

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avelumab (Bavencio®)

Merck Serono GmbH
und
Pfizer Pharma GmbH

Modul 3A

Metastasiertes Merkelzellkarzinom

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 27.03.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	59
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	59
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	82
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	100
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	101

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Immunhistochemische Marker für die Differentialdiagnose des Merkelzellkarzinoms	21
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation beim Merkelzellkarzinom	22
Tabelle 3-3: AJCC-Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation beim Merkelzellkarzinom..	23
Tabelle 3-4: Anzahl der Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom in Deutschland ^a	31
Tabelle 3-5: Unter- und Obergrenze der Patientenzahl in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-6: Unter- und Obergrenze der Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom im Jahr 2020 ^a	34
Tabelle 3-7: Patientenzahlen in der Zielpopulation im Jahr 2020 ^a	34
Tabelle 3-8: Entwicklung der geschätzten Anzahl der Patienten innerhalb der Zielpopulation von Avelumab ^a	35
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	36
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	53
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	53
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	55
Tabelle 3-19: Leitlinien für ein Aufschieben oder Absetzen der Behandlung mit Bavencio [®]	60
Tabelle 3-20: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab als Monotherapie in der klinischen Studie EMR100070-003 und Nebenwirkungen aus einer Phase-I-Studie (EMR100070-001) an Patienten mit soliden Tumoren	69
Tabelle 3-21: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab in Kombination mit Axitinib in den klinischen Studien B9991002 und B9991003	71

Tabelle 3-22: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken 83

Tabelle 3-23: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung 84

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Klinisches Erscheinungsbild des Merkelzellkarzinoms.....	17
Abbildung 2: Verteilung des Merkelzellkarzinoms (n=195)	18
Abbildung 3: Absolute Zahl der Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom in Deutschland in den Jahren 2011 bis 2014 und Trendentwicklung bis zum Jahr 2020.	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AACR	American Association for Cancer Research
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CK20	Cytokeratin 20
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
EADO	European Association of Dermato-Oncology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDF	European Dermatology Forum
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIP1	Huntingtin-Interacting Protein 1
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision, German Modification)
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
LCA	Leukocyte Common Antigen
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MART	Melanoma Antigen Recognized by T-cells

Abkürzung	Bedeutung
MCPyV	Merkelzell-Polyomavirus (Merkel Cell Polyomavirus)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NSE	Neuronenspezifische Enolase
p	Histopathologisches Stadium (Pathological Stage)
PD-1	Programmierter Zelltod 1 (Programmed Cell Death 1)
PD-L1	Programmierter Zelltod-Ligand 1 (Programmed Cell Death Ligand 1)
RCC	Renal Cell Carcinoma
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
S100B	Calcium-bindendes Protein B
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small-Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
sn	Wächterlymphknoten (Sentinel Node)
Tis	In situ Primärtumor (Tumor In Situ)
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TTF-1	Thyroidea Transcription Factor 1
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
UV	Ultraviolett
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Avelumab ist in Europa zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom sowie in Kombination mit Axitinib als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) zugelassen [1]. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das Anwendungsgebiet metastasiertes Merkelzellkarzinom. Im

Jahr 2015 hat das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA; European Medicines Agency) Avelumab in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 141/2000 des Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) vom 16. Dezember 1999 zugewiesen [2, 3]. Kurz vor der Zulassung von Avelumab im Jahr 2017 bestätigte das COMP den Orphan Status von Avelumab [4].

Der Zusatznutzen von Avelumab wurde für Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom sowohl ohne als auch mit Vorbehandlung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erstmalig nach Markteinführung als Orphan Drug bewertet. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab wurde vom G-BA in der Beschlussfassung vom 16. März 2018 unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des hohen therapeutischen und medizinischen Bedarfs bei der Erkrankung für Patienten im metastasierten Setting sowohl ohne als auch mit Vorbehandlung als nicht quantifizierbar eingestuft [5].

Mit der Zulassung von Avelumab in der Indikation Nierenzellkarzinom wurde der Orphan Drug Status vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Europäischen Kommission zurückgegeben und Avelumab somit aus der Liste der Orphan Drugs gelöscht [6]. Dennoch stellt das Merkelzellkarzinom nach wie vor aufgrund der geringen Patientenzahlen eine seltene Erkrankung dar [7]. Innerhalb von drei Monaten nach Erhalt des Aufforderungsschreibens des G-BA muss der pharmazeutische Unternehmer für diese Indikation Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nachweisen [8].

Der pharmazeutische Unternehmer legt die zVT wie folgt fest:

- Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom:
Therapie nach Maßgabe des Arztes

Da in Deutschland neben Avelumab keine weiteren Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen sind, ergibt sich die Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes aus einer leitlinienkonformen Behandlung. Diese empfiehlt gemäß der überarbeiteten deutschen S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2018 eine Therapie mit einem gegen PD-1 oder PD-L1 gerichteten Antikörper [9]. Trotz einer Diskrepanz zwischen Leitlinienempfehlung und Zulassungsstatus wird im folgenden Abschnitt erläutert, weshalb aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers eine Therapie mit einem PD-1/PD-L-1-Inhibitor die zVT im Anwendungsgebiet darstellt und Pembrolizumab dabei einen hervorzuhebenden Stellenwert besitzt.

Das Merkelzellkarzinom ist ein äußerst aggressiv wachsender Tumor (siehe Abschnitt 3.2.1) [10]. Vor der Verfügbarkeit von PD-1/PD-L1-Inhibitoren in Deutschland wurden in der deutschen S2k-Leitlinie ausschließlich für diese Indikation nicht zugelassene Chemotherapien aufgeführt, die sonst in der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC; Small-Cell Lung Cancer) eingesetzt werden [11]. Das Ansprechen auf diese Chemotherapien ist allerdings

nur von kurzer Dauer und der tödliche Verlauf der Erkrankung kann in der Regel nur wenige Monate hinausgezögert werden [12-15]. In einer retrospektiven Studie von Iyer et al. (2016) lag das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom, die in der Erstlinie mit einer Chemotherapie behandelt wurden, bei lediglich 9,5 Monaten [13]. In den späteren Therapielinien ist die Prognose deutlich schlechter; so verstarben in einer durch den pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten retrospektiven Studie alle Patienten innerhalb von 12 Monaten [14].

Mit dem Aufkommen der PD-1/PD-L1-Inhibitoren und insbesondere mit der Zulassung von Avelumab im Jahr 2017 hat sich der Therapiealgorithmus beim metastasierten Merkelzellkarzinom grundlegend geändert. Nachdem lange Zeit aus Mangel an wirksamen Therapieoptionen lediglich auf nicht zugelassene Chemotherapieregime zurückgegriffen werden konnte, steht mit Avelumab erstmals eine zugelassene Therapie mit einem klar erkennbaren Überlebensvorteil für Patienten zur Verfügung.

Mitte 2016 wurden erste Daten einer Phase-II-Studie veröffentlicht, in der 26 Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab behandelt wurden. Die Objektive Ansprechrate lag in dieser Studie bei 56%. Während des 33-wöchigen Follow-up kam es bei nur 14% der Patienten mit einem Ansprechen zu einem Rezidiv [16]. Diese Daten wurden in einer im Jahr 2019 veröffentlichten Publikation bestätigt [17].

Nivolumab spielt für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms bislang nur eine untergeordnete Rolle, da die vorläufigen Daten zur Wirksamkeit dieses PD-1-Inhibitors bisher lediglich als Abstract veröffentlicht wurden. Insgesamt kann aufgrund der eingeschränkten Evidenzlage für Nivolumab und der fehlenden Evidenz weiterer PD-1/PD-L1-Inhibitoren keine Aussage über deren Verwendung im Versorgungsalltag getroffen werden.

Aufgrund der Datenlage beim metastasierten Merkelzellkarzinom und insbesondere aufgrund des bislang größten klinischen Studienprogramms in der vorliegenden Indikation zu Avelumab, bei dem in der pivotalen Studie JAVELIN Merkel 200 ein Langzeitüberleben gezeigt werden konnte, empfiehlt die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie eine systemische Therapie in Form einer Immuntherapie mit einem gegen PD-1- oder PD-L1-gerichteten Antikörper [9]. Die Leitlinie erachtet eine Immuntherapie mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor einer vor deren Verfügbarkeit standardmäßig verabreichten Chemotherapie sowohl bei der Toxizität als auch bei der Dauer des Ansprechens als überlegen [9]. Chemotherapien werden somit bei der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms in Zukunft nur noch selten zum Einsatz kommen. Es hat demnach ein Wandel von Therapieoptionen mit nur geringer Wirksamkeit hin zu effektiven Therapien mit einer lebensverlängernden Wirkung stattgefunden.

Bereits in der mündlichen Anhörung im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens von Avelumab am 5. Februar 2018 wurde der Wechsel im Behandlungsalgorithmus in dieser Indikation bestätigt. Ein Vertreter der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie erklärte, dass seit der Veröffentlichung der Daten zu Pembrolizumab, eine PD-1/PD-L1-basierte Immuntherapie die Standardtherapie für die Behandlung des metastasierten

Merkelzellkarzinoms geworden sei. Es wurde zudem betont, dass die Behandlung mit Chemotherapien nicht mehr zeitgemäß sei und sich in der Klinik zeige, dass die Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor der Chemotherapie überlegen sei [18].

Auch die amerikanische National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie aus dem Jahr 2019 empfiehlt den Einsatz von PD-1/PD-L1-Inhibitoren für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms [19]. Ebenso wie die deutsche Leitlinie sieht die NCCN-Leitlinie eine Immuntherapie einer Chemotherapie als überlegen an [19]. Neben Avelumab ist in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA; United States of America) auch Pembrolizumab zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassen [20].

Wie beschrieben stellt eine Therapie nach Maßgabe des Arztes die zVT für Patienten im Anwendungsgebiet dar. PD-1/PD-L1-Inhibitoren werden in den Leitlinien empfohlen, jedoch besteht weiterhin nur für Avelumab eine Zulassung in Europa. Nach Avelumab liegt für Pembrolizumab die beste Evidenz im Anwendungsgebiet vor. Aus diesen Gründen ist Pembrolizumab die sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Aufgrund der Aufforderung durch den G-BA, ein neues Dossier in der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom nach Wegfall des Orphan Drug Status einzureichen, erfolgte am 30. Januar 2020 ein G-BA-Beratungsgespräch (Vorgang: 2019-B-270) [21]. Der G-BA bestimmt als zVT eine Therapie nach Maßgabe des Arztes [21].

Der G-BA begründet seine Entscheidung basierend auf aktuellen Leitlinienempfehlungen, die grundsätzlich eine Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1-Blockade empfehlen.

Der pharmazeutischen Unternehmer stimmt dem G-BA zu, dass in Deutschland alle Patienten mit metastasierten Merkelzellkarzinom mit einem PD-1/PD-L1 Inhibitor behandelt werden, wobei bis heute nur Avelumab in Deutschland eine Zulassung für diese Patientengruppe besitzt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl

der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Beschreibung des Orphan Status von Avelumab wurden die Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU vom 16. Dezember 1999, die Public Summary of Opinion on Orphan Designation der EMA für den Wirkstoff Avelumab in der Indikation Merkelzellkarzinom sowie die Bestätigung der Aufrechterhaltung des Orphan Status im Jahr 2017 herangezogen [2-4]. Des Weiteren wurden die aktuelle deutsche S2k- und die US-amerikanische NCCN-Leitlinie [9, 19], sowie die G-BA-Beratung nach Wegfall des Orphan-Status und das Wortprotokoll der mündlichen Anhörung zu Avelumab in der Indikation Merkelzellkarzinom vom 5. Februar 2018 verwendet [18, 21]. Außerdem wurden relevante, per Handsuche identifizierte Studien und die Beobachtungsstudie 100070-Obs001 herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio®. Stand: September 2019.
2. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009.
3. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human monoclonal IgG1 antibody against programmed death ligand-1 for the treatment of Merkel cell carcinoma (EMA/COMP/778956/2015). 2016.
4. European Medicines Agency. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Bavencio (avelumab) for the treatment of Merkel cell carcinoma. EMA/569222/2017. 12 October 2017.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die

- Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Avelumab. 2018.
6. Europäische Kommission. Community Register of not active orphan medicinal products - Product information. 2019. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1590.htm>. [Zugriff am: 10.02.2020]
 7. orpha.net - Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs. Karzinom, kutanes neuroendokrines. ORPHA:79140. 2007. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=79140&lng=DE. [Zugriff am: 22.01.2020]
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Avelumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC). 2019.
 9. Becker JC, Eigentler T, Frerich B, Gambichler T, Grabbe S, Höller U, et al. S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2018.
 10. Becker JC. Merkel cell carcinoma. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 7:vii81-5.
 11. Becker JC, Assaf C, Vordermark D, Reske SN, Hense J, Dettenborn T, et al. S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2012.
 12. Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. J Skin Cancer. 2013;2013:327150.
 13. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabadkar ES, Anderson A, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer Med. 2016;5(9):2294-301.
 14. Merck KGaA. Observational Study Report: Retrospective Observational Study to Evaluate Treatment Outcomes in Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma Following Chemotherapy (100070-Obs001). 2016.
 15. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, Mahnke L, Phatak H, Becker JC. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Future Oncol. 2017;13(14):1263-79.
 16. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2016;374(26):2542-52.
 17. 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.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Avelumab. 2018.
 19. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma - Version 1.2020. October 2019.
 20. Merck Sharp & Dohme Corp. Highlights of prescribing information Keytruda®. Revised 01/ 2020.
 21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-270 Avelumab zur Behandlung des metastasierten Merkelzell-Karzinoms (MCC). 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Merkelzellkarzinom ist eine seltene bösartige Hautneoplasie, die sowohl epitheliale als auch endokrine Merkmale aufweist [1]. Es wird auch als primäres neuroendokrines Karzinom der Haut bezeichnet [2]. Zum ersten Mal wurde das Merkelzellkarzinom im Jahr 1972 von Toker als trabekuläres Karzinom der Haut beschrieben [3]. Da die Tumorzellen elektronenmikroskopisch ähnliche strukturelle Merkmale wie die Merkelzellen der Haut aufweisen, wurde angenommen, dass die Entstehung des Merkelzellkarzinoms von den Merkelzellen ausgeht [4]. Die Mechanorezeptoren der Merkelzellen sind für das taktile empfinden der Haut verantwortlich und finden sich in der Basalzellschicht [5]. Die Hypothese, dass das Merkelzellkarzinom von Merkelzellen ausgeht, ist jedoch umstritten [6, 7]. Alternativ werden epidermale Stammzellen, dermale neuroendokrine Zellen oder lymphoide Zellen als möglicher Ursprung des Merkelzellkarzinoms diskutiert [1, 8].

Das Merkelzellkarzinom besitzt keine eigene Kodierung der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification), sondern fällt unter die Kodierung ICD-10-C44.- für „Sonstige bösartige Neubildung der Haut“ [9, 10]. Unter der Nomenklatur der International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) besitzt das Merkelzellkarzinom die Morphologie-Schlüsselnummer ICD-O M8247/3 [10].

In den USA wurde in den letzten Jahrzehnten ein Anstieg der Inzidenz und Mortalität des Merkelzellkarzinoms berichtet, der weiterhin anhält [11, 12]. Dieser Trend wurde auch in Deutschland und Europa beobachtet [13-16]. Der Anstieg ist auf verschiedene Faktoren wie eine alternde Bevölkerung, eine Zunahme an immunsupprimierten Patienten, eine verstärkte Exposition gegenüber ultravioletter (UV)-Strahlung, bessere diagnostische Methoden und ein gestiegenes Bewusstsein gegenüber der Erkrankung zurückzuführen [17-19]. Es wird eine geringfügig höhere altersstandardisierte Inzidenz des Merkelzellkarzinoms bei Männern als bei Frauen beschrieben [20-23].

Die Erkrankung am Merkelzellkarzinom ist mit einem erhöhten Auftreten anderer Tumorarten assoziiert, insbesondere anderer Hautkrebstypen. Bei Merkelzellkarzinom-Patienten wurden unter anderem gehäuft Fälle von Melanomen, Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen der

Haut, aber auch von hämatologischen Erkrankungen wie den chronisch lymphatischen Leukämien oder Non-Hodgkin-Lymphomen beobachtet [24-27].

Ursachen und Risikofaktoren

Die Entstehung des Merkelzellkarzinoms wird durch eine Reihe von Faktoren begünstigt. Aufgrund einer deutlich höheren Inzidenz des Merkelzellkarzinoms in Regionen mit einer hohen UV-Strahlung wird ein Zusammenhang zwischen der Tumorentstehung und der UV-Exposition angenommen [20, 27]. Zudem kommt das Merkelzellkarzinom weit häufiger bei Menschen mit einem hellen Hauttyp als bei Menschen mit dunklem Hauttyp vor [27]. In einer großen US-amerikanischen Beobachtungsstudie wurde in der kaukasischen Bevölkerung eine 10-fach höhere Inzidenz des Merkelzellkarzinoms im Vergleich zur afroamerikanischen Bevölkerung beobachtet [20]. Ebenso findet man in einem Teil der Merkelzellkarzinome Desoxyribonukleinsäure (DNA; Desoxyribonucleic Acid)-Mutationen wie sie für eine Auslösung durch UV-Strahlen typisch sind [28, 29].

In 70-85% aller Merkelzellkarzinome ist das Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV; Merkel Cell Polyomavirus) in den Tumorzellen nachweisbar [29-32]. Aufgrund des häufigen Vorkommens des MCPyV sowie der Tatsache, dass das Virusgenom häufig in die DNA der Tumorzellen integriert ist, gilt das MCPyV für die Virus-positiven Merkelzellkarzinome als ätiologischer Faktor [33, 34]. In MCPyV positiven Merkelzellkarzinomen nimmt man ferner an, dass UV-Strahlung die Entstehung des Merkelzellkarzinoms eher aufgrund immunsuppressiver als mutagener oder karzinogener Effekte begünstigt [29, 35-37]. Über eine komplexe Reihe von Prozessen kann UV-Strahlung unter anderem zu einer Störung der Antigenpräsentation durch dendritische Zellen führen und Einfluss auf immunregulierende Zytokine nehmen [37].

Die Bedeutung des Immunsystems bei der Entwicklung eines Merkelzellkarzinoms wird durch einen Anteil von ca. 8% der Merkelzellkarzinom-Patienten mit einer Immunsuppression deutlich. Dies stellt einen 16-fach größeren Anteil im Vergleich zur Normalbevölkerung dar [18]. Studien zeigen, dass Patienten mit dem Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) oder das Vorhandensein des Human Immunodeficiency Virus (HIV) ein 11- bis 13-fach erhöhtes Risiko haben, an einem Merkelzellkarzinom zu erkranken [38, 39]. Auch Patienten, die aufgrund einer Organtransplantation lebenslang eine immunsuppressive Therapie erhalten, weisen ein 5- bis 10-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko auf [27, 40-42]. Das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung, wie z. B. der rheumatoiden Arthritis, erhöht bei entsprechender immunsupprimierender Therapie das Risiko für die Entwicklung eines Merkelzellkarzinoms um etwa 40% [43].

Ein weiterer Risikofaktor ist ein fortgeschrittenes Lebensalter. Die Inzidenz des Merkelzellkarzinoms nimmt ab einem Alter von 50 bis 65 Jahren allmählich zu und steigt ab 65 Jahren überproportional an [20, 25]. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag in Beobachtungsstudien zwischen 69 und 78 Jahren [18, 20, 25, 44]. Eine US-amerikanische Kohortenstudie mit über 1.000 Patienten zeigt, dass Menschen in einem Alter zwischen 65 und 74 Jahren im Vergleich zu Menschen unter 65 Jahren ein 15-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko haben [20].

Aktuell wird noch diskutiert, ob eine genetische Prädisposition ebenfalls einen Risikofaktor darstellt [8].

Klinisches Erscheinungsbild

Das Merkelzellkarzinom hat ein zystenähnliches, nicht-spezifisches Erscheinungsbild und ist üblicherweise zunächst asymptomatisch [45, 46]. Ein anfänglich asymptomatisches und uncharakteristisches Erscheinungsbild geht jedoch mit dem Risiko einer verzögerten Diagnose einher. Dies zeigt sich auch darin, dass mehr als ein Drittel der Merkelzellkarzinome mit einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung diagnostiziert werden [20]. Das Merkelzellkarzinom erscheint als solide, rötlich-violette, knotige Läsion, deren Größe von wenigen Millimetern bis einigen Zentimetern variieren kann (siehe Abbildung 1) [35, 44, 47]. Mit zunehmender Tumorgöße nimmt gewöhnlich auch die Tumordicke zu [44]. Das Merkelzellkarzinom weist hohe Wachstumsraten mit Verdopplungszeiten von fünf bis zwölf Tagen auf [48]. Es kann in der Epidermis oder Dermis lokalisiert sein und wächst hemisphärisch nach außen und infiltrierend in die Tiefe [2, 35]. In etwa 70% der Fälle infiltriert der Tumor das subkutane Fettgewebe [2, 8, 44]. Ulzerationen der Epidermis werden in 8-40% der Fälle und ein Eindringen des Tumors in den Skelettmuskel oder Knochen in etwa 5% der Fälle berichtet [2, 44]. Neben den häufigen knotigen Formen gibt es seltener auch plaqueartige Varianten, die vor allem am Rumpf auftreten [35].

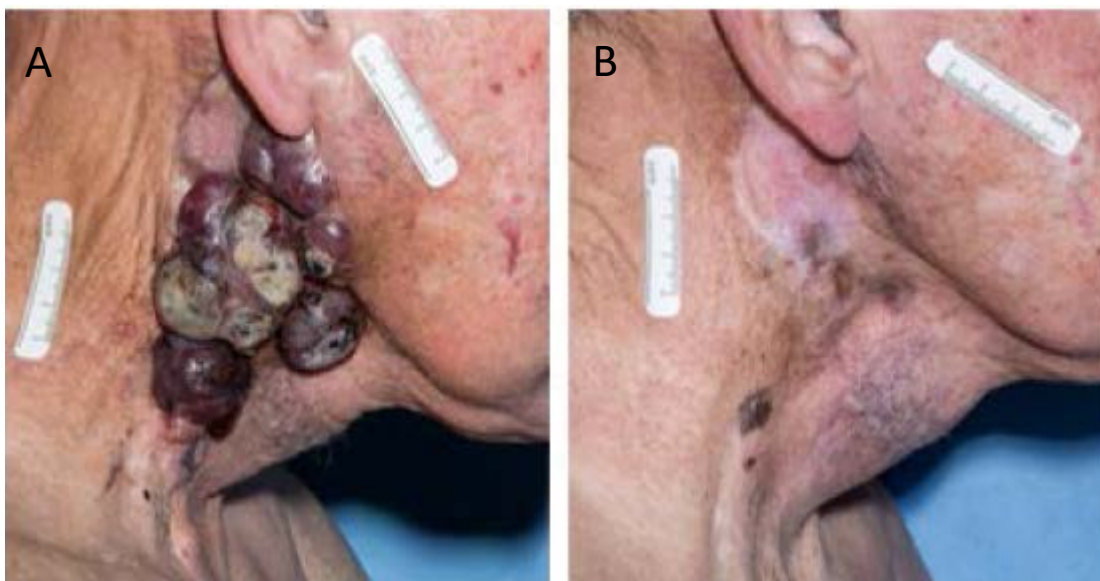


Abbildung 1: Klinisches Erscheinungsbild des Merkelzellkarzinoms

Quelle: Reprinted from Kaufman HL, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1374-1385, Copyright 2016, with permission from Elsevier [47].

A: Merkelzellkarzinom vor Behandlung mit Avelumab; B: Merkelzellkarzinom nach 5,3 Monaten Behandlung mit Avelumab.

Der Tumor tritt zumeist an sonnenexponierten Stellen auf [49]. Die häufigsten Stellen sind die Kopf-Hals-Region (29-48%) und die Extremitäten (35-42%). Jedoch kommt das Merkelzellkarzinom auch an den wenig oder nicht-sonnenexponierten Stellen wie dem Gesäß (14-16%), dem Rumpf (7-11%) oder anogenital vor (siehe Abbildung 2) [20, 44, 50, 51].

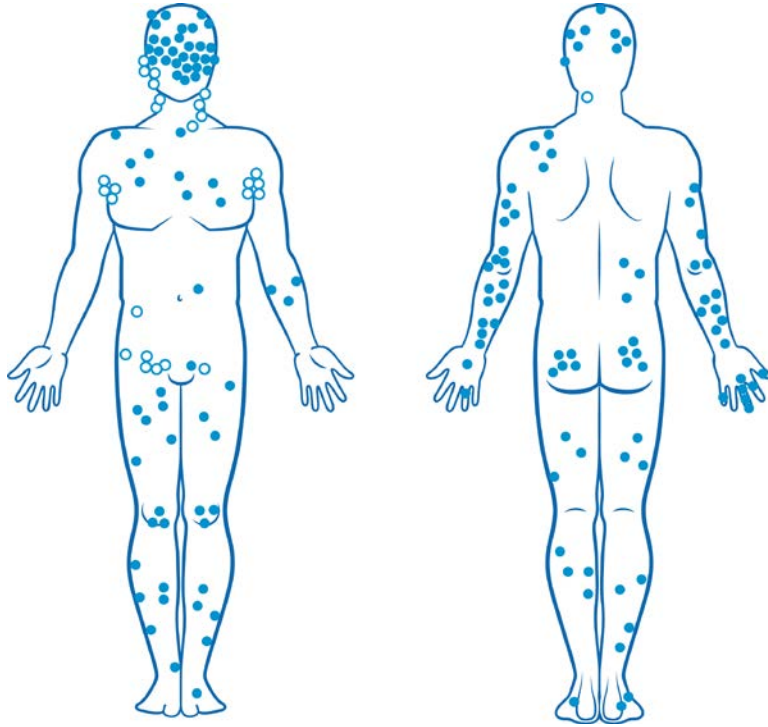


Abbildung 2: Verteilung des Merkelzellkarzinoms (n=195)

Ausgefüllter Punkt: Primäre Hautläsion; Leerer Punkt: Lymphknotenmetastase ohne bekannte Primärläsion.

Modifiziert nach [18]

Mortalität, Prognose und prognostische Faktoren

Einer der bedeutendsten prognostischen Faktoren steht im Zusammenhang mit dem Ausmaß der Metastasierung der Erkrankung [1]. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist mit einer Verschlechterung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens sowie dem Auftreten von Fernmetastasen verbunden [2, 50, 52]. Auch das Vorhandensein von Fernmetastasen ist mit einem verringerten krankheitsspezifischen Überleben assoziiert [53]. In einer US-amerikanischen Kohortenstudie wiesen Patienten mit einer lokalen Erkrankung ein relatives Fünf-Jahres-Überleben von 64%, Patienten mit Lymphknotenmetastasen eines von 39% und Patienten mit Fernmetastasen eines von 18% auf [52, 54]. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich durch die Verfügbarkeit neuer Therapien (PD-1/PD-L1-Inhibitoren; siehe unten) die Überlebensraten von Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom deutlich verbessern. Aufgrund der prognostischen Relevanz wurde die Art der Diagnosestellung von Lymphknotenmetastasen in das System der Stadieneinteilung nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) aufgenommen (siehe Tabelle 3-2) [52, 54].

Weitere prognostische Faktoren, die mit einer verschlechterten Prognose einhergehen, sind das männliche Geschlecht, ein hohes Alter, ein fortgeschrittenes Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, die Lage des Tumors in der Kopf-Hals-Region sowie eine zunehmende Tumorgroße [2, 17, 23, 44, 53, 55, 56]. Das Vorhandensein einer Infektion mit dem MCPyV geht mit einer besseren Prognose einher [32, 34], wenngleich dies umstritten ist [57]. Andere positive prognostische Faktoren sind eine geringe Tumordicke, die Abwesenheit einer lymphovaskulären Infiltration sowie die Anwesenheit von tumorinfiltrierenden Lymphozyten [2, 44, 58]. Auch die PD-L1-Expression der Tumorzellen ist mit einem verbesserten Überleben assoziiert [59]. Dies steht im Gegensatz zu anderen Tumorarten, bei denen die PD-L1-Expression als negativer prognostischer Faktor identifiziert wurde [60, 61].

Metastasierung und Rezidive

Nach Einschätzungen aus Fallserien kommt es in über der Hälfte der Fälle im Lauf der Erkrankung zu einem Befall der Lymphknoten und bei etwa einem Drittel der Patienten entwickeln sich Fernmetastasen [62, 63]. Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen bereits ungefähr ein Drittel der Patienten Mikro- oder Makrometastasen der regionären Lymphknoten und 4-8% klinisch fassbare Fernmetastasen auf [20, 23, 62]. Die Zeit bis zum Auftreten von Lymphknoten- und Fernmetastasen wurde im Median mit acht Monaten seit Resektion des Primärtumors berichtet [63]. Fernmetastasen können in allen Organen auftreten. Am häufigsten kommen sie in Lymphknoten und auf der Haut sowie in der Lunge vor [54, 62]. Bei etwa der Hälfte der Patienten tritt nach Entfernung des Primärtumors ein Rezidiv auf [63]. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs hängt stark vom Vorliegen von Metastasen in den lokoregionären Lymphknoten ab. Eine Meta-Analyse mit Daten von 122 Patienten zeigte, dass 60% der Patienten mit Befall eines Wächterlymphknotens innerhalb von drei Jahren ein Rezidiv entwickelten, wohingegen dies nur bei 20% der Patienten ohne Metastasen in einem Wächterlymphknoten der Fall war [64].

Histologie

Das Merkelzellkarzinom besteht in den meisten Fällen aus einer Ansammlung einheitlicher, basophiler, kleiner und bei Verwendung einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung blauer Zellen mit ovalen Zellkernen und einem geringen Anteil an Zytoplasma. Die Zellen zeichnen sich durch eine hohe mitotische Aktivität aus [8, 65]. Unter dem Mikroskop können die Zellen leicht mit anderen wenig differenzierten Tumorzellen wie dem SCLC, dem Lymphom, dem Neuroblastom, dem Melanom oder dem Plattenepithelkarzinom der Haut verwechselt werden [49].

Abhängig von der Anordnung und dem Erscheinungsbild der Tumorzellen wird das Merkelzellkarzinom in den trabekulären, den intermediären und den kleinzelligen histologischen Subtyp unterteilt [6]. Der intermediäre Typ ist mit etwa 70-80% der Tumoren der häufigste Subtyp [2, 6, 35]. Jedoch bestehen viele Tumoren aus Zellen unterschiedlicher Form und Größe und lassen sich daher nicht genau einem der histologischen Subtypen zuordnen [8]. Ungefähr 43-66% der Merkelzellkarzinome exprimieren PD-L1 [47, 59].

Diagnose des Merkelzellkarzinoms

Aufgrund des zystenähnlichen, nicht spezifischen Erscheinungsbildes des Merkelzellkarzinoms wird die Diagnose in der Regel selten klinisch gestellt. Auch serologische Marker eignen sich nicht für die Diagnostik des Merkelzellkarzinoms [16].

Heath et al. (2008) haben die sogenannten AEIOU-Kriterien definiert: Asymptomatisch, Expandierende, Immunsuppression, Oltere Patienten älter als 50 Jahre, UV-exponierte Stelle [18]. Nahezu 90% aller Patienten mit einem Merkelzellkarzinom erfüllen mindestens drei der fünf AEIOU-Kriterien [18].

Bei Verdacht auf ein Merkelzellkarzinom erfolgen immunhistochemische Untersuchungen zur Abgrenzung anderer Tumoren, wie dem Melanom, dem Lymphom und Hautmetastasen des SCLC. Zu diesem Zweck werden die in Tabelle 3-1 aufgelisteten Antigene verwendet [1, 16]. Der neuroendokrine Marker Chromogranin A ist dabei ein sehr spezifischer und typischer Marker für das Merkelzellkarzinom, wird jedoch unterschiedlich stark exprimiert. Die Neuronenspezifische Enolase (NSE) ist zwar meistens positiv, stellt aber aufgrund ihres häufigen Vorkommens auch in anderen Geweben keinen guten Marker dar. Als hochspezifischer Marker gilt das Huntingtin-Interacting Protein 1 (HIP1). Weitere häufig verwendete Marker sind Cytokeratin 20 (CK20), Melan A, Calcium-bindendes Protein B (S100B), Leukocyte Common Antigen (LCA), Thyroidea Transcription Factor 1 (TTF-1) und Synaptophysin. Jedoch ist die optimale Kombination der Marker zur Diagnose des Merkelzellkarzinoms noch nicht evidenzbasiert ermittelt worden. Zur Abgrenzung eines Merkelzellkarzinoms von anderen Tumorarten werden in der Regel die Marker CK20, LCA, Melan-A (oder S100B) und TTF-1 herangezogen. In unklaren Fällen werden weitere Marker untersucht [16].

Tabelle 3-1: Immunhistochemische Marker für die Differentialdiagnose des Merkelzellkarzinoms

	Merkelzellkarzinom	Lymphom	Melanom	SCLC
CK20	+	-	-	-
NSE	+ ^a	-	-	+/-
Chromogranin A	+/-	-	-	+/-
HIP1	+	+/-	-	-
Vimentin	-	+	+	-
Melan-A/ MART-1 oder S100B	-	-	+	-
LCA	-	+	-	-
TTF-1	-	-	-	+

Quelle: Modifiziert nach [16]
a: In der Mehrzahl der Fälle.
Abkürzungen: +: Positives Testergebnis; -: Negatives Testergebnis; CK20: Cytokeratin 20; HIP1: Huntingtin-Interacting Protein 1; LCA: Leukocyte Common Antigen; MART: Melanoma Antigen Recognized by T-cells; NSE: Neuronenspezifische Enolase; S100B: Calcium-bindendes Protein B; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; TTF-1: Thyroidea Transcription Factor 1.

Aufgrund der beim Merkelzellkarzinom häufig vorkommenden Lymphknotenmetastasen und ihrer prognostischen Bedeutung sollten bei der Primärdiagnose die drainierenden Lymphknoten mittels einer Lymphknotenultraschalluntersuchung und/oder Schnittbildgebung auf das Vorhandensein von Metastasen untersucht werden [16, 52]. Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt weiterhin die Durchführung einer Schildwächterlymphknotenbiopsie, um einen negativen klinischen Befund auch feingeweblich zu bestätigen [16]. Ferner soll aufgrund der Häufigkeit von Fernmetastasen bei der Erstdiagnose zusätzlich eine Ganzkörperdiagnostik anhand Schnittbildgebung durchgeführt werden [16].

Stadieneinteilung

Im Jahr 2010 hat das AJCC ein einheitliches Vier-Stadien-System eingeführt, dessen Verwendung auch von der deutschen S2k-Leitlinie zum Merkelzellkarzinom empfohlen wird [16, 45, 54]. Im Jahr 2017 wurde das Vier-Stadien-System des AJCC noch einmal überarbeitet. In der überarbeiteten Version wird zwischen einer klinischen und histopathologischen Stadieneinteilung unterschieden (siehe Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3) [54]. Dies ist besonders mit Hinsicht auf die Prognose relevant, da eine histopathologisch basierte Diagnose genauer als eine klinische Diagnose ist. Die Stadieneinteilung des Merkelzellkarzinoms erfolgt anhand der Größe des Primärtumors und der Ausbreitung der Erkrankung (Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen). Beim Vorliegen von Fernmetastasen wird das Stadium IV klassifiziert. Die Klassifikation des Tumors erfolgt üblicherweise nach dem Tumor-Node-Metastasis (TNM)-System (siehe Tabelle 3-2) [54].

Vor der Einführung der einheitlichen Stadieneinteilung nach AJCC im Jahr 2010 wurden in der Literatur mehrere unterschiedliche Systeme für die Stadieneinteilung des Merkelzellkarzinoms verwendet. Abhängig vom verwendeten System konnte beispielsweise Stadium III für eine Erkrankung mit lokaler Ausbreitung, mit einem Lymphknotenbefall oder mit Fernmetastasen stehen. Diese unterschiedlichen in der Vergangenheit verwendeten Systeme zur Stadieneinteilung erschweren einen Vergleich zwischen verschiedenen Studien [45, 54].

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation beim Merkelzellkarzinom

Primärtumor (T)	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden (z. B. kürettiert)
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
Tis	In situ Primärtumor
T1	Primärtumor ≤ 2 cm
T2	Primärtumor > 2 cm, aber ≤ 5 cm
T3	Primärtumor > 5 cm
T4	Primärtumor infiltriert Knochen, Muskeln, Faszien oder Knorpel
Regionäre Lymphknoten (N)	
<i>Klinische Diagnose^a</i>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht klinisch beurteilt werden (z. B. zuvor bereits aus einem anderen Grund entfernt)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen bei klinischer oder radiologischer Untersuchung festgestellt
N1	Metastasen in regionären Lymphknoten
N2	In-Transit-Metastasen ^b ohne Lymphknotenmetastasen
N3	In-Transit-Metastasen ^b mit Lymphknotenmetastasen
<i>Histopathologische Diagnose</i>	
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. zuvor bereits aus einem anderen Grund entfernt oder nicht für eine histopathologische Untersuchung entfernt)
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen bei histopathologischer Untersuchung festgestellt
pN1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
pN1a(sn)	Klinisch okkulte regionäre Lymphknotenmetastasen nur durch Biopsie des Sentinel-Lymphknotens identifiziert
pN1a	Klinisch okkulte regionäre Lymphknotenmetastasen nach einer Lymphknotendisektion

pN1b	Klinisch und/oder radiologisch festgestellte Lymphknotenmetastasen, mikroskopisch bestätigt
pN2	In-Transit-Metastasen ^b ohne Lymphknotenmetastasen
pN3	In-Transit-Metastasen ^b mit Lymphknotenmetastasen
Fernmetastasen (M)	
<i>Klinische Diagnose^a</i>	
M0	Keine Fernmetastasen bei klinischer und/oder radiologischer Untersuchung festgestellt
M1	Fernmetastasen bei klinischer und/oder radiologischer Untersuchung festgestellt
M1a	Fernmetastasen der Haut, des subkutanen Gewebes oder entfernter Lymphknoten
M1b	Fernmetastasen der Lunge
M1c	Fernmetastasen aller anderen viszerale Organe
<i>Histopathologische Diagnose</i>	
M0	Keine Fernmetastasen bei klinischer und/oder radiologischer Untersuchung festgestellt
pM1	Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt
pM1a	Fernmetastasen der Haut, des subkutanen Gewebes oder entfernter Lymphknoten, mikroskopisch bestätigt
pM1b	Fernmetastasen der Lunge, mikroskopisch bestätigt
pM1c	Fernmetastasen aller anderen viszerale Organe, mikroskopisch bestätigt
<p><i>Quelle: [54]</i></p> <p>a: Die klinische Feststellung von Lymphknotenmetastasen ist durch Inspektion, Abtasten und/oder bildgebende Verfahren möglich.</p> <p>b: In-Transit Metastasen werden definiert als Tumoren, die sich von der Primärläsion unterscheiden und entweder zwischen der Primärläsion und den drainierenden regionären Lymphknoten oder distal zu der Primärläsion liegen.</p> <p>Abkürzungen: p: Histopathologisches Stadium; sn: Wächterlymphknoten; Tis: In situ Primärtumor; TNM: Tumor-Node-Metastasis.</p>	

Tabelle 3-3: AJCC-Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation beim Merkelzellkarzinom

Stadium	T	N	M
<i>Klinische Diagnose^a</i>			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2/T3	N0	M0

Stadium	T	N	M
IIB	T4	N0	M0
III	Jedes T	N1-3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
<i>Histopathologische Diagnose</i>			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2/T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-4	N1a(sn) oder N1a	M0
IIIA	T0	N1b	M0
IIIB	T1-4	N1b-3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
<i>Quelle: [54]</i> a: Die klinische Feststellung von Lymphknotenmetastasen ist durch Inspektion, Abtasten und/oder bildgebende Verfahren möglich. Abkürzungen: AJCC: American Joint Committee on Cancer; sn: Wächterlymphknoten; Tis: In situ Primärtumor; TNM: Tumor-Node-Metastasis.			

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms

Es liegen gegenwärtig keine prospektiven randomisierten Studien zur Behandlung des Merkelzellkarzinoms vor [16, 66]. Die S2k-Leitlinie zur Behandlung des Merkelzellkarzinoms in Deutschland wurde basierend auf den neuesten klinischen Studienergebnissen unter Berücksichtigung der bisher vorliegenden Evidenz im Jahr 2018 aktualisiert [16]. Im vorliegenden Dossier werden des Weiteren die europäische Leitlinie der European Association of Dermato-Oncology (EADO), der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und des European Dermatology Forum (EDF), sowie die US-amerikanische NCCN-Leitlinie herangezogen [1, 66].

Operative Verfahren oder eine Strahlentherapie kommen beim metastasierten Merkelzellkarzinom nur in besonders gelagerten Therapiesituationen in Frage. Eine

chirurgische Intervention wird demnach beim Vorliegen von solitären Organmetastasen empfohlen, falls eine vollständige Resektion erreichbar scheint [16]. Die Strahlentherapie kann im Rahmen einer multimodalen Therapie neben einer Operation und/oder einer systemischen Immun- oder Chemotherapie, abhängig von der individuellen Ausgangssituation, angewendet werden. In diesem Stadium wird die Strahlentherapie meistens mit palliativer Intention durchgeführt [16].

Eine etablierte systemische Therapie gibt es gemäß der aktualisierten deutschen S2k-Leitlinie für das metastasierte Merkelzellkarzinom nicht [16]. Beim Vorhandensein von Fernmetastasen empfehlen die S2k-Leitlinie sowie die amerikanische NCCN-Leitlinie eine Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1-Blockade [16, 66]. In Deutschland ist lediglich Avelumab zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassen.

Grundlage für die Leitlinienempfehlung der PD-1/PD-L1-Inhibitoren stellen die Daten zu Avelumab mit dem größten klinischen Studienprogramm sowie die Ergebnisse einer veröffentlichten Phase-II-Studie mit Pembrolizumab dar. Die Objektive Ansprechrates bei 26 Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung, die mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab behandelt wurden, lag in dieser Studie bei 56%. Während des 33-wöchigen Follow-up kam es bei nur 14% der Patienten mit einem Ansprechen zu einem Rezidiv [67]. Diese Daten wurden in einer im Jahr 2019 veröffentlichten Publikation bestätigt [68]. Für den PD-1-Inhibitor Nivolumab bezieht sich die S2k-Leitlinie auf vorläufige Daten, die auf der jährlichen American Association for Cancer Research (AACR)-Konferenz im Jahr 2017 präsentiert wurden [16]. Insgesamt kann aufgrund der eingeschränkten Evidenzlage für Nivolumab und der fehlenden Evidenz für die übrigen PD-1/PD-L1-Inhibitoren keine Aussage über deren Verwendung im Versorgungsalltag getroffen werden.

Seit Veröffentlichung der Studiendaten zu Pembrolizumab sowie der Zulassung von Avelumab benennen klinische Experten PD-1/PD-L1-Inhibitoren als Therapiestandard [69].

Chemotherapien sind beim metastasierten Merkelzellkarzinom nicht zugelassen, wurden in der Vergangenheit aber häufig aufgrund mangelnder Therapiealternativen eingesetzt. Aufgrund der histomorphologischen Ähnlichkeit zum Merkelzellkarzinom werden vor allem Therapieregime zur Behandlung des SCLC gewählt [16]. Empfohlen werden Anthrazykline, Antimetabolite, Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, und Platinderivate [1, 16]. Auf diese Chemotherapien spricht das Merkelzellkarzinom anfänglich gut an, jedoch entwickeln sich schnell Rezidive [16]. Außerdem gehen die Chemotherapieregime mit teilweise hohen Toxizitäten einher [16]. Bei 3-10% der Patienten führen die Toxizitäten einer Chemotherapie sogar zum Tod [66].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Avelumab

Das Merkelzellkarzinom ist ein äußerst aggressiv wachsender Tumor mit einer hohen mitotischen Aktivität der Tumorzellen (siehe Abschnitt 3.2.1) [35]. Derzeit gibt es keine kurative Behandlungsmöglichkeit für das metastasierte Merkelzellkarzinom und vor der Zulassung von Avelumab gab es in Deutschland kein Arzneimittel, das für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassen war. Vor der Verfügbarkeit von PD-1/PD-L1-

Inhibitoren wurden üblicherweise Chemotherapien, die für die Behandlung des SCLC zugelassen sind, eingesetzt [16].

Das Ansprechen auf diese Chemotherapien ist allerdings nur von kurzer Dauer (Median 2-7 Monate) und der tödliche Verlauf der Erkrankung kann in der Regel nur wenige Monate hinausgezögert werden [67, 70-73]. In einer retrospektiven Studie von Iyer et al. (2016) lag das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom, die in der Erstlinie mit einer Chemotherapie behandelt wurden, bei lediglich 9,5 Monaten [71]. Auch in einer Fallserie sowie einer Beobachtungsstudie wurde das mediane Gesamtüberleben ab Beginn einer Erstlinien-Chemotherapie mit nur neun bis zehn Monaten berichtet [72, 74]. In späteren Therapielinien ist die Prognose deutlich schlechter; so verstarben in einer durch den pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten retrospektiven Studie alle Patienten innerhalb von 12 Monaten [72]. Ein Überlebensvorteil für Patienten unter einer Chemotherapie konnte bisher nicht gezeigt werden [50, 75, 76].

Hinzu kommt, dass eine Chemotherapie mit beeinträchtigenden Nebenwirkungen wie beispielsweise Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall, Polyneuropathien und Einschränkungen der Knochenmarksfunktion verbunden sein kann [1, 16, 77-80], was sich besonders bei älteren Menschen ausgeprägt und die Lebensqualität beeinträchtigen kann [1, 70, 81]. Da die Mehrzahl der Patienten über 65 Jahre alt ist, sich meist in einem schlechten gesundheitlichen Allgemeinzustand befindet und Komorbiditäten aufweist, sind die genannten Nebenwirkungen von besonderer Relevanz [74, 82]. Insgesamt erscheint der Therapienutzen einer Chemotherapie, die mit starken Nebenwirkungen assoziiert sein kann und nicht für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassen ist, für diese Patienten sehr gering.

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder

geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Merkelzellkarzinom ist mit einer altersstandardisierten Inzidenz von ca. 0,2-0,4 Fällen pro 100.000 Einwohner auf Ebene der EU nach den Kriterien der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des EU-Parlaments eine seltene Erkrankung [83, 84]. Der Anteil des Merkelzellkarzinoms an allen bösartigen Hautneoplasien beträgt weniger als 1% [83].

Für Deutschland gibt es keine öffentlich verfügbaren Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Merkelzellkarzinoms. Deshalb wurden Inzidenz und Prävalenz für das vorliegende Modul 3 beim Robert Koch-Institut (RKI) angefragt. Dabei wurde zur eindeutigen Identifikation des Merkelzellkarzinoms die ICD-10 Kodierung C44 (International League of Dermatological Societies C44.L44) bzw. die Morphologie-Schlüsselnummer M8247/3 verwendet [85]. Der Datensatz umfasst die rohe Zahl an Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom in Deutschland für die Jahre 2011 bis 2015 sowie die Fünf-Jahres-Prävalenz 2015.

Jedoch ist gemäß dem RKI anzunehmen, dass aufgrund einer Umstrukturierung der Krebsregistrierung in Deutschland die Neuerkrankungen für das Jahr 2015 nicht vollständig erfasst sind. Daher werden bei der Berechnung der Inzidenzentwicklung lediglich die Angaben zu den Neuerkrankungen der Jahre 2011 bis 2014 berücksichtigt. Die Sterberate wird aus den Angaben des RKI zur Fünf-Jahres-Prävalenz berechnet.

Während Neuerkrankungen und die Fünf-Jahres-Prävalenz in der Indikation Merkelzellkarzinom vom Krebsregister des RKI erfasst werden, liegen epidemiologische Kenn- oder Schätzzahlen für Anteile der einzelnen Erkrankungsstadien nicht vor. Für die Schätzung der Inzidenz des metastasierten Merkelzellkarzinoms in Deutschland werden daher die Ergebnisse des in deutschsprachigen Ländern durchgeführten Teils der Beobachtungsstudie 100070-Obs001 (im weiteren Text Obs001 genannt) herangezogen [72]. Die Datenbasis dieses Teils der retrospektiven Studie zur Untersuchung der Behandlungsergebnisse bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom bildet ein Merkelzellkarzinom-Register mit 53 Zentren in Deutschland, zwei Zentren in Österreich und einem Zentrum in der Schweiz. In diesem Register wurden von November 2004 bis Dezember 2015 insgesamt 971 Patienten mit einem Merkelzellkarzinom erfasst. Aufgrund dieser hohen Fallzahl und der Datenerhebung hauptsächlich in Deutschland ist von einer hohen Repräsentativität der Daten für den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Des Weiteren werden in der Literatur berichtete Metastasierungsraten berücksichtigt.

Die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz in der Zielpopulation erfolgt jeweils in zwei Schritten. Um im ersten Schritt die Anzahl der Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom im Jahr 2020 zu prognostizieren, wird zunächst die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen der Jahre 2011 bis 2014 mittels einer linearen Regression bis zum Jahr 2020 extrapoliert. In einem

zweiten Schritt wird der Anteil der Merkelzellkarzinom-Patienten mit einer metastasierten Erkrankung geschätzt. Basis dafür bilden die Beobachtungsstudie Obs001, in der 24,9% aller Merkelzellkarzinom-Patienten initiale Fernmetastasen aufweisen, sowie die Angaben eines ergänzenden Literaturreviews, in dem eine Metastasierungsrate von 34,0% im Krankheitsverlauf angegeben wird [63]. Diese Anteile werden auf die prognostizierten Neuerkrankungen im Jahr 2020 übertragen.

Die Berechnung der Prävalenz erfolgt in den gleichen Schritten. Grundlage für die Berechnung der Prävalenzen sind die vorab ermittelten Inzidenzen.

Inzidenz

Merkelzellkarzinom insgesamt

Gemäß den Daten des RKI erkrankten im Jahr 2014 in Deutschland 647 Personen an einem Merkelzellkarzinom. Dies entspricht bei einer Bevölkerungszahl von 81,2 Millionen einer rohen Inzidenz von 0,80 Fällen pro 100.000 Einwohner [86]. Für den Zeitraum von 2011 bis 2015 verzeichnete das RKI insgesamt 2.925 inzidente Fälle, wobei insbesondere für das Jahr 2015 aufgrund einer Umstrukturierung der Krebsregistrierung in Deutschland von einer Untererfassung auszugehen ist [85]. Eine Schätzung der Inzidenz für das Jahr 2020 liegt nicht vor.

Bei Betrachtung der Entwicklung der Inzidenz des Merkelzellkarzinoms zeigen Daten des regionalen Krebsregisters von Schleswig-Holstein einen Anstieg der Inzidenzrate im Zeitraum von 1998 bis 2010 um 0,1 pro 100.000 Einwohner [14]. Eine ansteigende Inzidenz des Merkelzellkarzinoms wird auch auf internationaler Ebene beobachtet. Reichgelt et al. (2011) stellten beispielsweise im Zeitraum von 1993 bis 2007 eine Verdopplung der Inzidenz des Merkelzellkarzinoms von 0,17 auf 0,35 pro 100.000 Einwohner in den Niederlanden fest [23]. Eine Registerstudie in Schweden zeigte ebenfalls einen deutlichen Anstieg der Inzidenz des Merkelzellkarzinoms [15]. Auch für die USA erfasste das Surveillance Epidemiology and End Results Krebsregister einen deutlichen Anstieg der Inzidenz von 0,22 im Jahr 1986 auf 0,79 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2011. Der Anstieg der Inzidenz erfolgte dabei nahezu linear; das dazugehörige lineare Regressionsmodell weist ein Bestimmtheitsmaß (R^2) von 0,94 auf [12]. Vor diesem Hintergrund kann bei der zukünftigen Entwicklung der Inzidenz auch weiterhin von einem linearen Anstieg der Erkrankungen am Merkelzellkarzinom ausgegangen werden. Der beobachtete Anstieg der Inzidenz wird unter anderem auf Faktoren wie bessere diagnostische Methoden, eine alternde Bevölkerung, eine Zunahme an immunsupprimierten Patienten sowie eine verstärkte UV-Exposition zurückgeführt [17-19].

Bei der Entwicklung der Neuerkrankungen können die Registerdaten des RKI für das Jahr 2015 nicht berücksichtigt werden, da aufgrund einer Umstrukturierung der Krebsregistrierung in Deutschland von einer Untererfassung auszugehen ist (siehe oben). Die Daten für die Jahre 2011 bis 2014 bestätigen einen Anstieg der Inzidenz des Merkelzellkarzinoms auch für Deutschland. Wurde 2011 noch bei 563 Personen ein Merkelzellkarzinom diagnostiziert, waren es im Jahr 2014 schon 647 Personen. Dies entspricht einem Anstieg der rohen Jahresinzidenz von 0,7 im Jahr 2011 auf 0,8 Fälle pro 100.000 Einwohner im Jahr 2014, gemessen am

Bevölkerungsstand des jeweiligen Jahres gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes [85]. Bei der Anzahl der Neuerkrankungen besteht ein geringer Unterschied in Abhängigkeit vom Geschlecht. Betrachtet man die rohe Anzahl an Neuerkrankungen in Deutschland, erkrankten im Zeitraum von 2011 bis 2014 insgesamt 1.293 Frauen und 1.089 Männer am Merkelzellkarzinom. Für das Jahr 2014 liegt die vom RKI angegebene altersstandardisierte Inzidenz für Frauen mit 0,35 Fällen pro 100.000 Einwohner etwas niedriger als für Männer mit 0,46 Fällen pro 100.000 Einwohner [85].

Bei Betrachtung der Entwicklung der Neuerkrankungen kann dabei auch für Deutschland von einem linearen Anstieg ausgegangen werden. Im vorliegenden Modul 3 wird die Zahl der Neuerkrankungen für die Jahre 2015 bis 2020 daher mittels eines linearen Regressionsmodells geschätzt. Eine nach Geschlecht getrennte Berechnung der Neuerkrankungen würde zu weniger präzisen Regressionsmodellen führen und wurde, auch im Hinblick auf die geringen Unterschiede bei den Neuerkrankungen zwischen den Geschlechtern, nicht weiterverfolgt. Die Regressionsgleichung wurde, basierend auf den Daten des RKI, für die Anzahl der inzidenten Fälle in den Jahren 2011 bis 2014, wie folgt erstellt:

$$y = 525,5 + 28 \cdot x; (R^2 = 0,92)$$

Dabei steht y für die Zahl der Neuerkrankungen und x für die Jahre ab dem Jahr 2010 (siehe Abbildung 3).

Unter Annahme eines linearen Anstiegs von jährlich 28 zusätzlichen Neuerkrankungsfällen sind für das Jahr 2020 insgesamt 806 Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom zu erwarten (siehe Tabelle 3-4).

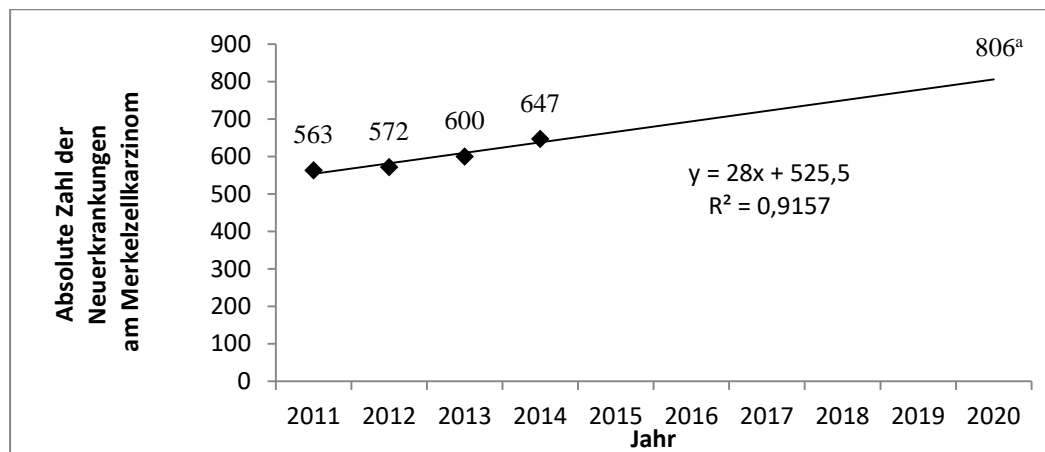


Abbildung 3: Absolute Zahl der Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom in Deutschland in den Jahren 2011 bis 2014 und Trendentwicklung bis zum Jahr 2020.

a: Die Anzahl der Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom für die Jahre 2015 bis 2020 wurde mittels einer linearen Regression extrapoliert. Die Regressionsgleichung basiert auf den Neuerkrankungen der Jahre 2011 bis 2014 nach Angaben des RKI [85].

Metastasiertes Merkelzellkarzinom

Bei der Herleitung der Patientenzahlen für das metastasierte Merkelzellkarzinom werden sowohl Patienten mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung, als auch Patienten, die im Krankheitsverlauf eine Fernmetastase entwickeln, berücksichtigt. Für den Anteil der Patienten mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung werden die Ergebnisse der Beobachtungsstudie Obs001 herangezogen. In dem Datensatz, der als Basis für die Studie diente, hatten 242 von 971 Merkelzellkarzinom-Patienten bereits bei Diagnosestellung Fernmetastasen, was einem Anteil von 24,9% entspricht [72]. Eine Entwicklung von Fernmetastasen im Krankheitsverlauf wird in Literaturreviews für 31–34% der Patienten mit Merkelzellkarzinom berichtet [62, 63]. Um eine Unterschätzung der Patientenzahlen zu vermeiden, wird eine Metastasierungsrate von 34,0% für die weiteren Berechnungen angenommen und auf die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen ohne initiale Fernmetastasen übertragen. Diese Annahme führt zu einer Überschätzung der Patientenzahlen, da nicht bei allen Patienten, die im Krankheitsverlauf eine Fernmetastase entwickeln, diese bereits im Jahr der Diagnosestellung auftritt. Da es sich beim Merkelzellkarzinom jedoch um eine rasch fortschreitende Erkrankung handelt und auch in der Publikation von Pitale et al. [63] eine mediane Zeit bis zur Entwicklung von Fernmetastasen von 8 Monaten berichtet wird, stellt diese Annahme eine geeignete Annäherung dar.

Unter der Annahme eines konstant bleibenden Anteils von 24,9% Patienten mit initialen Fernmetastasen, sowie einer Metastasierungsrate von 34,0% im Krankheitsverlauf, sind bei einer Schätzung von 806 Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom im Jahr 2020, auch insgesamt 406 neu hinzukommende Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom zu erwarten (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Anzahl der Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom in Deutschland^a

Jahr	Merkelzellkarzinom	Metastasiertes Merkelzellkarzinom ^d
<i>Jahresinzidenz</i>		
2011	563 ^b	284
2012	572 ^b	289
2013	600 ^b	303
2014	647 ^b	326
2015	666 ^c	336
2016	694 ^c	350
2017	722 ^c	364
2018	750 ^c	378
2019	778 ^c	392
2020	806 ^c	406
<i>Fünf-Jahres-Inzidenz^e</i>		
2019	3.608	1.820
2020	3.748	1.891
<p><i>Quellen: [63, 72, 85]</i></p> <p>a: Die dargestellten Zahlen wurden nach exakter Berechnung gerundet. Daher kommt es in Einzelfällen zu Abweichungen.</p> <p>b: Krebsregisterdaten des RKI</p> <p>c: Die Anzahl der Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom für die Jahre 2015 bis 2020 wurde mittels einer linearen Regression extrapoliert. Die Regressionsgleichung basiert auf den Neuerkrankungen der Jahre 2011 bis 2014 nach Angaben des RKI.</p> <p>d: Es wird angenommen, dass 24,9% der Patienten bereits bei Diagnose Fernmetastasen aufweisen und die Metastasierungsrate im Krankheitsverlauf bei 34% liegt.</p> <p>e: Summe der Inzidenzen der letzten fünf Jahre</p> <p>Abkürzungen: RKI: Robert Koch-Institut.</p>		

Prävalenz

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation für Avelumab für das Jahr 2020 wird aus den anhand der RKI-Daten prognostizierten Neuerkrankungen für die Jahre 2015 bis 2020 (siehe Abschnitt zur Inzidenz) und der Sterberate aus der Fünf-Jahres-Prävalenz der RKI-Daten berechnet. Die Patientenanzahl wird als Spanne dargestellt. Dabei stellt die Untergrenze dieser Spanne die Fünf-Jahres-Prävalenz im Jahr 2020 und die Obergrenze die Fünf-Jahres-Prävalenz aus dem Jahr 2019 plus der Inzidenz im Jahr 2020 dar (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Unter- und Obergrenze der Patientenanzahl in der Zielpopulation

	Untergrenze	Obergrenze
Merkelzellkarzinom insgesamt	Fünf-Jahres-Prävalenz 2020 = Fünf-Jahres-Inzidenz 2020 ^a - Verstorbene Patienten 2016–2020 <i>Fünf-Jahres-Sterberate 41,4%</i> ^b	Fünf-Jahres-Prävalenz 2019 + Inzidenz 2020 = Fünf-Jahres-Inzidenz 2019 ^a - Verstorbene Patienten 2015–2019 <i>Fünf-Jahres-Sterberate 41,4%</i> ^b + Inzidenz 2020
Metastasiertes Merkelzellkarzinom	Fünf-Jahres-Prävalenz 2020 = Fünf-Jahres-Inzidenz 2020 ^a (24,9% mit initialen Fernmetasten, 34,0% Metastasierungsrate im Krankheitsverlauf) ^c - Verstorbene Patienten 2016–2020 <i>Ein-Jahres-Überleben: 41,8%</i> ^d <i>Zwei-Jahres-Überleben: 23,4%</i> ^d <i>Drei-Jahres-Überleben: 17,0%</i> ^d <i>Vier-Jahres-Überleben: 14,4%</i> ^d <i>Fünf-Jahres-Überleben: 13,5%</i> ^d	Fünf-Jahres-Prävalenz 2019 + Inzidenz 2020 = Fünf-Jahres-Inzidenz 2019 ^a (24,9% mit initialen Fernmetasten, 34,0% Metastasierungsrate im Krankheitsverlauf) ^c - Verstorbene Patienten 2015–2019 <i>Ein-Jahres-Überleben: 41,8%</i> ^d <i>Zwei-Jahres-Überleben: 23,4%</i> ^d <i>Drei-Jahres-Überleben: 17,0%</i> ^d <i>Vier-Jahres-Überleben: 14,4%</i> ^d <i>Fünf-Jahres-Überleben: 13,5%</i> ^d + Inzidenz 2020 (24,9% mit initialen Fernmetasten, 34,0% Metastasierungsrate im Krankheitsverlauf) ^c
a: Summe der Inzidenzen der letzten fünf Jahre. Die Anzahl der Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom für die Jahre 2015 bis 2020 wurde mittels einer linearen Regression extrapoliert. Die Regressionsgleichung basiert auf den Neuerkrankungen der Jahre 2011 bis 2014 nach Angaben des RKI (siehe Abschnitt Inzidenz) [85]. b: Fünf-Jahres-Sterberate (2011-2015) aus dem RKI-Datensatz [85] c: Es wird angenommen, dass 24,9% der Patienten bereits bei Diagnose Fernmetastasen aufweisen und die Metastasierungsrate im Krankheitsverlauf bei 34% liegt [63, 72]. d: Absolute Überlebensraten für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom abgeleitet aus den relativen Überlebensraten und den Annahmen zur allgemeinen Sterblichkeit aus der Publikation von Lemos et al. (2010) [52]. Abkürzungen: RKI: Robert Koch-Institut.		

Merkelzellkarzinom insgesamt

Den aktuellsten Daten des RKI zum Merkelzellkarzinom in Deutschland zufolge lag die Fünf-Jahres-Prävalenz innerhalb der Indikation Merkelzellkarzinom im Jahr 2015 bei 1.714 Patienten/Erkrankten. Die Fünf-Jahres-Prävalenz wird in diesem Zusammenhang definiert als „die Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt (hier: 31. Dezember 2015) lebenden Personen, die innerhalb der fünf Jahre zuvor (hier: 2011 bis 2015) neu am Merkelzellkarzinom

erkrankt sind“ [85]. Von 2.925 Neuerkrankten in diesem Zeitraum waren 1.211 Patienten bis zum Ende des Jahres 2015 verstorben. Somit lag die für das Merkelzellkarzinom spezifische Fünf-Jahres-Sterberate im Zeitraum 2011 bis 2015 bei 41,4%.

Die Untergrenze bei der Schätzung der Fünf-Jahres-Prävalenz für das Merkelzellkarzinom (alle Erkrankungsstadien) in Deutschland im Jahr 2020 basiert daher auf der Sterberate von 41,4% und den mittels einer linearen Regression extrapolierten Neuerkrankungen in den Jahren 2016 bis 2020 (Fünf-Jahres-Inzidenz 2020; siehe Tabelle 3-4). Da sich jedoch die Prognose für die Patienten aufgrund der neuen Therapiemöglichkeiten mit den PD-1/PD-L1-Inhibitoren und insbesondere mit Avelumab verbessern wird, stellt die Annahme einer Sterberate von 41,4% eine Überschätzung dar. Im Zeitraum von 2016 bis 2020 erkranken insgesamt 3.748 Personen an einem Merkelzellkarzinom. Überträgt man die spezifische Sterberate auf die Zahl der Neuerkrankungen, ergibt sich für das Jahr 2020 eine Fünf-Jahres-Prävalenz von 2.196. Als mögliche Obergrenze ergibt sich aus der Fünf-Jahres-Prävalenz im Jahr 2019 plus der Inzidenz im Jahr 2020 eine Patientenzahl von 2.919.

Metastasiertes Merkelzellkarzinom

Wie beim Merkelzellkarzinom insgesamt wird für die Anzahl der Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom eine Spanne gebildet, mit der Fünf-Jahres-Prävalenz im Jahr 2020 als Untergrenze und der Fünf-Jahres-Prävalenz im Jahr 2019 plus der Inzidenz im Jahr 2020 als Obergrenze (siehe Tabelle 3-5). Die Schätzung der Fünf-Jahres-Prävalenz für das metastasierte Merkelzellkarzinom in Deutschland im Jahr 2019 bzw. 2020 basiert auf den mittels der linearen Regression extrapolierten Neuerkrankungen für die Jahre 2015 bis 2019 (Fünf-Jahres-Inzidenz 2019) bzw. 2016 bis 2020 (Fünf-Jahres-Inzidenz 2020) (siehe Tabelle 3-4).

Bei der Schätzung der Fünf-Jahres-Prävalenz der Patienten mit metastasierter Erkrankung muss berücksichtigt werden, dass die Überlebensraten bei diesen Patienten deutlich niedriger sind, als bei Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium. Die Fünf-Jahres-Sterberate für das Merkelzellkarzinom insgesamt würde daher zu einer deutlichen Überschätzung der Anzahl der Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom führen. Da für Deutschland keine für das metastasierte Merkelzellkarzinom spezifischen Überlebensraten vorliegen, werden die spezifischen Überlebensraten aus dem US-amerikanischen National Cancer Database Register verwendet. Lemos et al. (2010) berechneten auf dieser Datenbasis unter Annahmen zur allgemeinen Sterblichkeit in dieser Population das relative Überleben beim metastasierten Merkelzellkarzinom als Ein-, Zwei-, Drei-, Vier- bzw. Fünf-Jahres-Überleben von 44%, 26%, 20%, 18% bzw. 18%. Überträgt man die relativen Überlebensraten auf Basis der Angaben in der Publikation von Lemos et al. in absolute Überlebensraten, ergibt sich Ein-, Zwei-, Drei-, Vier- bzw. Fünf-Jahres-Überleben von 41,8%, 23,4%, 17,0%, 14,4% bzw. 13,5% nach Diagnosestellung [52]. Für die Berechnung der Fünf-Jahres-Prävalenzen werden diese absoluten Überlebensraten auf die prognostizierten Neuerkrankungen der jeweiligen Jahre übertragen (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Unter- und Obergrenze der Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom im Jahr 2020^a

Untergrenze			Obergrenze		
	Inzidenz ^b (N)	Prävalenz (N)		Inzidenz ^b (N)	Prävalenz (N)
2016 (Überlebensrate 13,5% ^c)	350	47	2015 (Überlebensrate 13,5% ^c)	336	45
2017 (Überlebensrate 14,4% ^c)	364	52	2016 (Überlebensrate 14,4% ^c)	350	50
2018 (Überlebensrate 17,0% ^c)	378	64	2017 (Überlebensrate 17,0% ^c)	364	62
2019 (Überlebensrate 23,4% ^c)	392	92	2018 (Überlebensrate 23,4% ^c)	378	88
2020 (Überlebensrate 41,8% ^c)	406	170	2019 (Überlebensrate 41,8% ^c)	392	164
Untergrenze Zielpopulation 2020 (5-Jahres-Prävalenz 2020)		426	5-Jahres-Prävalenz 2019		410
			Inzidenz 2020		406
			Obergrenze Zielpopulation 2020 (5-Jahres-Prävalenz 2019 + Inzidenz 2020)		816
a: Die dargestellten Zahlen wurden nach exakter Berechnung gerundet. Daher kommt es in Einzelfällen zu Abweichungen.					
b: Siehe Tabelle 3-4					
c: Absolute Überlebensraten für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom abgeleitet aus den relativen Überlebensraten und den Annahmen zur allgemeinen Sterblichkeit aus der Publikation von Lemos et al. (2010) [52].					

Auf Basis der Fünf-Jahres-Prävalenzdaten beträgt die Anzahl der Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom im Jahr 2020 in Deutschland 426-816 Patienten (siehe Tabelle 3-7). Die Schätzung geht davon aus, dass der Anteil der Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom an der Gesamtheit der Merkelzellkarzinom-Patienten konstant geblieben ist.

Tabelle 3-7: Patientenzahlen in der Zielpopulation im Jahr 2020^a

Population	Anzahl Patienten
Metastasiertes Merkelzellkarzinom ^b	426-816
a: Die dargestellten Zahlen wurden nach exakter Berechnung gerundet. Daher kommt es in Einzelfällen zu Abweichungen.	
b: Es wird angenommen, dass 24,9% der Patienten bereits bei Diagnose Fernmetastasen aufweisen und die Metastasierungsrate im Krankheitsverlauf bei 34% liegt [63, 72].	

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Bei der Inzidenz des Merkelzellkarzinoms ist in Deutschland weiterhin mit einem Anstieg zu rechnen. Da das Merkelzellkarzinom eine Erkrankung des höheren Alters ist und die Inzidenz ab einem Alter von 65 Jahren stark zunimmt, kann angenommen werden, dass mit dem zunehmenden Altersdurchschnitt im Rahmen des demografischen Wandels auch die Inzidenz des Merkelzellkarzinoms insgesamt in Deutschland weiter zunehmen wird und der bisher zu beobachtende lineare Anstieg anhält [12, 20, 23, 27]. Laut den Prognosen des Statistischen Bundesamts ist beispielsweise ein Anstieg des Bevölkerungstands bei den über 60-Jährigen von 23.235.000 im Jahr 2018 auf 27.845.000 im Jahr 2030 zu erwarten, was einem Anstieg des Anteils der über 60-Jährigen von 28% auf 33,5% entspricht (Variante G2-L2-W1) [87].

Auf die gleiche Art und Weise wie bei der Herleitung der inzidenten Fälle für das Jahr 2020 wurde mittels der linearen Regression die Inzidenz bis zum Jahr 2025 extrapoliert und darauf basierend die Prävalenz für die entsprechenden Jahre berechnet. Dabei ist zu beachten, dass es mittlerweile aufgrund des medizinischen Fortschritts bessere Behandlungsmöglichkeiten für das metastasierte Merkelzellkarzinom gibt und somit Erkrankungsverlauf und Prognose für Merkelzellkarzinom-Patienten verbessert wurden. Der therapeutische Einsatz von Avelumab führt zu einer Verlängerung des Überlebens und somit auch zu einem Anstieg der Fünf-Jahres-Prävalenzen. Auch erhöht sich aufgrund eines verlängerten Überlebens der Anteil der Patienten mit einer metastasierten Erkrankung an der Gesamtpopulation der Merkelzellkarzinom-Patienten. Diese Faktoren sind jedoch noch nicht zu beziffern und können bei der Berechnung der Patientenzahlen für die kommenden fünf Jahre nicht mitberücksichtigt werden. Bei der Sterblichkeit wird daher weiterhin davon ausgegangen, dass das absolute Ein-, Zwei-, Drei-, Vier- bzw. Fünf-Jahres-Überleben nach Diagnosestellung für Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom bei 41,8%, 23,4%, 17,0%, 14,4% und 13,5% liegt und der Anteil der Patienten mit initialen Fernmetastasen sowie die Metastasierungsrate im Krankheitsverlauf konstant bleiben.

Für das metastasierte Merkelzellkarzinom ergibt sich für den Zeitraum von 2020 bis 2025 ein geschätzter Anstieg von 426-816 Patienten im Jahr 2020 auf 503-965 Patienten im Jahr 2025.

Tabelle 3-8: Entwicklung der geschätzten Anzahl der Patienten innerhalb der Zielpopulation von Avelumab^a

Population	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Metastasiertes Merkelzellkarzinom	426-816	441-846	457-876	472-905	488-935	503-965
a: Die dargestellten Zahlen wurden nach exakter Berechnung gerundet. Daher kommt es in Einzelfällen zu Abweichungen.						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Avelumab	426-816	373-716
<p>a: Die dargestellten Zahlen wurden nach exakter Berechnung gerundet. Daher kommt es in Einzelfällen zu Abweichungen. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: Excel-Tabelle zur Berechnung der Patientenzahlen [88]</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Im vorangegangenen Abschnitt 3.2.3 wurden die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung dargestellt und die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Avelumab hergeleitet. Die Gesamtanzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Avelumab geeignet sind und somit der Zielpopulation von Avelumab entsprechen, liegt bei 426-816 Patienten.

Um die für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) relevante Zielpopulation zu bestimmen, wurden von den Patienten der Zielpopulation von Avelumab noch die Patienten, die nicht im Rahmen der GKV versichert sind, abgezogen. Das Bundesministerium für Gesundheit gibt in der aktuellen Veröffentlichung von „Kennzahlen und Faustformeln zur

GKV“ eine Zahl von 72.781.000 Versicherten im Jahr 2018 (Stand: Juli 2019) an [89]. Angerechnet auf eine Gesamtbevölkerung in Deutschland von 82.979.100 im Jahr 2018 resultiert daraus ein Anteil von 87,71% GKV-Versicherten [86]. Dieser Anteil an GKV-Versicherten wird auch in der Zielpopulation angenommen.

Somit ergeben sich für das Jahr 2020 insgesamt 373-716 GKV-Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Avelumab	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	Nicht quantifizierbar	373-716
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom wird in Modul 4 des vorliegenden Dossiers dargelegt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der

Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Grundlage für die Erstellung dieses Abschnitts war die aktuelle, für Deutschland gültige S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft [16] sowie die europäische EDF-EADO-EORTC Leitlinie [1] und die amerikanische NCCN-Leitlinie [66]. Darüber hinaus wurde für die Erstellung des Orphan Drug Dossiers von Avelumab am 30. Januar 2017 eine orientierende, nicht-systematische Recherche nach Fachpublikationen durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde im Januar 2020 wiederholt. Am 23. Januar 2020 erfolgte zudem eine Aktualisierung aller Internetquellen. Zur Darstellung der Inzidenz und Prävalenz in Deutschland wurden die beim RKI angefragten Daten zum Merkelzellkarzinom in Deutschland [85], Daten aus dem US-amerikanischen National Cancer Database Register [52, 54], die Ergebnisse der retrospektiven Beobachtungsstudie Obs001 [72] sowie die Publikation von Pitale et al. [63] verwendet. Weiterhin wurden Veröffentlichungen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvey J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2396-403.
2. Llombart B, Monteagudo C, Lopez-Guerrero JA, Carda C, Jorda E, Sanmartin O, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology*. 2005;46(6):622-34.
3. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1972;105(1):107-10.
4. Tang CK, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin: an ultrastructural study. *Cancer*. 1978;42(5):2311-21.
5. Halata Z, Grim M, Bauman KI. Friedrich Sigmund Merkel and his "Merkel cell", morphology, development, and physiology: review and new results. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2003;271(1):225-39.
6. Gould VE, Moll R, Moll I, Lee I, Franke WW. Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest*. 1985;52(4):334-53.
7. Moll R, Lowe A, Laufer J, Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol*. 1992;140(2):427-47.
8. Bickle K, Glass LF, Messina JL, Fenske NA, Siegrist K. Merkel cell carcinoma: a clinical, histopathologic, and immunohistochemical review. *Semin Cutan Med Surg*. 2004;23(1):46-53.
9. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2019 Kapitel II: Neubildungen (C00-D48) - Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut (C43-C44). 2019. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-c43-c44.htm>. [Zugriff am: 12.06.2019]
10. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-O: Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie. Dritte Ausgabe. Erste Revision. 2014.
11. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol*. 2005;89(1):1-4.
12. 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):802-6.
13. Hussain SK, Sundquist J, Hemminki K. Incidence trends of squamous cell and rare skin cancers in the Swedish national cancer registry point to calendar year and age-dependent increases. *J Invest Dermatol*. 2010;130(5):1323-8.
14. 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.
15. 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):1708-13.
16. Becker JC, Eigentler T, Frerich B, Gambichler T, Grabbe S, Höller U, et al. S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2018.
17. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol*. 2010;37(1):20-7.

18. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Penas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(3):375-81.
19. Hughes MP, Hardee ME, Cornelius LA, Hutchins LF, Becker JC, Gao L. Merkel Cell Carcinoma: Epidemiology, Target, and Therapy. *Curr Dermatol Rep.* 2014;3:46-53.
20. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(5):832-41.
21. Agelli M, Clegg LX, Becker JC, Rollison DE. The etiology and epidemiology of merkel cell carcinoma. *Curr Probl Cancer.* 2010;34(1):14-37.
22. Grabowski J, Saltzstein SL, Sadler GR, Tahir Z, Blair S. A comparison of merkel cell carcinoma and melanoma: results from the california cancer registry. *Clin Med Oncol.* 2008;2:327-33.
23. 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):579-85.
24. Bzhalava D, Bray F, Storm H, Dillner J. Risk of second cancers after the diagnosis of Merkel cell carcinoma in Scandinavia. *Br J Cancer.* 2011;104(1):178-80.
25. Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, Boyd HA, Moore PS, Wohlfahrt J, et al. Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(11):793-801.
26. Koljonen V, Kukko H, Pukkala E, Sankila R, Bohling T, Tukiainen E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia patients have a high risk of Merkel-cell polyomavirus DNA-positive Merkel-cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2009;101(8):1444-7.
27. Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(2):153-8.
28. Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA, Schroder J, Madore J, Wilmott JS, et al. UV-Associated Mutations Underlie the Etiology of MCV-Negative Merkel Cell Carcinomas. *Cancer Res.* 2015;75(24):5228-34.
29. Goh G, Walradt T, Markarov V, Blom A, Riaz N, Doumani R, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget.* 2016;7(3):3403-15.
30. Becker JC, Houben R, Ugurel S, Trefzer U, Pfohler C, Schrama D. MC polyomavirus is frequently present in Merkel cell carcinoma of European patients. *J Invest Dermatol.* 2009;129(1):248-50.
31. Shuda M, Arora R, Kwun HJ, Feng H, Sarid R, Fernandez-Figueras MT, et al. Human Merkel cell polyomavirus infection I. MCV T antigen expression in Merkel cell carcinoma, lymphoid tissues and lymphoid tumors. *Int J Cancer.* 2009;125(6):1243-9.
32. Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Bohling T, Joensuu H. Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(13):938-45.
33. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008;319(5866):1096-100.
34. Laude HC, Jonchere B, Maubec E, Carlotti A, Marinho E, Couturaud B, et al. Distinct merkel cell polyomavirus molecular features in tumour and non tumour specimens from patients with merkel cell carcinoma. *PLoS Pathog.* 2010;6(8):e1001076.
35. Becker JC. Merkel cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7:vii81-5.
36. Norval M. The mechanisms and consequences of ultraviolet-induced immunosuppression. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):108-18.

37. Ullrich SE. Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. *Mutat Res.* 2005;571(1-2):185-205.
38. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet.* 2002;359(9305):497-8.
39. Lanoy E, Dores GM, Madeleine MM, Toro JR, Fraumeni JF, Jr., Engels EA. Epidemiology of non-keratinocytic skin cancers among persons with AIDS in the U.S. *AIDS.* 2009;23(3):385-93.
40. Lanoy E, Costagliola D, Engels EA. Skin cancers associated with HIV infection and solid-organ transplantation among elderly adults. *Int J Cancer.* 2010;126(7):1724-31.
41. Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation.* 1999;68(11):1717-21.
42. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(2):253-61; quiz 62.
43. Lanoy E, Engels EA. Skin cancers associated with autoimmune conditions among elderly adults. *Br J Cancer.* 2010;103(1):112-4.
44. Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer.* 2008;113(9):2549-58.
45. Iyer JG, Koba S, Nghiem P. Toward better management of merkel cell carcinoma using a consensus staging system, new diagnostic codes and a recently discovered virus. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100 Suppl 2:49-54.
46. Prieto Muñoz I, Pardo Masferrer J, Olivera Vegas J, Medina Montalvo MS, Jover Diaz R, Perez Casas AM. Merkel cell carcinoma from 2008 to 2012: reaching a new level of understanding. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(5):421-9.
47. 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):1374-85.
48. Swann MH, Yoon J. Merkel cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2007;34(1):51-6.
49. Poulsen M. Merkel cell carcinoma of skin: diagnosis and management strategies. *Drugs Aging.* 2005;22(3):219-29.
50. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2300-9.
51. Marcoval J, Ferreres JR, Penin RM, Perez D, Vinals JM. Merkel cell carcinoma: differences between sun-exposed and non-sun-exposed variants--a clinical analysis of 36 cases. *Dermatology.* 2014;229(3):205-9.
52. 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):751-61.
53. Smith VA, Camp ER, Lentsch EJ. Merkel cell carcinoma: identification of prognostic factors unique to tumors located in the head and neck based on analysis of SEER data. *Laryngoscope.* 2012;122(6):1283-90.
54. American Joint Committee on Cancer. Merkel cell carcinoma, Chapter 46. *AJCC Cancer Staging Manual.* 2017.

55. Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. The role of adjuvant therapy in the management of head and neck merkel cell carcinoma: an analysis of 4815 patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(2):137-41.
56. Güler-Nizam E, Leiter U, Metzler G, Breuninger H, Garbe C, Eigentler TK. Clinical course and prognostic factors of Merkel cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol.* 2009;161(1):90-4.
57. Schrama D, Peitsch WK, Zapatka M, Kneitz H, Houben R, Eib S, et al. Merkel cell polyomavirus status is not associated with clinical course of Merkel cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2011;131(8):1631-8.
58. Sihto H, Joensuu H. Tumor-infiltrating lymphocytes and outcome in Merkel cell carcinoma, a virus-associated cancer. *Oncoimmunology.* 2012;1(8):1420-1.
59. Lipson EJ, Vincent JG, Loyo M, Kagohara LT, Lubner BS, Wang H, et al. PD-L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: association with inflammation, Merkel cell polyomavirus and overall survival. *Cancer Immunol Res.* 2013;1(1):54-63.
60. Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer.* 2010;116(7):1757-66.
61. Wang A, Wang HY, Liu Y, Zhao MC, Zhang HJ, Lu ZY, et al. The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(4):450-6.
62. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(3):204-8.
63. Pitale M, Sessions RB, Husain S. An analysis of prognostic factors in cutaneous neuroendocrine carcinoma. *Laryngoscope.* 1992;102(3):244-9.
64. Gupta SG, Wang LC, Penas PF, Gellenthin M, Lee SJ, Nghiem P. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.* 2006;142(6):685-90.
65. Saini AT, Miles BA. Merkel cell carcinoma of the head and neck: pathogenesis, current and emerging treatment options. *Onco Targets Ther.* 2015;8:2157-67.
66. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma - Version 1.2020. October 2019.
67. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2542-52.
68. 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.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Avelumab. 2018.
70. Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. *J Skin Cancer.* 2013;2013:327150.

71. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabadkar ES, Anderson A, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med.* 2016;5(9):2294-301.
72. Merck KGaA. Observational Study Report: Retrospective Observational Study to Evaluate Treatment Outcomes in Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma Following Chemotherapy (100070-Obs001). 2016.
73. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, Mahnke L, Phatak H, Becker JC. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol.* 2017;13(14):1263-79.
74. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer.* 1999;85(12):2589-95.
75. Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, Iyer J, Paulson KG, Nghiem P. Effect of host, tumor, diagnostic, and treatment variables on outcomes in a large cohort with Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2014;150(7):716-23.
76. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, et al. Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases From the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(9).
77. onkovis GmbH. Fachinformation Carboplatin onkovis. Stand: November 2016.
78. TEVA GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva®. Stand: Mai 2016.
79. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan. Stand: Januar 2015.
80. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation Etopophos®. Stand: Juni. 2019.
81. Becker JC, Assaf C, Vordermark D, Reske SN, Hense J, Dettenborn T, et al. S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2012.
82. Piccirillo JF, Vlahiotis A, Barrett LB, Flood KL, Spitznagel EL, Steyerberg EW. The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;67(2):124-32.
83. orpha.net - Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs. Karzinom, kutanes neuroendokrines. ORPHA:79140. 2007. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=79140&lng=DE. [Zugriff am: 22.01.2020]
84. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009.
85. Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Häufigkeit von Merkelzellkarzinomen der Haut in Deutschland, nach Altersbereichen und Geschlecht. 2019.
86. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. 2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 23.01.2020]
87. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9. 2019.

88. Merck KGaA. Berechnungen zu Modul 3 - Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland / Anzahl der Patienten in der Zielpopulation / Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung. 2020.
89. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2019.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-11 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung

grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avelumab	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	800 mg i.v. alle zwei Wochen	26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab ^a	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	200 mg i.v. alle drei Wochen	17	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Pembrolizumab wird als sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: i.v.: Intravenös.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes stellt die zVT für Patienten im Anwendungsgebiet dar. PD-1/PD-L1-Inhibitoren werden in den Leitlinien empfohlen, jedoch besteht weiterhin nur für Avelumab eine Zulassung in Europa. Nach Avelumab liegt für Pembrolizumab die bestverfügbare Evidenz zur Wirksamkeit beim metastasierten Merkelzellkarzinom vor. Zudem hatte sich der PD-1-Inhibitor, bis zur Zulassung von Avelumab, in der Versorgungsrealität zum Therapiestandard in Deutschland entwickelt. Über die anderen Vertreter der PD-1/PD-L1-Inhibitoren kann aufgrund der eingeschränkten Evidenzlage keine Aussage über deren Verwendung im Versorgungsalltag getroffen werden. Aus diesen Gründen ist Pembrolizumab die sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (siehe Abschnitt 3.1.1).

Avelumab

Avelumab wird gemäß Zulassung als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom alle zwei Wochen in einer Dosierung von 800 mg in Form einer 60-minütigen intravenösen Infusion verabreicht. Hierbei handelt es sich um eine Dauerbehandlung, da Avelumab laut der Fachinformation bis zum Progress oder zum Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen verabreicht werden soll [1]. Während eines Jahres ist daher von 26 Behandlungstagen auszugehen.

Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab alle drei Wochen in einer Dosierung von 200 mg in Form einer 30-minütigen Infusion verabreicht. Hierbei handelt es sich um eine Dauerbehandlung, da Pembrolizumab laut Fachinformation bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität verabreicht werden soll [2]. Während eines Jahres ist daher von 17 Behandlungstagen auszugehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Avelumab	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	800 mg Avelumab i.v. alle zwei Wochen	26 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab ^a	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	200 mg Pembrolizumab i.v. alle drei Wochen	17 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Pembrolizumab wird als sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dargestellt. Abkürzungen: i.v.: Intravenös.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den

Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avelumab	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	26	800 mg = 4 Durchstechflaschen à 200 mg	800 mg/Behandlungstag x 26 Behandlungstage/Jahr = 20.800 mg/Jahr (104 Durchstechflaschen à 200 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab ^a	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	17	200 mg = 2 Durchstechflaschen à 100 mg	200 mg/Behandlungstag x 17 Behandlungstage/Jahr = 3.400 mg/Jahr (34 Durchstechflaschen à 100 mg)
a: Pembrolizumab wird als sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dargestellt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zur Berechnung des Verbrauchs

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel [1, 2] und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr.

Avelumab

Als Grundlage für die Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient dient die Dosierungsangabe in der Fachinformation von Avelumab von 800 mg pro Behandlung. Eine regelhafte Dosisveränderung ist im Therapieverlauf nicht vorgesehen [1]. Bei 26 Behandlungstagen im Jahr beträgt somit der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 20.800 mg. Somit werden für die Jahrestherapie eines Patienten 104 Durchstechflaschen à 200 mg benötigt.

Pembrolizumab

Gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab wird eine Dosierung von 200 mg pro Behandlung verabreicht. Dosisanpassungen sind laut Fachinformation nicht vorgesehen [2]. Bei 17 Behandlungstagen im Jahr beträgt somit der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 3.400 mg. Somit werden für die Jahrestherapie eines Patienten 34 Durchstechflaschen à 100 mg benötigt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Avelumab	Bavencio® 1 Durchstechflasche à 200 mg zur Herstellung einer Infusionslösung: 1005,62 €	948,78 € (1005,62 € - 55,07 € - 1,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Pembrolizumab ^c	Keytruda® 1 Durchstechflasche à 100 mg zur Herstellung einer Infusionslösung: 3083,93 €	2909,31 € (3083,93 € - 172,85 € - 1,77 €)
a: Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a SGB V [3] b: Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V [3] c: Pembrolizumab wird als sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dargestellt. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch. Stand Lauer Taxe: 15. Januar 2020		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Berechnung der Kosten der Therapie wurden folgende gesetzliche Rabatte der Arzneimittelversorgung berücksichtigt:

- Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V (bei Dossiereinreichung 7% vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer; für Arzneimittel nach Absatz 3b Satz 1 beträgt der Rabatt 6%) [3]
- Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V (1,77 €) [3]

Die angegebenen Preise entsprechen somit den für die GKV anfallenden Kosten.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu

berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avelumab	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x pro Behandlung	26
		Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	1 x pro Behandlung	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab ^a	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x pro Behandlung	17
		Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1 x pro Behandlung	17
a: Pembrolizumab wird als sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dargestellt. Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Avelumab

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation von Avelumab [1]. Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, wird dabei von einer theoretischen Behandlungsdauer über das vollständige Jahr ausgegangen. Daraus resultieren bei einer 2-wöchentlichen Verabreichung von Avelumab insgesamt 26 Behandlungen.

Entsprechend der Fachinformation muss für jede Behandlung eine Infusionslösung mit Avelumab hergestellt werden. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen

Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig [4]. Zudem werden Kosten für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten (Einheitlicher Bewertungsmaßstab [EBM]-Ziffer: 02101) in Höhe von 17,25 € berücksichtigt (siehe Tabelle 3-16) [5].

Laut Fachinformation von Avelumab ist zudem eine Prämedikation mit Paracetamol und einem Antihistaminikum vorgesehen. Die genaue Dosierung wird jedoch nicht angegeben und liegt somit im Ermessen des einzelnen Arztes. Da eine genaue Angabe der anfallenden Kosten nicht möglich ist, wird an dieser Stelle auf die Darstellung der Kosten für Prämedikationen verzichtet.

Weitere zusätzliche GKV-Leistungen fallen nicht an, da gemäß dem G-BA nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen sind [6].

Pembrolizumab

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation von Pembrolizumab [2]. Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, wird dabei von einer theoretischen Behandlungsdauer über das vollständige Jahr ausgegangen. Daraus resultieren bei einer 3-wöchentlichen Verabreichung von Pembrolizumab insgesamt 17 Behandlungen.

Entsprechend der Fachinformation muss bei jeder Behandlung eine Infusionslösung mit Pembrolizumab hergestellt werden. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig [4]. Zudem werden Kosten für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100) in Höhe von 6,26 € berücksichtigt [5].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	17,25 €
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	6,26 €
<i>Quelle: [4, 5]</i> Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-16 gelisteten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog (Stand: 1. Quartal 2020) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 31. Januar 2018) entnommen [4, 5].

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Avelumab	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.846,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	448,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab ^a	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.207,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	106,42 €
a: Pembrolizumab wird als sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dargestellt. Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avelumab	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	98.673,12 €	448,50 €	1.846,00 €	100.967,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab ^b	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	98.916,54 €	106,42 €	1.207,00 €	100.229,96 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Pembrolizumab wird als sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p> <p>Quelle: Excel-Tabelle zur Berechnung der Patientenzahlen [7]</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulante und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil

Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom steht mit Avelumab seit September 2017 eine zugelassene, wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, bietet Avelumab diesen Patienten eine effektive Behandlung mit hohen Ansprechraten und insbesondere einem lange andauernden

Ansprechen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit [8]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet konnte für Avelumab ein Langzeitüberleben gezeigt werden. Daher ist anzunehmen, dass Patienten in der Zielpopulation fast ausschließlich mit Avelumab behandelt werden.

Kontraindikationen

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß Fachinformation von Avelumab innerhalb der Zielpopulation nicht behandelt werden:

- Patientinnen während der Schwangerschaft und in der Stillzeit
- Patienten <18 Jahre
- Patienten mit einer oder mehreren Überempfindlichkeit(en) gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels [1].

Da es sich beim Merkelzellkarzinom um eine Erkrankung des höheren Alters handelt, ist davon auszugehen, dass der Anteil an Schwangeren oder Patienten <18 Jahre sehr gering ist.

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter einer Behandlung mit Avelumab sind aus der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 mit insgesamt 88 eingeschlossenen Patienten im Teil A (Patienten mit Vorbehandlung) und 116 eingeschlossenen Patienten im Teil B (Patienten ohne Vorbehandlung) zu entnehmen (siehe Modul 4).

Ambulante versus stationäre Behandlungsanteile

Es wird davon ausgegangen, dass Avelumab fast vollständig im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle nicht zwischen einer ambulanten und stationären Versorgung unterschieden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Insgesamt ist damit zu rechnen, dass aufgrund von Therapieabbrüchen die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen durch Avelumab anfallenden Jahresgesamtttherapiekosten geringer sein werden. Die im Dossier dargestellten individuellen Kosten pro Patient für das Gesamtjahr überschätzen somit die tatsächlichen Therapiekosten für Avelumab im Versorgungsalltag, da die durchschnittliche Gesamtttherapiedauer mit Avelumab im Versorgungsalltag als deutlich kürzer angenommen werden kann.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Avelumab und der zVT (Pembrolizumab als sachgerechte Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes) entstammen den jeweiligen Fachinformationen [1, 2]. Die für die GKV entstehenden Kosten basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand 15. Januar 2020) unter Berücksichtigung der anzuwendenden gesetzlichen Rabatte. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 31. Januar 2018) und dem EBM (Stand: 1. Quartal 2020) entnommen [4, 5].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio®. Stand: September 2019.
2. Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Keytruda®. Stand: November 2019.
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). 2016.
4. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 - Preisbildung für parenterale Lösungen - i. d. F. des rechtskräftigen Schiedsspruches vom 19.01.2018 (Stand 31.01.2018) – gültig mit Wirkung ab dem 01.02. 2018.
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 1. Quartal 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib. 2015.
7. Merck KGaA. Berechnungen zu Modul 3 - Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland / Anzahl der Patienten in der Zielpopulation / Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung. 2020.
8. 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):1374-85.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen in Abschnitt 3.4.1 basieren auf der aktuellen deutschen Fachinformation von Avelumab (Bavencio®) [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung und Überwachung der Therapie sollte von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt vorgenommen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Bavencio® als Monotherapie beträgt 800 mg alle 2 Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht.

Die Verabreichung von Bavencio® sollte gemäß dem empfohlenen Behandlungsplan fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Prämedikation

Vor den ersten 4 Infusionen von Bavencio® ist eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. Wenn die vierte Infusion ohne infusionsbedingte Reaktion abgeschlossen wurde, sollte die Prämedikation bei darauffolgenden Dosen nach Ermessen des Arztes verabreicht werden.

Behandlungsmodifikationen

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich; siehe Tabelle 3-19.

Detaillierte Leitlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben.

Tabelle 3-19: Leitlinien für ein Aufschieben oder Absetzen der Behandlung mit Bavencio®

Behandlungsbedingte Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Behandlungsmodifikation
Infusionsbedingte Reaktionen	Infusionsbedingte Reaktion Grad 1	Infusionsgeschwindigkeit um 50% herabsetzen
	Infusionsbedingte Reaktion Grad 2	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind; Infusion mit einer um 50% niedrigeren Geschwindigkeit wiederaufnehmen
	Infusionsbedingte Reaktion Grad 3 oder Grad 4	Dauerhaft absetzen
Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Pneumonitis Grad 3 oder Grad 4 oder rezidivierende Pneumonitis Grad 2	Dauerhaft absetzen
Hepatitis Bavencio® in Kombination mit Axitinib siehe unten.	Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) auf mehr als das 3-fache und bis zum 5-fachen der oberen Normgrenze (ULN) erhöht, oder Gesamtbilirubin auf mehr als das 1,5-fache und bis zum 3-fachen der ULN erhöht	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	AST oder ALT auf mehr als das 5-fache der ULN erhöht, oder Gesamtbilirubin auf mehr als das 3-fache der ULN erhöht	Dauerhaft absetzen
Kolitis	Kolitis oder Diarrhö Grad 2 oder Grad 3	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Kolitis oder Diarrhö Grad 4 oder rezidivierende Kolitis Grad 3	Dauerhaft absetzen
Pankreatitis	Verdacht auf Pankreatitis	Aufschieben
	Bestätigte Pankreatitis	Dauerhaft absetzen
Myokarditis	Verdacht auf Myokarditis	Aufschieben
	Bestätigte Myokarditis	Dauerhaft absetzen
Endokrinopathien (Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hyperglykämie)	Endokrinopathien Grad 3 oder Grad 4	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
Nephritis und renale Dysfunktion	Serumkreatinin über dem 1,5- und bis zum 6-fachen der ULN	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Serumkreatinin über dem 6-fachen der ULN	Dauerhaft absetzen

Behandlungsbedingte Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Behandlungsmodifikation
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis, Guillain-Barré-Syndrom)	Bei jedem der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> • Oben nicht beschriebene klinische Anzeichen oder Symptome einer immunvermittelten Nebenwirkung Grad 2 oder Grad 3 	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Bei jedem der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohliche Nebenwirkung oder Nebenwirkung Grad 4 (mit Ausnahme von Endokrinopathien, die mittels Hormonersatztherapie beherrschbar sind) • Rezidivierende immunvermittelte Nebenwirkung Grad 3 • Notwendigkeit von mindestens 10 mg Prednison pro Tag oder Äquivalent über mehr als 12 Wochen • Persistierende immunvermittelte Nebenwirkungen Grad 2 oder Grad 3 über mindestens 12 Wochen 	Dauerhaft absetzen
<p>a: Die Toxizitätsgrade entsprechen NCI CTCAE Version 4.03. Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; ULN: Obere Normgrenze.</p>		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bavencio[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Datenlage zu Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion reicht nicht aus, um Dosierungsempfehlungen geben zu können.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Datenlage zu Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion reicht nicht aus, um Dosierungsempfehlungen geben zu können.

Art der Anwendung

Bavencio® ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt. Es darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Bavencio® ist entweder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) oder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45%) zu verdünnen. Das Arzneimittel wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten über einen sterilen, nicht pyrogenen Inline- oder Zusatzfilter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 Mikrometern verabreicht.

Hinweise zur Zubereitung und Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von infusionsbedingten Reaktionen, auch mit schwerem Verlauf, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Hypotonie, Dyspnoe, Giemen, Rückenschmerzen, Abdominalschmerzen und Urtikaria überwacht werden.

Bei infusionsbedingten Reaktionen 3. oder 4. Grades sollte die Infusion abgebrochen und Avelumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei infusionsbedingten Reaktionen 1. Grades sollte die Infusionsgeschwindigkeit der aktuellen Infusion um 50% gesenkt werden. Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen 2. Grades sollte die Infusion vorübergehend unterbrochen werden, bis die Reaktionen auf Grad 1 zurückgegangen oder vollständig abgeklungen sind. Danach kann die Infusion mit einer um 50% niedrigeren Geschwindigkeit wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tritt eine infusionsbedingte Reaktion 1. oder 2. Grades erneut auf, kann der Patient unter engmaschiger Beobachtung nach geeigneter Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit und Prämedikation mit Paracetamol und Antihistaminika weiterhin mit Avelumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

In klinischen Studien trat eine infusionsbedingte Reaktion bei 98,6% (433/439) der Patienten, die eine infusionsbedingte Reaktion hatten, zum ersten Mal während der ersten 4 Infusionen auf, wobei die Reaktionen in 2,7% (12/439) der Fälle einen Grad ≥ 3 aufwiesen. Bei den übrigen 1,4% (6/439) der Patienten, die infusionsbedingte Reaktionen hatten, traten diese nach den ersten 4 Infusionen auf, wobei alle Reaktionen 1. oder 2. Grades waren.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die unter Avelumab auftraten, waren reversibel und konnten durch vorübergehendes oder dauerhaftes Absetzen von Avelumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen kontrolliert werden.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollten die Behandlung mit Avelumab unterbrochen und Kortikosteroide gegeben werden. Wenn Kortikosteroide zur Behandlung einer Nebenwirkung eingesetzt werden, sollte die Kortikosteroid-Therapie nach Besserung der Nebenwirkung über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden.

Bei Patienten, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrollierbar sind, kann eine Anwendung von anderen systemischen Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten unter Avelumab sind Fälle von immunvermittelter Pneumonitis aufgetreten. In einem Fall wurde bei Patienten unter Avelumab von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pneumonitis überwacht werden. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Pneumonitis sind auszuschließen. Ein Verdacht auf Pneumonitis sollte mittels radiologischer Bildgebung bestätigt werden.

Bei Ereignissen ≥ 2 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei einer immunvermittelten Pneumonitis 2. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer immunvermittelten Pneumonitis 3. oder 4. Grades bzw. einer erneut auftretenden immunvermittelten Pneumonitis 2. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten unter Avelumab sind Fälle von immunvermittelter Hepatitis aufgetreten. In zwei Fällen wurde bei Patienten unter Avelumab von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Veränderungen der Leberfunktion und Symptome einer immunvermittelten Hepatitis überwacht werden, und andere Ursachen als eine immunvermittelte Hepatitis sind auszuschließen.

Bei Ereignissen ≥ 2 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei einer immunvermittelten Hepatitis 2. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer immunvermittelten Hepatitis 3. oder 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelter Kolitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Kolitis überwacht werden. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Kolitis sind auszuschließen. Bei Ereignissen ≥ 2 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei einer immunvermittelten Kolitis 2. oder 3. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer immunvermittelten Kolitis 4. Grades bzw. einer erneut auftretenden immunvermittelten Kolitis 3. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Pankreatitis

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelter Pankreatitis berichtet. In zwei Fällen wurde bei Patienten unter Avelumab in Kombination mit Axitinib von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pankreatitis überwacht werden. Bei symptomatischen Patienten sind gastroenterologische und Laboruntersuchungen (einschließlich bildgebender Verfahren) durchzuführen, um eine frühzeitige Einleitung geeigneter Maßnahmen sicherzustellen. Bei immunvermittelter Pankreatitis sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei Verdacht auf eine immunvermittelte Pankreatitis sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden. Bei Bestätigung einer immunvermittelten Pankreatitis ist Avelumab dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Myokarditis

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelter Myokarditis berichtet. In zwei Fällen wurde bei Patienten unter Avelumab in Kombination mit Axitinib von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht werden. Bei symptomatischen Patienten sind kardiologische und Laboruntersuchungen durchzuführen, um eine frühzeitige Einleitung geeigneter Maßnahmen sicherzustellen. Bei immunvermittelter Myokarditis sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids). Wenn nach 24-stündiger Kortikosteroid-Therapie keine Besserung eingetreten ist, sollte die Gabe zusätzlicher Immunsuppressiva (z. B. Mycophenolat, Infliximab, Antithymozytenglobulin) in Erwägung gezogen werden.

Bei Verdacht auf eine immunvermittelte Myokarditis sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden. Bei Bestätigung einer immunvermittelten Myokarditis ist Avelumab dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelten Schilddrüsenerkrankungen, immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz und Diabetes mellitus Typ 1 berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Endokrinopathie überwacht werden. Bei einer Endokrinopathie 3. oder 4. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/ Hyperthyreose)

Schilddrüsenerkrankungen können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie je nach klinischer Beurteilung) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenerkrankung überwacht werden. Wenn erforderlich, sollte eine Hypothyreose mit einer Hormonsubstitutionstherapie und eine Hyperthyreose mit Thyreostatika behandelt werden.

Bei Schilddrüsenerkrankungen 3. oder 4. Grades sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenniereninsuffizienz

Die Patienten sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei einer Nebenniereninsuffizienz ≥ 3 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison intravenös oder orales Äquivalent), mit anschließendem Ausschleichen, bis eine Dosis von ≤ 10 mg/Tag erreicht wurde.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz 3. oder 4. Grades sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Diabetes mellitus Typ 1

Avelumab kann Diabetes mellitus Typ 1 einschließlich diabetischer Ketoazidose hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome eines Diabetes überwacht werden. Im Fall eines Diabetes mellitus Typ 1 ist eine Insulin-Therapie einzuleiten. Bei Patienten mit Hyperglykämie ≥ 3 . Grades sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen und eine antihyperglykämische Behandlung verabreicht werden. Die Behandlung mit Avelumab sollte wiederaufgenommen werden, nachdem unter Insulin-Ersatztherapie eine metabolische Kontrolle erreicht wurde.

Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion

Avelumab kann eine immunvermittelte Nephritis hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten vor und regelmäßig während der Behandlung auf erhöhte Serumkreatinin-Werte überwacht werden. Bei einer Nephritis ≥ 2 . Grades sollten Kortikosteroide (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids) verabreicht werden. Bei einer Nephritis 2. Grades oder 3. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen auf \leq Grad 1 unterbrochen werden. Bei einer Nephritis 4. Grades sollte Avelumab dauerhaft abgesetzt werden.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Bei weniger als 1% der Patienten wurden weitere klinisch bedeutsame immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis und Guillain-Barré-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen ist durch eine geeignete Abklärung die Ätiologie zu bestätigen oder andere Ursachen auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollten die Behandlung mit Avelumab unterbrochen und Kortikosteroide gegeben werden. Wenn die immunvermittelte Nebenwirkung nach dem Ausschleichen der Kortikosteroide auf einen Schweregrad von 1 oder weniger zurückgegangen ist, sollte die Behandlung mit Avelumab wiederaufgenommen werden. Avelumab sollte bei erneutem Auftreten einer immunvermittelten Nebenwirkung 3. Grades und bei Auftreten einer immunvermittelten Nebenwirkung 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatotoxizität (bei Kombination mit Axitinib)

Bei Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, trat eine Hepatotoxizität mit Alaninaminotransferase (ALT)- und Aspartataminotransferase (AST)-Erhöhungen 3. und 4. Grades häufiger auf als im Vergleich zur Monotherapie mit Avelumab zu erwarten war (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten häufiger als bei einer Monotherapie mit Avelumab auf Veränderungen der Leberwerte und Symptome kontrolliert werden.

Bei einer Hepatotoxizität 2. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer Hepatotoxizität 3. oder 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden. Bei Ereignissen vom Grad ≥ 2 sollte der Einsatz von Kortikosteroiden in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von klinischen Studien ausgeschlossen: aktive Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS); aktive oder anamnestische Autoimmunerkrankung; Vorgeschichte anderer Malignitäten in den vorausgegangenen 5 Jahren; Organtransplantat; Erkrankungen, die eine therapeutische Immunsuppression erfordern, oder aktive Infektion mit HIV, oder Hepatitis B oder C.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Avelumab durchgeführt.

Avelumab wird hauptsächlich über katabole Stoffwechselwege abgebaut, daher sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Avelumab eine Schwangerschaft zu vermeiden und während der Behandlung mit Avelumab sowie bis mindestens 1 Monat nach der letzten Anwendung von Avelumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Avelumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktion wurden mit Avelumab nicht durchgeführt. Bei Tiermodellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Hemmung der PD-L1-Signalübertragung die Toleranz gegenüber dem Fötus unterbindet und zu erhöhten fetalen Verlusten führt (siehe Abschnitt 5.3). Diese Befunde weisen auf das potentielle 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.

Es ist bekannt, dass humane IgG1-Immunglobuline plazentagängig sind. Daher besteht bei Avelumab die Möglichkeit einer Übertragung von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus. Die Anwendung von Avelumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, dass eine Behandlung mit Avelumab aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Avelumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntermaßen in die Muttermilch ausgeschieden werden können, kann ein Risiko für das Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden.

Stillenden Frauen sollte geraten werden, aufgrund der Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei Säuglingen während der Behandlung und bis mindestens 1 Monat nach der letzten Anwendung nicht zu stillen.

Fertilität

Die Wirkung von Avelumab auf die männliche und weibliche Fertilität ist nicht bekannt.

Auch wenn keine Studien zur Untersuchung der Wirkung von Avelumab auf die Fertilität durchgeführt wurden, zeigten Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe über einen Zeitraum von einem bzw. drei Monaten keine beachtenswerten Wirkungen auf die weiblichen Fortpflanzungsorgane von Affen (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Avelumab hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Gabe von Avelumab wurde von Ermüdung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Den Patienten sollte geraten werden, beim Führen eines Kraftfahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, dass Avelumab keinen ungünstigen Einfluss auf sie besitzt.

Nebenwirkungen

Am häufigsten ist Avelumab mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen (einschließlich schwerer Nebenwirkungen) klangen nach Einleitung einer geeigneten medizinischen Therapie oder dem Absetzen von Avelumab ab (siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

Merkelzellkarzinom

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Avelumab als Monotherapie wurde bei 1.738 Patienten mit soliden Tumoren, auch mit metastasiertem Merkelzellkarzinom, untersucht. Diese Patienten haben im Rahmen klinischer Studien Avelumab 10 mg/kg alle 2 Wochen erhalten. In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten unter Avelumab auftretenden Nebenwirkungen Ermüdung (32,4%), Übelkeit (25,1%), Diarrhö (18,9%), verminderter Appetit (18,4%),

Obstipation (18,4%), infusionsbedingte Reaktionen (17,1%), Gewichtsabnahme (16,6%) und Erbrechen (16,2%).

Die häufigsten Nebenwirkungen ≥ 3 . Grades waren Anämie (6,0%), Dyspnoe (3,9%) und Abdominalschmerzen (3,0%). Schwerwiegende Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen und infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3-20 sind Nebenwirkungen gelistet, die für 88 Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom und für 1.650 Patienten in einer Phase-I-Studie an Patienten mit soliden Tumoren gemeldet wurden. In beiden Studien wurde Avelumab 10 mg/kg alle 2 Wochen verabreicht.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-20: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab als Monotherapie in der klinischen Studie EMR100070-003 und Nebenwirkungen aus einer Phase-I-Studie (EMR100070-001) an Patienten mit soliden Tumoren

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie
Häufig	Lymphopenie
Gelegentlich	Thrombozytopenie, Eosinophilie ^b
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Überempfindlichkeitsreaktion, Typ-1-Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Hypothyreose ^a
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz ^a , Hyperthyreose ^a , Thyreoiditis ^a , Autoimmunthyreoiditis ^a , akute Nebennierenrindeninsuffizienz ^a , Autoimmunhypothyreose ^a , Hypopituitarismus ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Verminderter Appetit
Gelegentlich	Diabetes mellitus ^a , Diabetes mellitus Typ 1 ^a
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie
Gelegentlich	Guillain-Barré-Syndrom ^a
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Uveitis ^a

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Herzerkrankungen	
Selten	Myokarditis ^a
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie, Hypotonie
Gelegentlich	Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe
Häufig	Pneumonitis ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerzen
Häufig	Mundtrockenheit
Gelegentlich	Kolitis ^a , Autoimmunkolitis ^a , Enterokolitis ^a , Ileus
Selten	Pankreatitis ^a
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Autoimmunhepatitis ^a , akutes Leberversagen ^a , Leberversagen ^a , Hepatitis ^a
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Ausschlag ^a , Pruritus ^a , makulo-papulöser Ausschlag ^a , trockene Haut
Gelegentlich	Ausschlag mit Juckreiz ^a , Erythem ^a , generalisierter Ausschlag ^a , Psoriasis ^a , erythematöser Ausschlag ^a , makulöser Ausschlag ^a , papulöser Ausschlag ^a , exfoliative Dermatitis ^a , Erythema multiforme ^a , Pemphigoid ^a , generalisierter Pruritus ^a , Ekzem, Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Rückenschmerzen, Arthralgie
Häufig	Myalgie
Gelegentlich	Myositis ^a
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Tubulointerstitielle Nephritis ^a
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung, Fieber, peripheres Ödem
Häufig	Astenie, Schüttelfrost, Influenza-ähnliche Erkrankung
Gelegentlich	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom ^a
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewicht erniedrigt
Häufig	Gamma-Glutamyltransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Amylase erhöht, Lipase erhöht, Kreatinin im Blut erhöht
Gelegentlich	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht ^a , Aspartataminotransferase (AST) erhöht ^a , Kreatinphosphokinase im Blut erhöht ^a , Transaminasen erhöht ^a

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Sehr häufig	Infusionsbedingte Reaktion
a: Immunvermittelte Nebenwirkungen auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung b: Reaktion nur in Studie EMR100070-003 (Teil B) nach dem Stichtag der Datenerhebung für die gepoolte Analyse beobachtet, die Häufigkeit wurde daher geschätzt. Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase.	

Nierenzellkarzinom

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Avelumab in Kombination mit Axitinib wurde in zwei klinischen Studien bei 489 Patienten mit fortgeschrittenem RCC untersucht, die Avelumab 10 mg/kg alle 2 Wochen und Axitinib 5 mg oral zweimal täglich erhielten.

In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen Diarrhö (62,8%), Hypertonie (49,3%), Ermüdung (42,9%), Übelkeit (33,5%), Dysphonie (32,7%), verminderter Appetit (26,0%), Hypothyreose (25,2%), Husten (23,7%), Kopfschmerzen (21,3%), Dyspnoe (20,9%) und Arthralgie (20,9%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3-21 sind Nebenwirkungen gelistet, die in zwei klinischen Studien für 489 Patienten mit fortgeschrittenem RCC unter Avelumab in Kombination mit Axitinib gemeldet wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab in Kombination mit Axitinib in den klinischen Studien B9991002 und B9991003

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Pustulöser Ausschlag
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Anämie, Thrombozytopenie
Gelegentlich	Lymphopenie, Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Sehr häufig	Hypothyreose
Häufig	Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Thyreoiditis
Gelegentlich	Autoimmunthyreoiditis, Hypophysitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Verminderter Appetit
Häufig	Hyperglykämie
Gelegentlich	Diabetes mellitus, Diabetes mellitus Typ 1
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig	Periphere Neuropathie
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Myokarditis
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie
Häufig	Hypotonie, Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dysphonie, Husten, Dyspnoe
Häufig	Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerzen
Häufig	Mundtrockenheit, Kolitis
Gelegentlich	Autoimmunkolitis, Autoimmunpankreatitis, Enterokolitis, Ileus, nekrotisierende Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Anomale Leberfunktion
Gelegentlich	Hepatitis, Lebertoxizität, immunvermittelte Hepatitis, Lebererkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag, Pruritus
Häufig	Ausschlag mit Juckreiz, makulo-papulöser Ausschlag, generalisierter Pruritus, akneiforme Dermatitis, Erythem, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, erythematöser Ausschlag, Dermatitis, Ekzem, generalisierter Ausschlag
Gelegentlich	Medikamentenausschlag, Erythema multiforme, Psoriasis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Akute Nierenschädigung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung, Schüttelfrost, Asthenie, Fieber
Häufig	Peripheres Ödem, Influenza-ähnliche Erkrankung
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewicht erniedrigt, Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase (AST) erhöht
Häufig	Kreatinin im Blut erhöht, Amylase erhöht, Lipase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Thyreotropin im Blut erniedrigt, Transaminasen erhöht
Gelegentlich	Leberfunktionstest erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Sehr häufig	Infusionsbedingte Reaktion
Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase.	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Daten zu immunvermittelten Nebenwirkungen stammen von 1.650 Patienten aus der Phase-I-Studie EMR100070-001 an Patienten mit soliden Tumoren und 88 Patienten aus Studie EMR100070-003 unter Avelumab als Monotherapie sowie von 489 Patienten aus den Studien B9991002 und B9991003 unter Avelumab in Kombination mit Axitinib (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlungsleitlinien für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

Insgesamt entwickelten 1,2% (21/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Pneumonitis. Unter diesen Patienten verlief die Erkrankung bei 1 (0,1%) Patient tödlich. Bei 1 (0,1%) Patient lag eine immunvermittelte Pneumonitis 4. Grades und bei 5 (0,3%) Patienten eine immunvermittelte Pneumonitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Pneumonitis betrug 2,5 Monate (Spanne: 3 Tage bis 11 Monate). Die mediane Dauer betrug 7 Wochen (Spanne: 4 Tage bis mehr als 4 Monate).

Avelumab wurde bei 0,3% (6/1.738) Patienten wegen einer immunvermittelten Pneumonitis abgesetzt. Alle 21 Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 17 (81%) dieser 21 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 8 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Pneumonitis bei 12 (57%) der 21 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 0,6% (3/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Pneumonitis. Unter diesen Patienten entwickelte keiner eine immunvermittelte Pneumonitis ≥ 3 . Grades.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Pneumonitis betrug 3,7 Monate (Spanne: 2,7 Monate bis 8,6 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,6 Monate (Spanne: 3,3 Wochen bis mehr als 7,9 Monate).

Avelumab wurde bei keinem der Patienten wegen einer immunvermittelten Pneumonitis abgesetzt. Alle 3 Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 3,3 Monaten (Spanne: 3 Wochen bis 22,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Pneumonitis bei 2 (66,7%) der 3 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Hepatitis

Insgesamt entwickelten 0,9% (16/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Hepatitis. Unter diesen Patienten verlief die Erkrankung bei 2 (0,1%) Patienten tödlich, und bei 11 (0,6%) Patienten lag eine immunvermittelte Hepatitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Hepatitis betrug 3,2 Monate (Spanne: 1 Woche bis 15 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,5 Monate (Spanne: 1 Tag bis mehr als 7,4 Monate).

Avelumab wurde bei 0,5% (9/1.738) der Patienten wegen einer immunvermittelten Hepatitis abgesetzt. Alle 16 Patienten mit immunvermittelter Hepatitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 15 (94%) der 16 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 14 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,5 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Hepatitis bei 9 (56%) der 16 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 6,3% (31/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Hepatitis. Unter diesen Patienten lag bei 18 (3,7%) Patienten eine immunvermittelte Hepatitis 3. Grades und bei 3 (0,6%) Patienten eine immunvermittelte Hepatitis 4. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Hepatitis betrug 2,3 Monate (Spanne: 2,1 Wochen bis 14,5 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,1 Wochen (Spanne: 2 Tage bis 8,9 Monate).

Avelumab wurde bei 4,7% (23/489) der Patienten wegen einer immunvermittelten Hepatitis abgesetzt. Alle 31 Patienten mit immunvermittelter Hepatitis wurden gegen Hepatitis behandelt, wobei 30 (96,8%) Patienten mit Kortikosteroiden und 1 Patient mit einem nicht-steroidalen Immunsuppressivum behandelt wurden. 28 (90,3%) der 31 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 2,4 Wochen (Spanne: 1 Tag bis

10,2 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Hepatitis bei 27 (87,1%) der 31 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Kolitis

Insgesamt entwickelten 1,5% (26/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Kolitis. Unter diesen Patienten lag bei 7 (0,4%) Patienten eine immunvermittelte Kolitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Kolitis betrug 2,1 Monate (Spanne: 2 Tage bis 11 Monate). Die mediane Dauer betrug 6 Wochen (Spanne: 1 Tag bis mehr als 14 Monate).

Avelumab wurde bei 0,5% (9/1.738) der Patienten wegen einer immunvermittelten Kolitis abgesetzt. Alle 26 Patienten mit immunvermittelter Kolitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 15 (58%) der 26 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 19 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Kolitis bei 18 (70%) der 26 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 2,7% (13/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Kolitis. Unter diesen Patienten lag bei 9 (1,8%) Patienten eine immunvermittelte Kolitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Kolitis betrug 5,1 Monate (Spanne: 2,3 Wochen bis 14 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,6 Wochen (Spanne: 1 Tag bis mehr als 9 Monate).

Avelumab wurde bei 0,4% (2/489) der Patienten wegen einer immunvermittelten Kolitis abgesetzt. Alle 13 Patienten mit immunvermittelter Kolitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 12 (92,3%) der 13 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 2,3 Wochen (Spanne: 5 Tage bis 4,6 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Kolitis bei 10 (76,9%) der 13 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Pankreatitis

Insgesamt entwickelten in den klinischen Studien zu mehreren Tumorarten weniger als 1% (1/4.000) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Pankreatitis, sowie 0,6% (3/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, darunter 2 (0,4%) Fälle mit tödlichem Ausgang.

Immunvermittelte Myokarditis

Insgesamt entwickelten in den klinischen Studien zu mehreren Tumorarten weniger als 1% (5/4.000) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Myokarditis, sowie 0,6% (3/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, darunter 2 (0,4%) Fälle mit tödlichem Ausgang.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schilddrüsenerkrankungen

Insgesamt entwickelten 6% (98/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen, darunter 90 (5%) Patienten mit einer Hypothyreose, 7 (0,4%) Patienten mit einer Hyperthyreose und 4 (0,2%) Patienten mit einer Thyreoiditis. Unter diesen Patienten lag bei 3 (0,2%) Patienten eine immunvermittelte Schilddrüsenerkrankung 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Schilddrüsenerkrankungen betrug 2,8 Monate (Spanne: 2 Wochen bis 13 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 1 Tag bis mehr als 26 Monate).

Avelumab wurde bei 0,1% (2/1.738) der Patienten wegen einer immunvermittelten Schilddrüsenerkrankung abgesetzt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren die Schilddrüsenerkrankungen bei 7 (7%) der 98 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 24,7% (121/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen, darunter 111 (22,7%) Patienten mit einer Hypothyreose, 17 (3,5%) Patienten mit einer Hyperthyreose und 7 (1,4%) Patienten mit einer Thyreoiditis. Unter diesen Patienten lag bei 2 (0,4%) Patienten eine immunvermittelte Schilddrüsenerkrankung 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Schilddrüsenerkrankungen betrug 2,8 Monate (Spanne: 3,6 Wochen bis 19,3 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 8 Tage bis mehr als 23,9 Monate).

Avelumab wurde bei 0,2% (1/489) der Patienten wegen einer immunvermittelten Schilddrüsenerkrankung abgesetzt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren die Schilddrüsenerkrankungen bei 15 (12,4%) der 121 Patienten abgeklungen.

Nebenniereninsuffizienz

Insgesamt entwickelten 0,5% (8/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz. Unter diesen Patienten lag bei 1 (0,1%) Patient eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz betrug 2,5 Monate (Spanne: 1 Tag bis 8 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 2 Tage bis mehr als 6 Monate).

Avelumab wurde bei 0,1% (2/1.738) der Patienten wegen einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Alle 8 Patienten mit immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz wurden mit Kortikosteroiden behandelt, 4 (50%) der 8 Patienten erhielten hoch dosierte systemische Kortikosteroide (≥ 40 mg Prednison oder Äquivalent) mit anschließendem Ausschleichen über eine mediane Dauer von 1 Tag (Spanne: 1 Tag bis

24 Tage). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Nebenniereninsuffizienz bei 1 Patienten unter Kortikosteroidgabe abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 1,8% (9/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz. Unter diesen Patienten lag bei 2 (0,4%) Patienten eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz betrug 5,5 Monate (Spanne: 3,6 Wochen bis 8,7 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,8 Monate (Spanne: 3 Tage bis mehr als 15,5 Monate).

Avelumab wurde bei keinem der Patienten wegen einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. 8 (88,9%) Patienten mit immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 2 (25%) der 8 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide (≥ 40 mg Prednison oder Äquivalent) über eine mediane Dauer von 8 Tagen (Spanne: 5 Tage bis 11 Tage). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Nebenniereninsuffizienz bei 4 (44,4%) der 9 Patienten abgeklungen.

Diabetes mellitus Typ 1

Ein Diabetes mellitus Typ 1 ohne alternative Ätiologie trat bei 0,1% (2/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, auf, darunter zwei Reaktionen 3. Grades, die zum dauerhaften Absetzen von Avelumab führten.

Insgesamt entwickelten 1,0% (5/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, Diabetes mellitus Typ 1 ohne alternative Ätiologie. Unter diesen Patienten lag bei 1 (0,2%) Patient ein Diabetes mellitus Typ 1 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Diabetes mellitus Typ 1 betrug 1,9 Monate (Spanne: 1,1 Monate bis 7,3 Monate).

Avelumab wurde bei 0,2% (1/489) der Patienten wegen eines Diabetes mellitus Typ 1 abgesetzt. Alle 5 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wurden mit Insulin behandelt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war der Diabetes mellitus Typ 1 bei keinem der Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion

Eine immunvermittelte Nephritis trat bei 0,1% (1/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, auf und führte zum dauerhaften Absetzen von Avelumab.

Insgesamt entwickelten 0,4% (2/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Nephritis. Unter diesen Patienten lag bei 2 (0,4%) Patienten eine immunvermittelte Nephritis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nephritis betrug 1,2 Monate (Spanne: 2,9 Wochen bis 1,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,3 Wochen (Spanne: mehr als 4 Tage bis 1,3 Wochen).

Avelumab wurde bei keinem der Patienten wegen einer immunvermittelten Nephritis abgesetzt. Beide Patienten mit immunvermittelter Nephritis wurden mit hochdosierten Kortikosteroiden über eine mediane Dauer von 1,1 Wochen (Spanne: 3 Tage bis 1,9 Wochen) behandelt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Nephritis bei 1 (50%) der 2 Patienten abgeklungen.

Hepatotoxizität (bei Kombination mit Axitinib)

Bei Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, traten ALT- und AST-Erhöhungen 3. und 4. Grades bei 9% bzw. 7% der Patienten auf.

Bei Patienten mit ALT-Werten, die das ≥ 3 -fache der oberen Normgrenze (ULN; Upper Limit of Normal) (Grad 2-4, n=82) betragen, gingen die ALT-Werte in 92% der Fälle auf den Grad 0-1 zurück.

Unter den 73 Patienten, die erneut Avelumab (59%) oder Axitinib (85%) als Monotherapie oder beide Arzneimittel (55%) erhielten, kam es bei 66% nicht zu erneuten ALT-Werten, die das ≥ 3 -fache der ULN betragen.

Immunogenität

Von 1.738 Patienten, die alle 2 Wochen 10 mg/kg Avelumab als intravenöse Infusion erhalten hatten, waren 1.627 Patienten für eine Bestimmung von therapiebedingten Antikörpern gegen das Arzneimittel geeignet, wobei 96 (5,9%) positiv getestet wurden. Bei positiv auf neutralisierende Antikörper getesteten Patienten kann ein erhöhtes Risiko infusionsbedingter Reaktionen bestehen (etwa 40% bei Patienten, die jemals positiv getestet wurden, bzw. 25% bei Patienten, die noch nie positiv getestet wurden). Auf der Grundlage der verfügbaren Daten, einschließlich der niedrigen Inzidenz der Immunogenität, ist der Einfluss von Antikörpern gegen das Arzneimittel auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit unklar, während der Einfluss von neutralisierenden Antikörpern unbekannt ist.

Von den 480 Patienten mit mindestens einem validen Ergebnis für Antikörper gegen das Arzneimittel zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung mit Avelumab (10 mg/kg alle 2 Wochen als intravenöse Infusion) in Kombination mit Axitinib (zweimal täglich 5 mg) waren 453 für eine Bestimmung von therapiebedingten Antikörpern gegen das Arzneimittel geeignet, wobei 66 (14,6%) positiv getestet wurden. Bei der RCC-Population wurde eine neue Testmethode für Antikörper gegen das Arzneimittel mit verbesserter Empfindlichkeit und Arzneimittelverträglichkeit angewendet. Insgesamt gab es bei der Entstehung von gegen Avelumab gerichteten Antikörpern keine Hinweise auf eine Veränderung des pharmakokinetischen Profils, einer Zunahme der Inzidenz von Infusionsreaktionen oder Auswirkungen auf die Wirksamkeit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden

Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es liegen Berichte über drei Patienten mit einer Überdosierung in Höhe von 5-10% über der empfohlenen Dosis von Avelumab vor. Die Patienten zeigten keine Symptome, benötigten keine Behandlung der Überdosierung und führten die Avelumab-Therapie fort.

Bei einer Überdosierung sind die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von Bavencio® entnommen [2].

Das Arzneimittel ist auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des

Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird [2]. Ein Annex IV des EPAR war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht veröffentlicht.

Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Annex IID der Produktinformation (EPAR – Product Information) von Avelumab entnommen [2].

Risk-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH; Marketing Authorisation holder) führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur
- Jedes Mal, wenn das Risk-Management-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Bavencio® in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der jeweils zuständigen nationalen Behörde über Inhalt und Format des Informationsprogramms – einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und sonstiger Aspekte des Programms – geeinigt haben.

Ziel des Informationsprogramms ist es, auf Anzeichen und Symptome von einigen bekannten und bedeutsamen Risiken in Verbindung mit Avelumab aufmerksam zu machen und über diese zu informieren. Hierzu zählen immunvermittelte Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Myokarditis, Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1, Nephritis und renale Dysfunktion, Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis, Guillain-Barré-Syndrom sowie infusionsbedingte Reaktionen und deren Behandlung.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass sämtliche Patienten/Pflegepersonen, die Bavencio® voraussichtlich anwenden werden, in allen Mitgliedsstaaten, in denen Bavencio® auf den Markt gebracht wird, folgendes Informationspaket erhalten bzw. Zugang dazu haben:

- Informationsbroschüre für Patienten
- Patientenausweis

Das Informationsmaterial für Patienten soll enthalten:

- Packungsbeilage
- Informationsbroschüre für Patienten
- Patientenausweis

Die Informationsbroschüre für Patienten wird die folgenden zentralen Bestandteile enthalten:

- Kurze Einführung in das Tool und dessen Zweck
- Kurze Einführung in die Behandlung mit Bavencio®
- Empfehlung, die Packungsbeilage zu beachten
- Information, dass Avelumab während oder nach der Behandlung schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen kann, die eine unverzügliche Behandlung erfordern, und Warnhinweis bezüglich der Wichtigkeit, während der Behandlung mit Avelumab auf Anzeichen und Symptome zu achten.
- Erinnerung an die Wichtigkeit, vor jeglicher Änderung ihrer Behandlung oder im Fall von Nebenwirkungen, ihren Arzt zu konsultieren.

Der Patientenausweis wird die folgenden zentralen Bestandteile enthalten:

- Kurzvorstellung von Avelumab (Anwendungsgebiet und Zweck dieses Tools)
- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome in Verbindung mit folgenden Sicherheitsbedenken sowie Erinnerung an die Wichtigkeit, unverzüglich ihren behandelnden Arzt zu verständigen, wenn Symptome auftreten, persistieren oder sich verschlimmern:
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Hepatitis
 - Immunvermittelte Kolitis
 - Immunvermittelte Pankreatitis
 - Immunvermittelte Myokarditis
 - Immunvermittelte Endokrinopathien (Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz)
 - Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion
 - Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis und Guillain-Barré-Syndrom
 - Infusionsbedingte Reaktionen

- Warnhinweis für Patienten bezüglich der Wichtigkeit, bei Auftreten der genannten Anzeichen und Symptome unverzüglich ihren Arzt zu verständigen, sowie bezüglich der Wichtigkeit, von jeglichem Versuch der Selbstbehandlung abzusehen.
- Erinnerung, den Patientenausweis jederzeit mit sich zu führen und allen Ärzten, von denen sie behandelt werden, vorzuzeigen.
- In den Patientenausweis werden auch die Kontaktdaten des Arztes eingetragen. Der Patientenausweis enthält zudem einen Warnhinweis für medizinische Fachpersonen, die den Patienten gegebenenfalls behandeln (auch in Notfallsituationen), dass der Patient mit Bavencio[®] behandelt wird.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Tabelle 3-22 und Tabelle 3-23 werden identifizierte und potenzielle Risiken bei der Anwendung von Avelumab (Bavencio[®]) und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt [3].

Tabelle 3-22: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Immunvermittelte Pneumonitis Immunvermittelte Hepatitis Immunvermittelte Kolitis Immunvermittelte Pankreatitis Immunvermittelte Myokarditis Immunvermittelte Endokrinopathien (Schilddrüsenstörungen, Nebenniereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1, Hypophysenfunktionsstörungen) Andere immunvermittelte Ereignisse (Myositis, Guillain- Barré-Syndrom, Uveitis) Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion Schwere infusionsbedingte Reaktionen (Grad ≥ 3)
Wichtige potenzielle Risiken	Andere immunvermittelte Ereignisse (Enzephalitis, Myasthenie-Syndrom) Schwere Hautreaktionen Immunogenität Embryo-/Fetotoxizität
Fehlende Informationen	Sicherheit bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen Sicherheit bei Patienten mit HIV, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektionen Sicherheit bei Patienten mit Organtransplantationen Langzeitanwendung Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit eingeschränkter Immunkompetenz
Abkürzungen: HIV: Humaner Immundefizienz-Virus.	

Tabelle 3-23: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>		
Immunvermittelte Pneumonitis	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads der Pneumonitis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf immunvermittelte Pneumonitis und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Pneumonitis in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme aufgrund einer Lungenentzündung hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Pneumonitis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Immunvermittelte Hepatitis</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads der Hepatitis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf immunvermittelte Hepatitis und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Hepatitis in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme aufgrund einer Entzündung der Leber hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Hepatitis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
<p>Immunvermittelte Kolitis</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads der Kolitis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf immunvermittelte Kolitis und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Kolitis in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme aufgrund einer Darmentzündung hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Kolitis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Immunvermittelte Pankreatitis</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen aufgrund einer immunvermittelten Pankreatitis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf immunvermittelte Pankreatitis und Hinweise zur Behandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme aufgrund einer Bauchspeicheldrüsenentzündung hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Pankreatitis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
<p>Immunvermittelte Myokarditis</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen aufgrund einer immunvermittelten Myokarditis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf immunvermittelte Myokarditis und Hinweise zur Behandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme aufgrund einer Entzündung des Herzens hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Myokarditis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Immunvermittelte Endokrinopathien (Schilddrüsenstörungen)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben in Abhängigkeit des Schweregrads der Endokrinopathie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf Veränderung der Schilddrüsenfunktion und Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenstörung und Hinweise zur Behandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Endokrinopathien einschließlich Schilddrüsenstörungen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme mit den Hormondrüsen hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Endokrinopathien (Schilddrüsenstörung) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Immunvermittelte Endokrinopathien (Nebenniereninsuffizienz)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben in Abhängigkeit des Schweregrads der Endokrinopathie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Endokrinopathien einschließlich Nebenniereninsuffizienz in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme mit den Hormondrüsen hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Endokrinopathien (Nebenniereninsuffizienz) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Immunvermittelte Endokrinopathien (Diabetes mellitus Typ 1)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben in Abhängigkeit des Schweregrads der Endokrinopathie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung von Überzuckerung und von anderen Anzeichen und Symptomen einer Diabetes und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Endokrinopathien einschließlich Diabetes mellitus Typ 1 in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Diabetes mellitus Typ 1 hat, einschließlich einer diabetesbedingten Übersäuerung des Blutes, in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Endokrinopathien (Diabetes mellitus Typ 1) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Immunvermittelte Endokrinopathien (Hypophysenfunktionsstörungen)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads sonstiger immunvermittelter Nebenwirkung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Hypophysenunterfunktion) und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme mit den Hormondrüsen hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Endokrinopathien (Hypophysenunterfunktion) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
<p>Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen (Myositis)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads sonstiger immunvermittelter Nebenwirkung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Myositis) und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Entzündungen der Muskeln hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung immunvermittelter Myositis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen (Guillain-Barré-Syndrom)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads sonstiger immunvermittelter Nebenwirkung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Guillain-Barré-Syndrom) und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er eine Autoimmunerkrankung hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Guillain-Barré-Syndrom) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
<p>Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen (Uveitis)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads sonstiger immunvermittelter Nebenwirkung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Uveitis) und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er eine Autoimmunerkrankung hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Uveitis) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Immunvermittelte Nierenfunktionsstörung und Nephritis</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads immunvermittelter Nierenfunktionsstörung und Nephritis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung immunvermittelter Nierenfunktionsstörung und Nephritis und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung des in klinischen Studien beobachteten Falls von immunvermittelter Nephritis in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Nierenprobleme hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung immunvermittelter Nierenfunktionsstörung und Nephritis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwere infusionsbedingte Reaktionen (Grad ≥ 3)	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Handlungsempfehlung, zur Vorbehandlung mit einem Antihistaminikum und Paracetamol vor den ersten 4 Infusionen von Avelumab in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads infusionsbedingter Reaktionen in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten infusionsbedingten Reaktionen in Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung infusionsbedingter Reaktionen und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Information, dass bei positiv auf neutralisierende Antikörper getesteten Patienten kann ein erhöhtes Risiko infusionsbedingter Reaktionen bestehen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er infusionsbedingte Reaktionen hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Information für den Patienten, dass er bei mindestens den ersten 4 Behandlungen von Avelumab Paracetamol und ein Antihistaminikum erhält in Abschnitt 3 und 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Weitere Überwachung und Charakterisierung schwerer infusionsbedingter Reaktionen bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<i>Wichtige potenzielle Risiken</i>		
Sonstige immunvermittelte Reaktionen (Enzephalitis, myasthenes Syndrom)	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Warnhinweis zur Überwachung immunvermittelter Nebenwirkungen und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit der Ätiologie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p>Informationen, dass Avelumab auf das Immunsystem wirkt und Entzündungen hervorrufen kann, die schwerwiegend und lebensbedrohlich sein können und die ein Absetzen von Avelumab oder eine Behandlung erfordern in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung immunvermittelter Reaktionen (Enzephalitis, myasthenes Syndrom) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Schwere Hautreaktionen	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Warnhinweis zur Überwachung immunvermittelter Nebenwirkungen und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit der Ätiologie in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Informationen, dass Avelumab auf das Immunsystem wirkt und Entzündungen hervorrufen kann, die schwerwiegend und lebensbedrohlich sein können und die ein Absetzen von Avelumab oder eine Behandlung erfordern in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung schwerer Hautreaktionen bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Immunogenität	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Information, dass in klinischen Studien behandlungsbedingte neutralisierende Antikörper beobachtet wurden und ein erhöhtes Risiko infusionsbedingter Reaktionen besteht bei positiv auf neutralisierende Antikörper getesteten Patienten, jedoch der Einfluss von Antikörpern gegen das Arzneimittel auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit unklar ist, während der Einfluss von neutralisierenden Antikörpern unbekannt ist in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Weitere Überwachung und Charakterisierung bei Patienten, die neutralisierende Antikörper entwickeln in den laufenden klinischen Studien.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Embryo-/Fetotoxizität	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Hinweis für Frauen im gebärfähigen Alter, während der Behandlung mit Avelumab eine Schwangerschaft zu vermeiden und eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, bis mindestens 1 Monat nach der letzten Anwendung von Avelumab in Abschnitt 4.6 der Fachinformation.</p> <p>Die Anwendung von Avelumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, dass eine Behandlung der Frau erforderlich ist in Abschnitt 4.6 der Fachinformation.</p> <p>Information , dass bisher keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Avelumab bei Schwangeren vorliegen in Abschnitt 4.6 der Fachinformation.</p> <p>Information, dass die Hemmung der PD-L1-Signalübertragung die Toleranz gegenüber dem Fötus unterbindet und zu erhöhten fetalen Verlusten führt bei trächtigen Mäusen in Abschnitt 5.3 der Fachinformation.</p> <p>Empfehlung um Rat zu fragen vor der Einnahme von Avelumab, wenn die Patientin schwanger ist, wenn die Patientin vermutet, schwanger zu sein oder beabsichtigt, schwanger zu werden in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Warnhinweis Avelumab nicht anzuwenden, wenn die Patientin schwanger ist, es sei denn, Ihr Arzt hat dies ausdrücklich empfohlen in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Warnhinweis für Frauen, während der Behandlung mit Avelumab und bis mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<i>Fehlende Informationen</i>		
Sicherheit bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Information, dass Patienten mit aktiver oder anamnestischer Autoimmunerkrankung von klinischen Studien ausgeschlossen wurden in Abschnitt 4.4. der Fachinformation.</p> <p>Information, dass Patienten mit aktiver oder anamnestischer Autoimmunerkrankung von der Studien EMR100070-003 ausgeschlossen wurden in Abschnitt 5.1 der Fachinformation.</p> <p>Hinweis für den Patienten, einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal vor dem Erhalt von Avelumab zu fragen, wenn der Patient an einer Autoimmunerkrankung leidet in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Sicherheit bei Patienten mit HIV, Hepatitis B oder C	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Information, dass Patienten mit Erkrankungen, die eine therapeutische Immunsuppression erfordern, oder mit aktiver Infektion mit HIV, oder mit Hepatitis B oder C von klinischen Studien ausgeschlossen wurden in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1 der Fachinformation.</p> <p>Hinweis für den Patienten, einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal vor dem Erhalt von Avelumab zu fragen, wenn der Patient an einer Infektion mit HIV oder an AIDS leidet in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Hinweis für den Patienten, einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal vor dem Erhalt von Avelumab zu fragen, wenn der Patient jemals an einer chronischen Virusinfektion der Leber einschließlich Hepatitis B (HBV) oder Hepatitis C (HCV) gelitten hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit Organtransplantation	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Information, dass Patienten mit einem Organtransplant von klinischen Studien ausgeschlossen wurden in Abschnitt 4.4. der Fachinformation.</p> <p>Information, dass Patienten mit einem Organtransplant von der Studien EMR100070-003 ausgeschlossen wurden in Abschnitt 5.1 der Fachinformation.</p> <p>Hinweis für den Patienten, einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal vor dem Erhalt von Avelumab zu fragen, wenn sich der Patient einer Organtransplantation unterzogen hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Langzeitbehandlung	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung bei Patienten, mit Langzeit-Avelumab-Behandlung in den laufenden klinischen Studien.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit eingeschränkter Immunkompetenz	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Information, dass Patienten mit aktiver oder anamnestische Autoimmunerkrankung, Organtransplantat, Erkrankungen, die eine therapeutische Immunsuppression erfordern, oder aktive Infektion mit HIV, oder Hepatitis B oder C von klinischen Studien ausgeschlossen wurden in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1 der Fachinformation.</p> <p>Hinweis für den Patienten, einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal vor dem Erhalt von Avelumab zu fragen, wenn der Patient an einer Autoimmunerkrankung leidet in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Überprüfung der Daten aus einem Early Access-Programm mit Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Nicht-interventionelle Kohortenstudie zur Bewertung der Merkmale und des Managements von Patienten mit Merkelzellkarzinom in Deutschland (Studie MS100070_0031)</p>
<p>Abkürzungen: AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humaner Immundefizienz-Virus; PD-L1: Programmierter-Zelltod-Ligand 1.</p>		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten Anforderungen hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten Anforderungen hinausgehen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Aussagen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen die aktuelle deutsche Fachinformation [1] und die Produktinformation für Bavencio® [2] sowie der aktuelle EU-RMP [3] zu Grunde.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio®. Stand: September 2019.
2. European Medicines Agency. EPAR - Product Information. 2019. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>. [Zugriff am: 23.01.2020]
3. Merck Europe B.V. EU Risk Management Plan for Bavencio (avelumab). Version 2.0. 2019.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/ sollte/ soll/ muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Avelumab			
1.	Infusionsleistung (EBM-Ziffer 02101)	Die empfohlene Dosis von Bavencio® als Monotherapie beträgt 800 mg alle 2 Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht. (vgl. Fachinformation, S. 1, Abschnitt 4.2)	Ja
2.	Prämedikation (EBM-Ziffer 08345)	Vor den ersten 4 Infusionen von Bavencio® ist eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. Wenn die vierte Infusion ohne infusionsbedingte Reaktion abgeschlossen wurde, sollte die Prämedikation bei darauffolgenden Dosen nach Ermessen des Arztes verabreicht werden. (vgl. Fachinformation, S. 1, Abschnitt 4.2)	Ja (vor den ersten vier Infusionen)

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3.	Monitoring (EBM-Ziffer 08345)	<p>Die Patienten sollten vor und regelmäßig während der Behandlung auf erhöhte Serumkreatinin-Werte überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Hypotonie, Dyspnoe, Giemen, Rückenschmerzen, Abdominalschmerzen und Urtikaria überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pneumonitis überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Kolitis überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Endokrinopathie überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie je nach klinischer Beurteilung) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenerkrankung überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf Veränderungen der Leberfunktion und Symptome einer immunvermittelten Hepatitis überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome eines Diabetes überwacht werden.</p> <p>(vgl. Fachinformation, S. 1-3, Abschnitt 4.4)</p>	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4.	Kortikosteroidgabe (EBM-Ziffer 08345)	<p>Bei einer Nephritis ≥ 2. Grades sollten Kortikosteroide (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids) verabreicht werden.</p> <p>Bei Ereignissen ≥ 2. Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (immunvermittelte Pneumonitis).</p> <p>Bei Ereignissen ≥ 2. Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (immunvermittelte Hepatitis).</p> <p>Bei Ereignissen ≥ 2. Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (immunvermittelte Kolitis).</p> <p>Bei einer Nebenniereninsuffizienz ≥ 3. Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden.</p> <p>(vgl. Fachinformation, S. 3, Abschnitt 4.4)</p>	Nein
<p>Quellen: [1] Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; vgl.: vergleiche.</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Information für Avelumab wurde der Fachinformation von September 2019 entnommen [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24 werden durch den EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version von 2020/Q1 herangezogen (https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2020.pdf).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend, entfällt.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio®. Stand: September 2019.