Beeinträchtigung der Patienten durch eine verschlechterte Symptomatik oder Unerwünschte Ereignisse.

Mit Avelumab ist erstmals in Deutschland eine effektive und gut verträgliche Therapie zur Versorgung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung zugelassen. Der Zusatznutzen ist aufgrund der gesetzlichen Bestimmungen belegt; in der Gesamtschau besteht im Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten) aufgrund der klaren Vorteile von Avelumab hinsichtlich der Wirksamkeit auf Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte, insbesondere der bisher nicht erreichten Verlängerung des Gesamtüberlebens, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

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 einem metastasierten Merkelzellkarzinom zugelassen. Das Merkelzellkarzinom ist ein äußerst aggressiver Tumor der Haut, der eine sehr hohe Metastasierungsrate hat. 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 an nicht-sonnenexponierten Stellen wie dem Gesäß (14-16%) und dem Rumpf (7-11%).

Unter das Anwendungsgebiet A des vorliegenden Dossiers mit der Bezeichnung „Patienten ohne Vorbehandlung“ fallen Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting. Die geschätzte Patientenzahl für Deutschland im Jahr 2017 liegt bei 53-138. Anwendungsgebiet B des vorliegenden Dossiers mit der Bezeichnung „Patienten mit Vorbehandlung“ umfasst Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung im metastasierten Setting. Die geschätzte Patientenzahl für Deutschland im Jahr 2017 liegt bei 127-332.

Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der nicht vorbehandelten Patienten (Anwendungsgebiet A von Avelumab) in den nächsten Jahren steigen wird, da von einer zunehmenden Anwendung von Avelumab in der ersten Therapielinie der Behandlung von Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom ausgegangen werden kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Korrespondierend ist eine Abnahme der Anzahl der Patienten mit Vorbehandlung (Anwendungsgebiet B von Avelumab) zu erwarten.

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)

Vor der Zulassung von Avelumab gab es keine Arzneimittel, die für das metastasierte Merkelzellkarzinom zugelassen waren. Dies spiegelt sich klinisch in geringen Überlebensraten wider. Retrospektive Daten zeigen, dass die alters- und geschlechtsadjustierte relative Ein-Jahres-Überlebensrate beim metastasierten Merkelzellkarzinom insgesamt bei 41% und die relative Fünf-Jahres Überlebensrate bei nur 18% liegt. Im Versorgungsalltag werden diese Patienten häufig mit Arzneimitteln behandelt, die in der Behandlung des SCLC eingesetzt werden. Trotz anfänglich hoher Ansprechraten auf eine Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten (53-61%) zeigen Studien, dass das Tumorsprechen mit einer Dauer von nur wenigen Wochen bis Monaten (Median: 2-7 Monate) sehr kurz ist. In der Zweit- und Folgelinienbehandlung sind die Ansprechraten deutlich niedriger (23-45%). Ein Überlebensvorteil konnte bislang nicht gezeigt werden. Daher empfehlen die Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des Merkelzellkarzinoms nach Möglichkeit die Teilnahme an klinischen Studien. Ebenso sollte beachtet werden, dass die üblicherweise eingesetzten zytotoxischen Chemotherapien mit beeinträchtigenden Nebenwirkungen einhergehen können. Diese können vor allem für ältere Patienten relevant sein und im schlimmsten Fall zum Tod führen. Für die Populationen im Anwendungsgebiet A sowie im Anwendungsgebiet B von Avelumab existiert folglich ein sehr hoher therapeutischer Bedarf.

Mit Avelumab ist für die Versorgung von Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting (Anwendungsgebiet A) nun erstmals eine effektive Erstlinientherapie mit hohen und langanhaltenden Ansprechraten und gut tolerierbaren Nebenwirkungen zugelassen und verfügbar (siehe Abschnitt 1.5).

Auch für Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung im metastasierten Setting (Anwendungsgebiet B) stellt Avelumab die erste zugelassene, effektive und verträgliche Zweit- und Folgelinientherapie dar, die neben hohen und langanhaltenden Ansprechraten und tolerierbaren Nebenwirkungen in der Gegenüberstellung mit der Versorgungsrealität auch zu einer großen Verbesserung beim Gesamtüberleben führt (siehe Abschnitt 1.5).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes Merkelzellkarzinom <i>Patienten ohne Vorbehandlung</i>	46-121
B	Metastasiertes Merkelzellkarzinom <i>Patienten mit Vorbehandlung</i>	111-291
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Metastasiertes Merkelzellkarzinom <i>Patienten ohne Vorbehandlung</i>	Patienten mit metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting	Nicht quantifizierbar	46-121
B	Metastasiertes Merkelzellkarzinom <i>Patienten mit Vorbehandlung</i>	Patienten mit metastasierten Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung im metastasierten Setting	Beträchtlich	111-291

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Im Jahr 2017.
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 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Metastasiertes Merkelzellkarzinom <i>Patienten ohne Vorbehandlung</i>	114.417,45 €	5.263.202,76 €– 13.844.511,60 €
B	Metastasiertes Merkelzellkarzinom <i>Patienten mit Vorbehandlung</i>	114.417,45 €	12.700.337,08 €– 33.295.478,30 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
17.963.539,84 €– 47.139.989,89 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Metastasiertes Merkelzellkarzinom <i>Patienten ohne Vorbehandlung</i>	Patienten mit metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting	114.417,45 €	5.263.202,76 €– 13.844.511,60 €
B	Metastasiertes Merkelzellkarzinom <i>Patienten mit Vorbehandlung</i>	Patienten mit metastasierten Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung im metastasierten Setting	114.417,45 €	12.700.337,08 €– 33.295.478,30 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
17.963.539,84 €– 47.139.989,89 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Metastasiertes Merkelzellkarzinom <i>Patienten ohne Vorbehandlung</i>	Nicht zutreffend ^b	Patienten mit metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting	Nicht zutreffend ^b	Nicht zutreffend ^b
B	Metastasiertes Merkelzellkarzinom <i>Patienten mit Vorbehandlung</i>	Nicht zutreffend ^b	Patienten mit metastasierten Merkelzellkarzinom mit Vorbehandlung im metastasierten Setting	Nicht zutreffend ^b	Nicht zutreffend ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Benennung einer zVT entfällt aufgrund des bestehenden Status von Avelumab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Parlaments und des Rates der EU vom 16. Dezember 1999.

Abkürzungen: EG: Europäische Gemeinschaft; EU: Europäische Union; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die empfohlene Dosis von Avelumab beträgt 10 mg/kg Körpergewicht 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.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen.

Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegenüber Avelumab oder einem der sonstigen Bestandteile.

In Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

- Infusionsbedingte Reaktionen
- Immunvermittelte Nebenwirkungen
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Hepatitis
 - Immunvermittelte Kolitis
 - Immunvermittelte Endokrinopathien
 - Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)
 - Nebenniereninsuffizienz
 - Diabetes mellitus Typ 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion
- Andere immunvermittelte Nebenwirkungen
- Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Hinweise zu Wechselwirkungen sind in Abschnitt 4.5 der Fachinformation aufgeführt.

Zur Anwendung von Avelumab an schwangeren oder stillenden Frauen liegen keine klinischen Daten vor. Nicht klinische Daten deuten jedoch darauf hin, dass die Verabreichung von Avelumab zu einer Schädigung des Fötus, Aborten und Todgeburten führen kann. 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.