

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avelumab (Bavencio[®])

Merck Serono GmbH
und
Pfizer Pharma GmbH

Modul 3A

*Metastasiertes Merkelzellkarzinom:
Patienten ohne Vorbehandlung*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
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	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	48
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	52
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	53
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	55
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	55
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	56
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	56
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	71
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Immunhistochemische Marker für die Differentialdiagnose des Merkelzellkarzinoms	18
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation beim Merkelzellkarzinom	20
Tabelle 3-3: AJCC-Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation beim Merkelzellkarzinom..	22
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: Patientenzahlen in der Zielpopulation Anwendungsgebiet A im Jahr 2017 ^a	34
Tabelle 3-7: Entwicklung der geschätzten Anzahl der Patienten innerhalb der Zielpopulation im Anwendungsgebiet A ^a	35
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation Anwendungsgebiet A	36
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	51
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	52
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	53
Tabelle 3-18: Leitlinien für ein Aufschieben oder Absetzen der Behandlung mit Bavencio ..	58
Tabelle 3-19: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab in der klinischen Studie 003 und Nebenwirkungen aus einer Phase-I-Studie an Patienten mit anderen soliden Tumoren	67
Tabelle 3-20: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken	76
Tabelle 3-21: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung	77
Tabelle 3-22: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanzplan	80

Tabelle 3-23: Zusammenfassung des Entwicklungsplan für die Wirksamkeitsbewertung
nach der Zulassung..... 81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Klinisches Erscheinungsbild des Merkelzellkarzinoms.....	14
Abbildung 2: Verteilung des Merkelzellkarzinoms (n=195)	15
Abbildung 3: Relative Überlebensraten bei Patienten mit Merkelzellkarzinom nach Krankheitsschwere bei Diagnose	16
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation	27
Abbildung 5: Absolute Zahl der Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom in Deutschland in den Jahren 2009 bis 2013	29
Abbildung 6: Altersstandardisierte Inzidenz des Merkelzellkarzinoms nach Altersgruppen und Geschlecht	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EADO	European Association of Dermato-Oncology
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	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
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
OTC	Over the Counter
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)
PR	Teilweises Ansprechen (Partial Response)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
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)
UV	Ultraviolett
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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.

Das Anwendungsgebiet A im vorliegenden Modul 3A bezieht sich auf Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting.

Die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) entfällt, da Avelumab 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 hat [1-3]. Damit gilt der medizinische Zusatznutzen von Avelumab nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V als belegt [4, 5]. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zVT müssen nicht vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens darzustellen.

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 08. Oktober 2015 hat ein frühes Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-B-112) nach 5. Kapitel § 7 der Verfahrensordnung stattgefunden [6]. Aufgrund des Orphan Drug Status von Avelumab war die Beratung bezüglich der zVT informell und für das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung nicht relevant.

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 5. 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 Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA; European Medicines Agency) für den Wirkstoff Avelumab in der Indikation Merkelzellkarzinom und das Register für „Designated Orphan Medicinal Products“ der Europäischen Kommission herangezogen [1-3].

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] 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. 2009;ABl. L 18.
- [2] 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.
- [3] Europäische Kommission. Register of designated Orphan Medicinal Products. 2017. Verfügbar unter: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm> [Zugriffsdatum: 03.07.2017].
- [4] Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). *BGBI I S 2324*. 2017:5.
- [5] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Fünftes Buch Sozialgesetzbuch: Gesetzliche Krankenversicherung (SGB V); zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 22.12.2013 I 4382. §35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. 2016.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-112 Avelumab zur Behandlung metastasierten Merkelzell-Karzinom. 2015.

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 Vereinigten Staaten von Amerika (USA; United States of America) 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)-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 höheren 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].

Aufgrund des wenig charakteristischen Erscheinungsbildes des Merkelzellkarzinoms ist die klinische Diagnose dieses Tumors nicht einfach. Heath et al. (2008) haben die sogenannten AEIOU-Kriterien definiert, welche neben den fünf häufigsten klinischen Merkmalen auch für die Risikofaktoren des Merkelzellkarzinoms stehen: Asymptomatisch, schnelle Ausbreitung (Expanding), Immunsuppression, Patienten älter (Older) als 50 Jahre, UV-exponierte Stelle [18]. Nahezu 90% aller Patienten mit einem Merkelzellkarzinom erfüllen mindestens drei der fünf AEIOU-Kriterien [18].

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 sowohl 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].

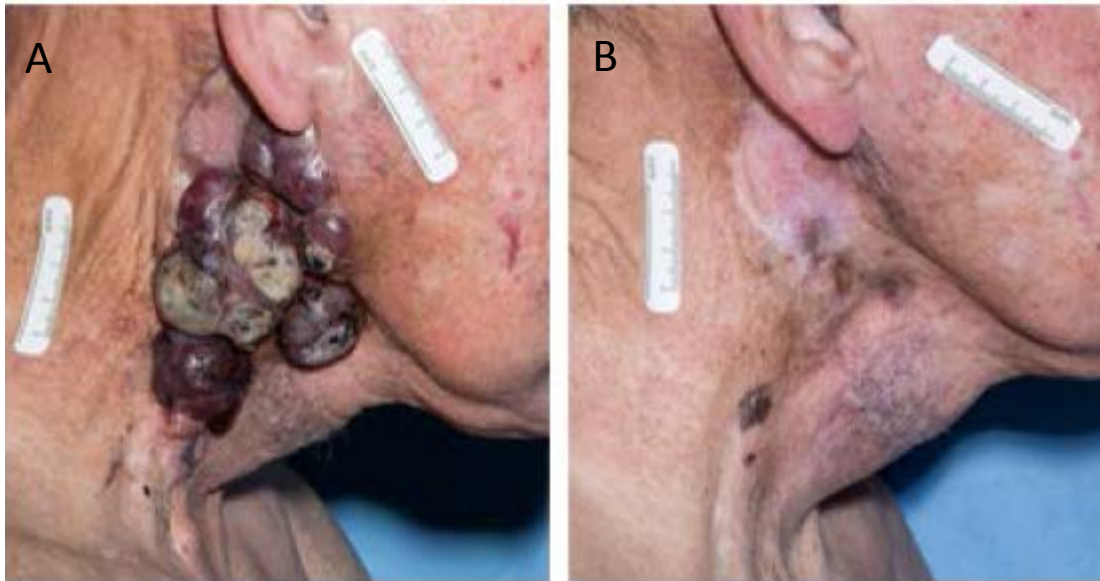


Abbildung 1: Klinisches Erscheinungsbild des Merkelzellkarzinoms

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

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

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].

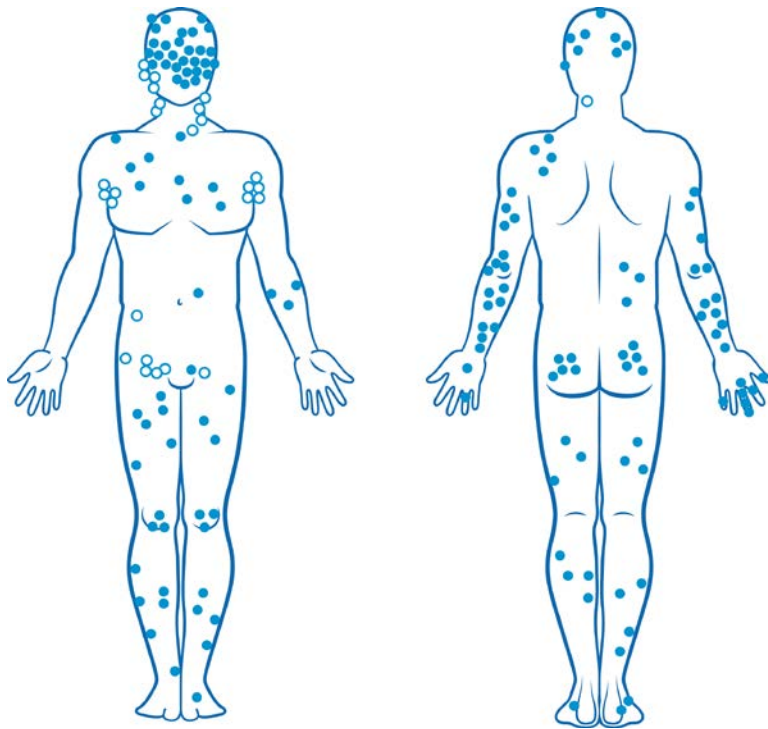


Abbildung 2: Verteilung des Merkelzellkarzinoms (n=195)

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 (siehe Abbildung 3) [52, 54]. 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].

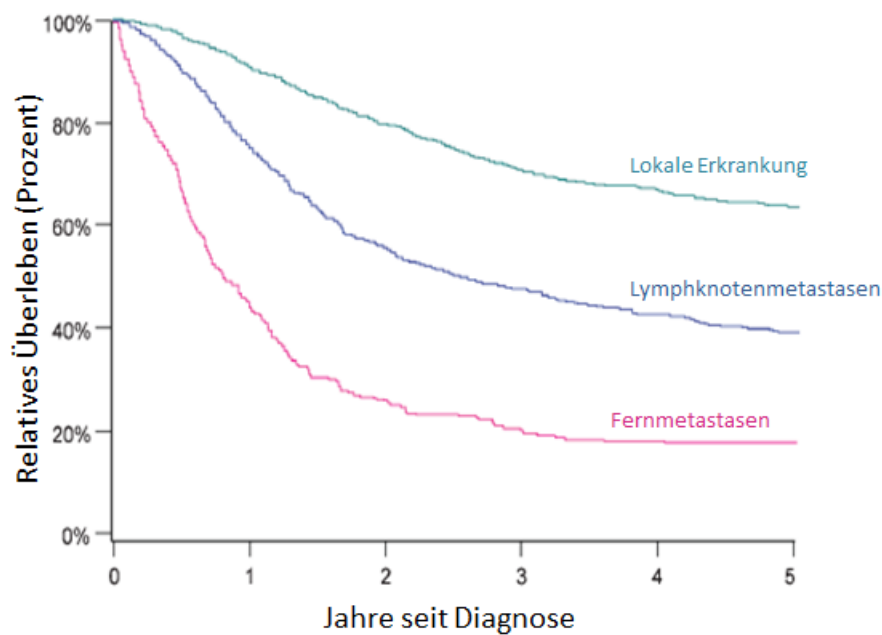


Abbildung 3: Relative Überlebensraten bei Patienten mit Merkelzellkarzinom nach Krankheitsstadium bei Diagnose

Das prozentuale relative Überleben wurde anhand der Daten von 4.700 Patienten mit einem Merkelzellkarzinom des US-amerikanischen National Cancer Database Registers im Vergleich zu einer nach Alter und Geschlecht gematchten Vergleichspopulation aus den Daten des Centers for Disease Control and Prevention berechnet.

Quelle: Modifiziert nach [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 Tumorgröße [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 (programmierter Zelltod-Ligand 1; Programmed Cell Death Ligand 1) 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 kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC; Small-Cell Lung Cancer), 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 relativ wenig charakteristischen klinischen Erscheinungsbildes des Merkelzellkarzinoms wird die Diagnose in der Regel nicht klinisch gestellt. Bei Verdacht auf ein Merkelzellkarzinom erfolgen zudem 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, 13]. In der Regel wird der immunhistologische Nachweis anhand des epithelialen Markers Cytokeratin 20 (CK20) und des endokrinen Markers Neuronenspezifische Enolase (NSE) gestellt. Dabei ist CK20 ein sehr spezifischer Marker für das Merkelzellkarzinom, dessen Nachweis in mehr als 90% der Fälle positiv ausfällt [66]. Der Nachweis auf NSE ist in der Regel positiv, aber weniger spezifisch [67]. Die Ergebnisse der Marker CK20 und NSE werden in Zusammenschau mit den Färbungen der Marker Leukocyte Common Antigen, Vimentin und Thyroidea Transcription Factor 1, welche normalerweise negativ sind, betrachtet [67]. Weitere für die Differentialdiagnose des Merkelzellkarzinoms verwendete

Marker sind Chromogranin A, Huntingtin-Interacting Protein 1, CD56, Synaptophysin, S100 und Melan A [13, 66].

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

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

a: In der Mehrzahl der Fälle.
 Abkürzungen: +: Positives Testergebnis; -: Negatives Testergebnis; CK20: Cytokeratin 20; HIP1: Huntingtin-Interacting Protein 1; LCA: Leukocyte Common Antigen; NSE: Neuronenspezifische Enolase; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; TTF-1: Thyroidea Transcription Factor 1.
 Quelle: Modifiziert nach [13]

Aufgrund der beim Merkelzellkarzinom häufig vorkommenden Lymphknotenmetastasen und ihrer prognostischen Bedeutung sollten die drainierenden Lymphknoten mittels bildgebender Verfahren auf das Vorhandensein von Metastasen untersucht werden [13, 52]. Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt weiterhin die Durchführung einer Wächterlymphknotenbiopsie, um einen negativen klinischen Befund auch feingeweblich zu überprüfen [13]. Bei Anzeichen für Fernmetastasen sollten die im Verdacht stehenden Organe durch bildgebende Verfahren untersucht werden [13].

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 [45, 54]. Im Jahr 2017 wurde das Vier-Stadien-System der AJCC noch einmal überarbeitet. In der überarbeiteten Version wird zwischen einer klinischen und histopathologischen Stadieneinteilung unterschieden (siehe Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3) [68]. 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)[68].

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>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; TNM: Tumor-Node-Metastasis.</p> <p>Quelle: [68]</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
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
a: Die klinische Feststellung von Lymphknotenmetastasen ist durch Inspektion, Abtasten und/oder bildgebende Verfahren möglich. Abkürzungen: sn: Wächterlymphknoten; Tis: In situ Primärtumor; TNM: Tumor-Node-Metastasis. Quelle: [68]			

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Therapie des Merkelzellkarzinoms

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung liegen gegenwärtig keine prospektiven randomisierten Studien zur Behandlung des Merkelzellkarzinoms vor [13, 66]. Die

Empfehlungen in aktuellen Leitlinien wurden daher auf Basis kleinerer nicht randomisierter Studien, Meta-Analysen und Expertenmeinungen gemacht [66].

Die Empfehlungen zur Behandlung des Merkelzellkarzinoms in Deutschland basieren auf der S2k-Leitlinie [13]. 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 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie als Quellen herangezogen [1, 66].

Operation

Primärtumoren ohne Hinweise auf das Vorliegen von Fernmetastasen sollten gemäß den Empfehlungen durch eine vollständige chirurgische Exzision entfernt werden. Sofern ohne funktionelle Einschränkung möglich, sollte der Tumor mit einem Sicherheitsabstand von 1-2 cm operativ entfernt werden, um den sonst aufgrund von Satellitenmetastasen häufig vorkommenden Rezidiven vorzubeugen [1, 13]. Dieser Sicherheitsabstand kann jedoch bei Tumoren in besonderen Lokalisationen, z. B. der Kopf-Hals-Region nicht immer eingehalten werden [49]. Des Weiteren sollte bei klinischer N0-Situation eine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt werden. Ist der Wächterlymphknoten befallen, wird eine komplette Lymphknotendissektion empfohlen [13, 66]. Bei Auftreten eines Lokalrezidivs sollte eine vollständige chirurgische Exzision erfolgen. Die Entfernung des Primärtumors sowie von Lokalrezidiven und Lymphknotenmetastasen wird mit kurativer Intention durchgeführt [13].

Bei Vorliegen von Fernmetastasen kann, je nach Ausgangssituation, eine Entfernung einzelner Metastasen in Betracht gezogen werden [1]. Grundsätzlich ist eine chirurgische Intervention im Rahmen einer multimodalen Therapie in Kombination mit einer Strahlentherapie und/oder einer systemischen Therapie zu diskutieren [13].

Strahlentherapie

Retrospektive Beobachtungsstudien zeigen, dass das Auftreten von Rezidiven nach chirurgischer Entfernung des Primärtumors durch eine adjuvante Strahlentherapie gesenkt und das Überleben verlängert werden kann [69-72]. Daher wird empfohlen, bei Primärtumoren und Lokalrezidiven eine adjuvante Strahlentherapie der Tumorregion und der regionären Lymphabflussregion durchzuführen [1, 13]. Bei Tumoren, die nicht vollständig entfernt werden können, kann eine Strahlentherapie als alternative Behandlung vorgenommen werden [13].

Bei Vorhandensein von Fernmetastasen kann die Strahlentherapie im Rahmen einer multimodalen Therapie neben einer Operation und/oder einer systemischen Therapie, abhängig von der individuellen Ausgangssituation, angewendet werden. In diesem Stadium wird die Strahlentherapie meistens mit palliativer Intention durchgeführt [13].

Systemische Chemotherapie

Das Merkelzellkarzinom spricht zwar anfänglich, genauso wie andere neuroendokrine Tumoren, gut auf eine Chemotherapie an, das Ansprechen ist jedoch mit wenigen Wochen bis Monaten nur von kurzer Dauer [73-76]. Es gibt keine Evidenz für eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens durch eine Chemotherapie [13]. Gegenwärtig gibt es für das metastasierte Merkelzellkarzinom in Deutschland keine zugelassenen Arzneimittel und auch keine in der Praxis verwendete Standardtherapie [13]. Zur palliativen Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms werden in der Versorgungspraxis aufgrund der histopathologischen und zellphysiologischen Ähnlichkeiten häufig in der Behandlung des SCLC eingesetzte Therapieregime gewählt [13, 73]. In Frage kommende Kombinationstherapien sind Cisplatin plus Etoposid, Carboplatin plus Etoposid oder Cyclophosphamid plus Doxorubicin plus Vincristin sowie Monotherapien mit Topotecan, Etoposid, Bleomycin oder Anthrazyklinen [1, 13, 66]. Diese Therapien gehen jedoch zum Teil mit bedeutsamen Nebenwirkungen einher (siehe unten) [1, 13].

Aufgrund der Daten einer einarmigen Phase-II Studie empfiehlt die aktuelle amerikanische NCCN-Leitlinie außerdem die Behandlung des Merkelzellkarzinoms mit dem PD-1 (programmierter Zelltod 1; Programmed Cell Death 1) Inhibitor Pembrolizumab [66, 76]. Allerdings ist Pembrolizumab weder in den USA noch in Europa für die Behandlung des Merkelzellkarzinoms zugelassen [77, 78]. Da Pembrolizumab in Deutschland erst seit August 2015 zur Verfügung steht, ist dessen Anwendung in der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinom derzeit nicht quantifizierbar.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Avelumab

Das Merkelzellkarzinom ist ein äußerst aggressiver 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 weder in Europa noch in den USA Arzneimittel, die speziell für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassen waren [1, 66]. Dies spiegelt sich klinisch in geringen Überlebensraten für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom wider. Die deutsche, europäische und amerikanische Leitlinie empfehlen daher nach Möglichkeit die Teilnahme an klinischen Studien [1, 13, 66].

Retrospektive Daten zeigen, dass die alters- und geschlechtsadjustierte Ein-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom bei 41% und die Fünf-Jahres Überlebensrate bei lediglich 18% liegen (siehe Abschnitt 3.2.1) [52]. Im Versorgungsalltag werden diese Patienten häufig mit Arzneimitteln behandelt, die für die Behandlung des SCLC eingesetzt werden [13]. Trotz hoher Objektiver Ansprechraten auf eine Chemotherapie, ist das Ansprechen Tumoransprechen mit wenigen Wochen bis Monaten (Median 2-7 Monate) nur von kurzer Dauer [73-76]. Ein Überlebensvorteil für Patienten unter einer Chemotherapie konnte bisher nicht gezeigt werden [50, 69, 79]. In einer Fallserie sowie einer Beobachtungsstudie mit Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom wurde

das mediane Gesamtüberleben ab Beginn einer Erstlinien-Chemotherapie mit nur neun bis zehn Monaten berichtet [75, 80]. Hinzu kommt, dass eine Chemotherapie mit beeinträchtigenden Nebenwirkungen verbunden sein kann [1, 13]. Häufige Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente umfassen unter anderem Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Fieber und Haarausfall, aber auch Einschränkungen der Knochenmarksfunktionen, periphere Polyneuropathien und Herzrhythmusstörungen [81-84]. Die mit einer Chemotherapie verbundenen Nebenwirkungen sind vor allem für ältere Menschen ausgeprägter, und können die Lebensqualität beeinträchtigen [1, 13, 73]. Bei Patienten über 65 Jahren, also der Mehrzahl der Patienten mit einem Merkelzellkarzinom, fallen diese Nebenwirkungen noch stärker ins Gewicht, was unter anderem auf einen höheren Anteil an Patienten mit einem schlechten gesundheitlichen Allgemeinzustand zurückzuführen ist [80, 85].

Insgesamt erscheint der klinische Therapienutzen einer Chemotherapie, die mit starken Nebenwirkungen assoziiert sein kann, für Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom sehr gering. Die Nutzen/Risiko Relation einer Chemotherapie erscheint in Anbetracht der Tatsache, dass das Merkelzellkarzinom in erster Linie eine Erkrankung älterer Menschen mit individuell häufiger bereits beeinträchtigtem Allgemeinzustand, noch ungünstiger, insbesondere da klare Hinweise für einen Überlebensvorteil fehlen [20, 85].

Für die Population im Anwendungsgebiet A von Avelumab existiert folglich ein sehr hoher therapeutischer Bedarf. Mit Avelumab bietet sich Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting nun erstmals eine effektive zugelassene Therapieoption mit hohen und langanhaltenden Ansprechraten und gut tolerierbaren Nebenwirkungen.

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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

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 [86, 87]. Die EMA wies dementsprechend Avelumab im Jahr 2015 als Arzneimittel für seltene Leiden in der Indikation Merkelzellkarzinom aus [88, 89]. Der Anteil des Merkelzellkarzinoms an allen bösartigen Hautneoplasien beträgt weniger als 1% [86].

Für Deutschland gibt es keine öffentlich verfügbaren Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Merkelzellkarzinoms. Deshalb wurden Inzidenz und Prävalenz für das vorliegende Modul 3A 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 [90, 91]. Der Datensatz umfasst die rohe Zahl an Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom in Deutschland sowie die Sterberaten in den Jahren 2009 bis 2013.

Während Neuerkrankungen und Todesfälle 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 [75]. Die Datenbasis dieses Teils der retrospektiven Studie zur Untersuchung der Behandlungsergebnisse bei Patienten mit einem metastasierten 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.

Die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz in der Zielpopulation erfolgt jeweils in drei Schritten (siehe Abbildung 4). Um im ersten Schritt die Anzahl der Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom im Jahr 2017 zu prognostizieren, wird zunächst die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen der Jahre 2009 bis 2013 mittels einer linearen Regression bis zum Jahr 2017 extrapoliert. In einem zweiten Schritt wird der Anteil der Merkelzellkarzinom-Patienten mit einer metastasierten Erkrankung als Spanne geschätzt. Die Untergrenze dieser Spanne wird auf Basis der Beobachtungsstudie Obs001 gebildet, in der 24,9% aller Merkelzellkarzinom-Patienten Fernmetastasen aufwiesen. Als Obergrenze wird, basierend auf den Angaben eines ergänzenden Literaturreviews, eine Metastasierungsrate von 34,0% angenommen [63]. Diese Anteile (Unter- und Obergrenze) werden auf die prognostizierten Neuerkrankungen im Jahr 2017 übertragen. Für die Herleitung der Inzidenz in der Zielpopulation (Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting) wird im dritten Schritt der Anteil der Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom, die in der Beobachtungsstudie Obs001 nicht mit einer Chemotherapie für eine metastasierte Erkrankung behandelt waren, herangezogen und auf die Anzahl der für das Jahr 2017 prognostizierten Patienten mit metastasierter Erkrankung übertragen. Die Vorgehensweise des dritten Schrittes könnte zu einer leichten Überschätzung des Anteils der nicht vorbehandelten Patienten führen, da Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben, stattdessen seit kurzem in der Versorgungsrealität mit Pembrolizumab oder Nivolumab behandelt werden können. Da diese Wirkstoffe in Deutschland erst seit kurzer Zeit eingesetzt werden, ist deren Anwendung in der Therapie des metastasierten

Merkelzellkarzinoms jedoch derzeit nicht quantifizierbar und wird folglich bei der Herleitung der Zielpopulation nicht berücksichtigt.

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

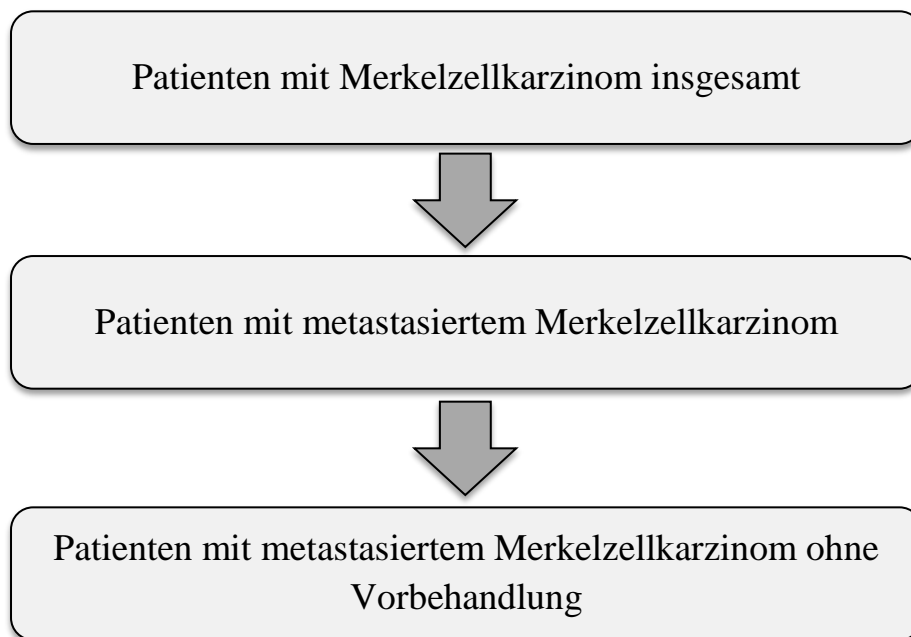


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation

Inzidenz

Merkelzellkarzinom insgesamt

Gemäß den Daten des RKI erkrankten im Jahr 2013 in Deutschland 576 Personen an einem Merkelzellkarzinom. Dies entspricht bei einer Bevölkerungszahl von 80,8 Millionen einer rohen Inzidenz von 0,71 Fällen pro 100.000 Einwohner [90, 92]. Eine Altersstandardisierung ergibt eine Inzidenz von 0,36 Fällen pro 100.000 Einwohner. Für den Zeitraum von 2009 bis 2013 verzeichnete das RKI insgesamt 2.672 inzidente Fälle [90]. Eine Schätzung der Inzidenz für das Jahr 2017 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 [15]. 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 [16]. 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].

Die Daten des RKI für die Jahre 2009 bis 2013 bestätigen die Tendenz eines Anstiegs der Inzidenz des Merkelzellkarzinoms auch für Deutschland. Wurde 2009 noch bei 458 Personen ein Merkelzellkarzinom diagnostiziert, waren es im Jahr 2013 schon 576 Personen. Dies entspricht einem Anstieg der rohen Jahresinzidenz von 0,56 im Jahr 2009 auf 0,71 Fälle pro 100.000 Einwohner im Jahr 2013, gemessen am Bevölkerungsstand des jeweiligen Jahres gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes [90, 93]. 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 2009 bis 2013 insgesamt 1.444 Frauen und 1.228 Männer am Merkelzellkarzinom. Die altersstandardisierte Inzidenz für Frauen liegt mit 0,31 Fällen pro 100.000 Einwohner etwas niedriger als für Männer mit 0,39 Fällen pro 100.000 Einwohner [90].

Bei Betrachtung der Entwicklung der Neuerkrankungen kann auch für Deutschland von einem linearen Anstieg ausgegangen werden. Im vorliegenden Modul 3A wird die Zahl der Neuerkrankungen für die Jahre 2014 bis 2017 daher mittels eines linearen Regressionsmodells geschätzt. Eine nach Geschlecht getrennte Berechnung der Neuerkrankung würde zu weniger präzisen Regressionsmodellen führen und wurde, auch im Hinblick auf die geringen Unterschiede bei den Neuerkrankungen zwischen den Geschlechtern, nicht weiter verfolgt. Die Regressionsgleichung wurde, basierend auf den Daten des RKI, für die Anzahl der inzidenten Fälle in den Jahren 2009 bis 2013, wie folgt erstellt:

$$y = 455,8 + 26,2 * x; (R^2 = 0,82)$$

Dabei steht y für die Zahl der Neuerkrankungen und x für die Anzahl der Jahre ab dem Jahr 2009 (siehe Abbildung 5).

Unter Annahme eines linearen Anstiegs von jährlich 26 zusätzlichen Neuerkrankungsfällen sind für das Jahr 2017 insgesamt 692 Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom zu erwarten (siehe Tabelle 3-4).

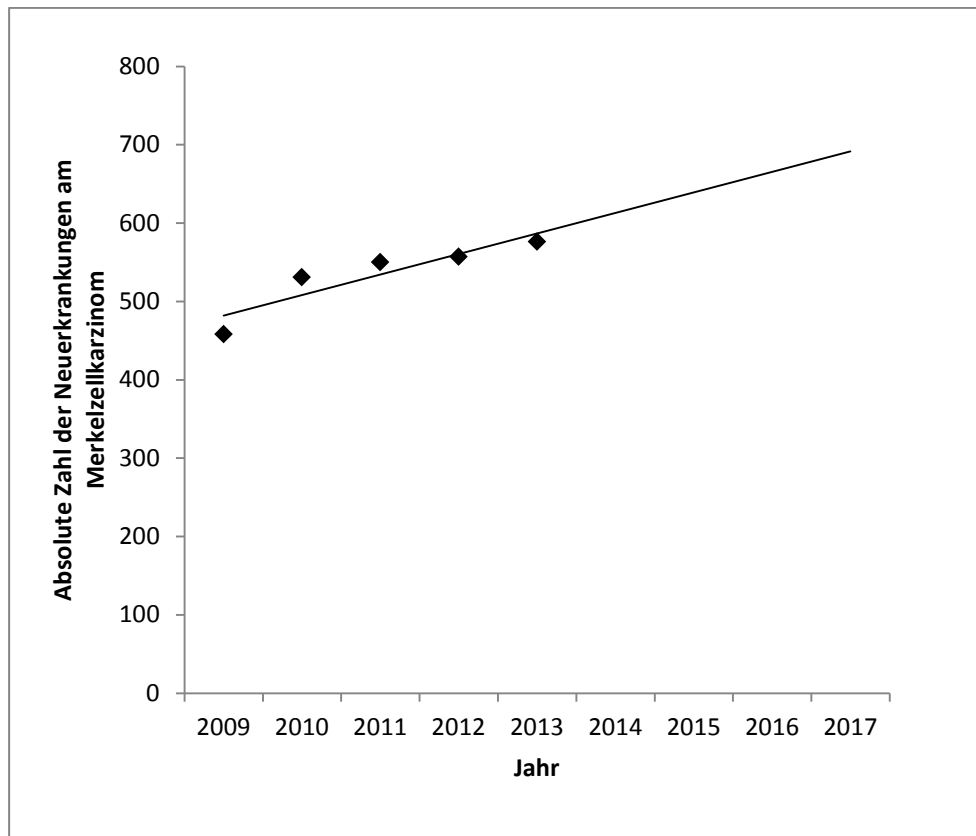


Abbildung 5: Absolute Zahl der Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom in Deutschland in den Jahren 2009 bis 2013

Modifiziert nach [90]

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Merkelzellkarzinoms liegt zwischen 69 und 78 Jahren [18, 20, 25, 44]. Die Inzidenz des Merkelzellkarzinoms nimmt ab einem Alter von 50-65 Jahren allmählich zu und steigt ab 65 Jahren überproportional an [20, 25]. Diesen Verlauf spiegeln auch die Daten für Deutschland aus dem RKI-Register wider. Dort besteht ebenfalls für die Altersgruppe der über 84-Jährigen im Vergleich zu den anderen Altersgruppen das höchste Erkrankungsrisiko (siehe Abbildung 6) [90].

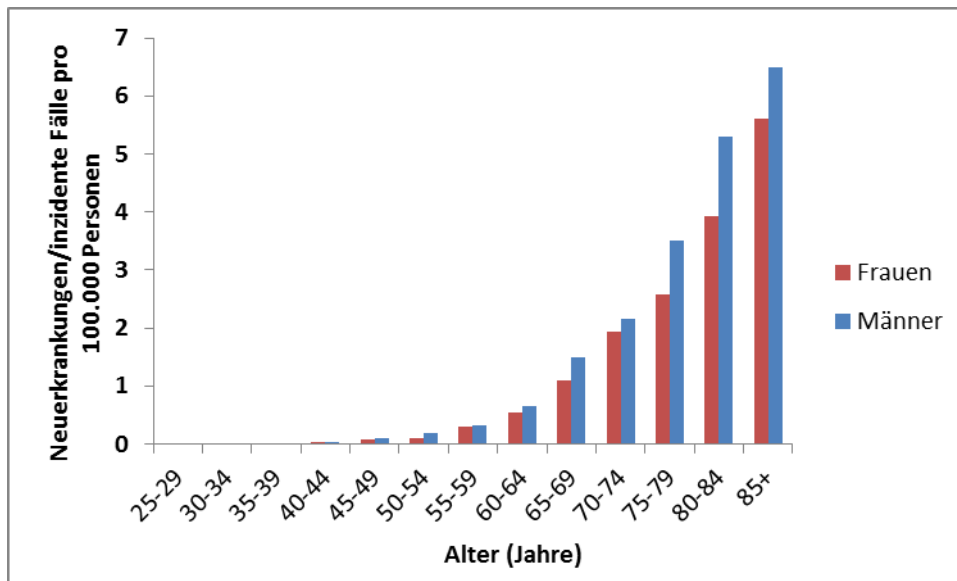


Abbildung 6: Altersstandardisierte Inzidenz des Merkelzellkarzinoms nach Altersgruppen und Geschlecht

Modifiziert nach [90]

Metastasiertes Merkelzellkarzinom

Bei der Herleitung der Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom wird eine Spanne mit unterschiedlichen Annahmen zur Metastasierungsrate gebildet. Als Untergrenze werden die Ergebnisse der Beobachtungsstudie Obs001 herangezogen. In dem Datensatz, der als Basis für die Studie diente, hatten 242 von 971 Merkelzellkarzinom-Patienten Fernmetastasen, was einem Anteil von 24,9% entspricht [75]. In Literaturreviews wird berichtet, dass bei 31%–34% der Patienten mit Merkelzellkarzinom im Krankheitsverlauf eine Fernmetastasierung beobachtet wurde [62, 63]. Aus diesem Grund wird als Obergrenze eine Metastasierungsrate von 34,0% angenommen.

Unter der Annahme eines konstant bleibenden Anteils von 24,9%-34,0% Patienten mit Fernmetastasen und einer Schätzung von 692 Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom im Jahr 2017, sind somit 172-235 neu hinzukommende Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom zu erwarten (siehe Tabelle 3-4).

Metastasiertes Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung (Zielpopulation im Anwendungsgebiet A)

Zur Berechnung der Neuerkrankungen in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet A von Avelumab, d. h. Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung, wird ebenfalls die retrospektive Beobachtungsstudie Obs001 herangezogen. In dem dieser Studie zugrundeliegenden Datensatz hatten 71 der 242 Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom keine vorherige Chemotherapie erhalten. Dies entspricht einem Anteil von 29,3% [75].

Unter der Annahme, dass in Deutschland 29,3% der Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom keine Chemotherapie erhalten haben, ergeben sich bei der geschätzten Gesamtzahl von 172–235 neuerkrankten Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom im Jahr 2017 insgesamt 51–69 neu diagnostizierte Patienten, die keine Vorbehandlung erhalten haben und somit der Zielpopulation im Anwendungsgebiet A von Avelumab entsprechen (siehe Tabelle 3-4).

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

Jahr	Merkelzellkarzinom	Metastasiertes Merkelzellkarzinom (24,9-34,0%) ^d	Metastasiertes Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung (Zielpopulation im Anwendungsgebiet A) (29,3%) ^e
<i>Jahresinzidenz</i>			
2012	557 ^b	139-189	41-56
2013	576 ^b	144-196	42-57
2014	613 ^c	153-208	45-61
2015	639 ^c	159-217	47-64
2016	665 ^c	166-226	49-66
2017	692 ^c	172-235	51-69
<i>Fünf-Jahres-Inzidenz^f</i>			
2016	3.051 ^c	760-1.037	223-304
2017	3.185 ^c	794-1.083	233-318
<p>a: Die dargestellten Zahlen wurden gerundet. Die Berechnung erfolgte jedoch mit den nicht gerundeten Zahlen. Aufgrund der Rundungen kann es daher in Einzelfällen zu Abweichungen kommen.</p> <p>b: Krebsregisterdaten des RKI</p> <p>c: Die Anzahl der Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom für die Jahre 2014 bis 2017 wurde mittels einer linearen Regression extrapoliert. Die Regressionsgleichung basiert auf den Neuerkrankung der Jahre 2009 bis 2013 nach Angaben des RKI.</p> <p>d: Anteil bezogen auf die Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom.</p> <p>e: Anteil bezogen auf die Neuerkrankungen am metastasierten Merkelzellkarzinom.</p> <p>f: Summe der Inzidenzen der letzten fünf Jahre.</p> <p>Abkürzungen: RKI: Robert Koch-Institut.</p> <p>Quellen: [63, 75, 90]</p>			

Prävalenz

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet A für das Jahr 2017 wird aus den anhand der RKI-Daten prognostizierten Neuerkrankungen und Sterbefälle für die Jahre 2013 bis 2017 (siehe Abschnitt zur Inzidenz) berechnet. Die Patientenanzahl wird als Spanne dargestellt. Dabei stellt die Untergrenze dieser Spanne die Fünf-Jahres-Prävalenz im Jahr 2017 und die Obergrenze die Fünf-Jahres-Prävalenz aus dem Jahr 2016 plus der Inzidenz im Jahr 2017 dar (siehe Tabelle 3-5).

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

	Untergrenze	Obergrenze
Merkelzellkarzinom insgesamt	<p>Fünf-Jahres-Prävalenz 2017 =</p> <p>Fünf-Jahres-Inzidenz 2017^a</p> <p>-</p> <p>Verstorbene Patienten 2013–2017</p> <p><i>Fünf-Jahres-Sterberate 41,2%^b</i></p>	<p>Fünf-Jahres-Prävalenz 2016 + Inzidenz 2017 =</p> <p>Fünf-Jahres-Inzidenz 2016^a</p> <p>-</p> <p>Verstorbene Patienten 2012 - 2016</p> <p><i>Fünf-Jahres-Sterberate 41,2%^b</i></p> <p>+</p> <p>Inzidenz 2017</p>
Metastasiertes Merkelzellkarzinom	<p>Fünf-Jahres-Prävalenz 2017 =</p> <p>Fünf-Jahres-Inzidenz 2017^a</p> <p>(24,9% metastasiert)^c</p> <p>-</p> <p>Verstorbene Patienten 2013–2017</p> <p><i>Ein-Jahres-Überleben: 41,8%^e</i></p> <p><i>Zwei-Jahres-Überleben: 23,4%^e</i></p> <p><i>Drei-Jahres-Überleben: 17,0%^e</i></p> <p><i>Vier-Jahres-Überleben: 14,4%^e</i></p> <p><i>Fünf-Jahres-Überleben: 13,5%^e</i></p>	<p>Fünf-Jahres-Prävalenz 2016 + Inzidenz 2017 =</p> <p>Fünf-Jahres-Inzidenz 2016^a</p> <p>(34,0% metastasiert)^d</p> <p>-</p> <p>Verstorbene Patienten 2012–2016</p> <p><i>Ein-Jahres-Überleben: 41,8%^e</i></p> <p><i>Zwei-Jahres-Überleben: 23,4%^e</i></p> <p><i>Drei-Jahres-Überleben: 17,0%^e</i></p> <p><i>Vier-Jahres-Überleben: 14,4%^e</i></p> <p><i>Fünf-Jahres-Überleben: 13,5%^e</i></p> <p>+</p> <p>Inzidenz 2017</p> <p>(34,0% metastasiert)^d</p>

a: Summe der Inzidenzen der letzten fünf Jahre. Die Anzahl der Neuerkrankungen am Merkelzellkarzinom für die Jahre 2014 bis 2017 wurde mittels einer linearen Regression extrapoliert. Die Regressionsgleichung basiert auf den Neuerkrankung der Jahre 2009 bis 2013 nach Angaben des RKI (siehe Abschnitt Inzidenz) [90].

b: Fünf-Jahres-Sterberate (2009-2013) aus dem RKI-Datensatz [90]

c: Anteil der Patienten mit einer metastasierten Erkrankung in der Studie Obs001 [75]

d: Höchster Anteil an Patienten mit einer metastasierten Erkrankung aus der Literatur [62, 63]

e: 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 2013 bei 1.571. Die Fünf-Jahres-Prävalenz wird in diesem Zusammenhang definiert als „die Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt (hier: 31. Dezember 2013) lebenden Personen, die innerhalb der fünf Jahre zuvor (hier: 2009 bis 2013) neu am Merkelzellkarzinom erkrankt sind“ [90, 94]. Von 2.672 Neuerkrankten in diesem Zeitraum waren 1.101 Patienten bis zum Ende des Jahres 2013 verstorben. Somit lag die für das Merkelzellkarzinom spezifische Fünf-Jahres-Sterberate im Zeitraum 2009 bis 2013 bei 41,2%.

Die Untergrenze bei der Schätzung der Fünf-Jahres-Prävalenz für das Merkelzellkarzinom (alle Erkrankungsstadien) in Deutschland im Jahr 2017 basiert daher auf der Sterberate von

41,2% und den mittels einer linearen Regression extrapolierten Neuerkrankungen in den Jahren 2013 bis 2017 (Fünf-Jahres-Inzidenz 2017; siehe Tabelle 3-4). In diesem Zeitraum erkrankten demnach insgesamt 3.185 Personen an einem Merkelzellkarzinom. Überträgt man die spezifische Sterberate auf die Zahl der Neuerkrankungen, ergibt sich für das Jahr 2017 eine Fünf-Jahres-Prävalenz von 1.873. Als mögliche Obergrenze ergibt sich aus der Fünf-Jahres-Prävalenz im Jahr 2016 plus die Inzidenz im Jahr 2017 eine Patientenzahl von 2.484.

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 2017 (Metastasierungsrate von 24,9%) als Untergrenze und der Fünf-Jahres-Prävalenz im Jahr 2016 plus der Inzidenz im Jahr 2017 (Metastasierungsrate von 34,0%) als Obergrenze (siehe Tabelle 3-5). Die Schätzung der Fünf-Jahres-Prävalenz für das metastasierte Merkelzellkarzinom in Deutschland im Jahr 2016 bzw. 2017 basiert auf den mittels der linearen Regression extrapolierten Neuerkrankungen für die Jahre 2012 bis 2016 (Fünf-Jahres-Inzidenz 2016) bzw. 2013 bis 2017 (Fünf-Jahres-Inzidenz 2017) (siehe Tabelle 3-4).

Bei der Schätzung der Fünf-Jahres-Prävalenz von 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 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.

Auf Basis der Fünf-Jahres-Prävalenzdaten beträgt die Anzahl der Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom im Jahr 2017 in Deutschland 179-470 Patienten (siehe Tabelle 3-6). Die Schätzung geht davon aus, dass der Anteil der Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom an der Gesamtheit der Merkelzellkarzinom-Patienten konstant geblieben ist.

Metastasiertes Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung (Zielpopulation im Anwendungsgebiet A)

Die Anzahl der Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung (Zielpopulation im Anwendungsgebiet A) ergibt sich aus der geschätzten Fünf-Jahres-

Prävalenz für das metastasierte Merkelzellkarzinom im Jahr 2017 und der Fünf-Jahres-Prävalenz im Jahr 2016 plus der Inzidenz im Jahr 2017 (siehe vorheriger Abschnitt) sowie der Annahme, dass ein Anteil von 29,3% Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom keine vorherige Chemotherapie erhalten hat [75]. Die geschätzte Anzahl für die Zielpopulation im Anwendungsgebiet A von Avelumab beläuft sich auf 53-138 Patienten (siehe. Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Patientenzahlen in der Zielpopulation Anwendungsgebiet A im Jahr 2017^a

(Teil-)Population	Anzahl Patienten
Metastasiertes Merkelzellkarzinom	179-470
Metastasiertes Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung (Zielpopulation im Anwendungsgebiet A)	53-138
a: Die dargestellten Zahlen wurden gerundet. Die Berechnung erfolgte jedoch mit nicht gerundeten Zahlen.	

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 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 Anteils der über 60-Jährigen von ca. 27% im Jahr 2013 auf nahezu 30% im Jahr 2020 zu erwarten [95].

Auf die gleiche Art und Weise wie bei der Herleitung der inzidenten Fälle für das Jahr 2017 wurde mittels der linearen Regression die Inzidenz bis zum Jahr 2022 extrapoliert und darauf basierend die Prävalenz für die entsprechenden Jahre berechnet. Dabei gilt zu bedenken, dass es aufgrund des medizinischen Fortschritts in Zukunft voraussichtlich bessere Behandlungsmöglichkeiten für das Merkelzellkarzinom geben wird und somit Erkrankungsverlauf und Prognose für Merkelzellkarzinom-Patienten verbessert werden können. Der therapeutische Einsatz neuer Therapieoptionen wie Avelumab könnte zu einer Verbesserung des Überlebens und somit auch zu einem Anstieg der Fünf-Jahres-Prävalenzen führen. Auch könnte sich der Anteil der Patienten mit einer metastasierten Erkrankung an der Gesamtpopulation der Merkelzellkarzinom-Patienten aufgrund eines verlängerten Überlebens erhöhen. Diese Faktoren sind jedoch nicht zu beziffern und werden bei der Berechnung der Patientenzahlen für die kommenden fünf Jahre nicht mit berücksichtigt. 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 des

metastasierten Merkelzellkarzinoms am Merkelzellkarzinom 24,9-34,0% beträgt. Bei der Vorausberechnung der Patientenzahlen bis zum Jahr 2022 wird angenommen, dass die neuen Behandlungsmöglichkeiten die Therapie bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom grundlegend verbessern werden. Eine Chemotherapie wird nicht länger die favorisierte Therapieoption darstellen. Um diese Einschätzung zu berücksichtigen wird eine Spanne gebildet. Die Obergrenze bildet die Fünf-Jahres-Prävalenz des Vorjahres plus die Inzidenz des jeweiligen Jahres für das metastasierte Merkelzellkarzinom unter der Annahme, dass 70% der Patienten, die ab dem Jahr 2018 am metastasierten Merkelzellkarzinom erkranken, nicht mehr mit einer Chemotherapie behandelt werden und somit zur Zielpopulation im Anwendungsgebiet A der nicht vorbehandelten Patienten gehören. Die Untergrenze bildet die Fünf-Jahres-Prävalenz des jeweiligen Jahres für das metastasierte Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung unter der Annahme einer unveränderten Versorgungslage, d. h. dass der Anteil von Patienten mit metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung konstant bei 29,3% bleibt.

Demnach kann sich für den Zeitraum von 2017 bis 2022 ein geschätzter Anstieg in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet A von Avelumab von 53-138 Patienten im Jahr 2017 auf 63-458 Patienten im Jahr 2022 ergeben.

Tabelle 3-7: Entwicklung der geschätzten Anzahl der Patienten innerhalb der Zielpopulation im Anwendungsgebiet A^a

2017	2018	2019	2020	2021	2022
53-138	55-243 ^b	57-324 ^b	59-376 ^b	61-419 ^b	63-458 ^b
<p>a: Die dargestellten Zahlen wurden gerundet. Die Berechnung erfolgte jedoch mit den nicht gerundeten Zahlen. b: Ab dem Jahr 2018 gilt für die Obergrenze die Annahme, dass 70% aller neu am metastasierten Merkelzellkarzinom erkrankten Patienten keine Chemotherapie mehr erhalten. Somit werden ab dem Jahr 2018 70% der neu erkrankten Patienten zur Zielpopulation im Anwendungsgebiet A gerechnet.</p>					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich

dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation Anwendungsgebiet 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	53-138	46-121
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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 A, d. h. Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung, hergeleitet. Daraus hervorgehend liegt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet A bei 53-138 Patienten.

Um die für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) relevante Zielpopulation zu bestimmen, wurden von den 53-138 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 vorläufige Zahl von 71,41 Millionen Versicherten im Jahr 2016 (Stand: März 2017) an [96]. Angerechnet auf eine Gesamtbevölkerung in Deutschland von 81,48 Millionen im Jahr 2016 resultiert daraus ein Anteil von 87,64% GKV-Versicherten [95]. Dieser Anteil an GKV-Versicherten wird auch in der Zielpopulation angenommen.

Somit ergeben sich für das Jahr 2017 insgesamt 46-121 GKV-Patienten in der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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 ohne Vorbehandlung	Nicht quantifizierbar	46-121

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 im Anwendungsgebiets A (Patienten ohne Vorbehandlung) wurde in Modul 4A 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. 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.

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 [13] sowie die europäische EDF-EADO-EORTC Leitlinie [1] und die amerikanische NCCN-Leitlinie [66]. Darüber hinaus wurde am 30. Januar 2017 eine orientierende, nicht-systematische Recherche nach Fachpublikationen durchgeführt. Auf Basis dieser Recherche wurden bis einschließlich Juli 2017 per Handsuche orientierende Recherchen durchgeführt, um die Aktualität der Recherche und der Quellen sicherzustellen. Im Juli 2017 erfolgte zudem eine Aktualisierung aller Internetquellen. Zur Darstellung der Inzidenz und Prävalenz in Deutschland wurden die beim RKI angefragten Daten zum Merkelzellkarzinom in Deutschland [90], Daten aus dem US-amerikanischen National Cancer Database Register [52, 54] sowie die Ergebnisse der retrospektiven Beobachtungsstudie Obs001 verwendet [75]. 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. Epub 2015/08/11.
- [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. Epub 2005/05/25.
- [3] Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1972;105(1):107-10. Epub 1972/01/01.
- [4] Tang CK, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin: an ultrastructural study. *Cancer*. 1978;42(5):2311-21. Epub 1978/11/01.
- [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. Epub 2003/01/29.
- [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. Epub 1985/04/01.
- [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. Epub 1992/02/01.

- [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. Epub 2004/04/21.
- [9] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2017 Kapitel II: Neubildungen (C00-D48) - Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut (C43-C44). 2016. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/block-c43-c44.htm>. [Zugriffsdatum: 26.07.2017].
- [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. Epub 2004/12/22.
- [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. Epub 2015/07/29.
- [13] Becker JC, Assaf C, Vordermark D, Reske SN, Hense J, Dettenborn T, et al. S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2012. 2012.
- [14] 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. Epub 2010/01/22.
- [15] 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. Epub 2013/07/24.
- [16] 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. Epub 2016/10/21.
- [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. Epub 2009/07/30.
- [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. Epub 2008/02/19.
- [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. Epub 2014/03/04.
- [20] Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(5):832-41. Epub 2003/10/25.
- [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. Epub 2010/04/08.
- [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. Epub 2008/01/01.
- [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. Epub 2010/12/15.

- [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. Epub 2010/11/18.
- [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. Epub 2010/04/29.
- [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. Epub 2009/09/17.
- [27] Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(2):153-8. Epub 1999/03/06.
- [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. Epub 2015/12/03.
- [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. Epub 2015/12/15.
- [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. Epub 2008/07/18.
- [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. Epub 2009/06/06.
- [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. Epub 2009/06/19.
- [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. Epub 2008/01/19.
- [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. Epub 2010/09/25.
- [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. Epub 2006/03/28.
- [37] Ullrich SE. Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. *Mutat Res*. 2005;571(1-2):185-205. Epub 2005/03/08.
- [38] Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet*. 2002;359(9305):497-8. Epub 2002/02/21.
- [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. Epub 2008/12/31.
- [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. Epub 2009/10/08.

- [41] Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation*. 1999;68(11):1717-21. Epub 1999/12/28.
- [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. Epub 2011/07/19.
- [43] Lanoy E, Engels EA. Skin cancers associated with autoimmune conditions among elderly adults. *Br J Cancer*. 2010;103(1):112-4. Epub 2010/06/17.
- [44] Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer*. 2008;113(9):2549-58. Epub 2008/09/18.
- [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. Epub 2010/01/26.
- [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. Epub 2013/02/05.
- [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. Epub 2016/09/07.
- [48] Swann MH, Yoon J. Merkel cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2007;34(1):51-6. Epub 2007/02/03.
- [49] Poulsen M. Merkel cell carcinoma of skin: diagnosis and management strategies. *Drugs Aging*. 2005;22(3):219-29. Epub 2005/04/09.
- [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. Epub 2005/04/01.
- [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. Epub 2014/10/04.
- [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. Epub 2010/07/22.
- [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. Epub 2012/04/24.
- [54] American Joint Committee on Cancer. Merkel cell carcinoma, Chapter 30. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2009.
- [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. Epub 2014/12/05.
- [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. Epub 2009/05/15.
- [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. Epub 2011/05/13.

- [58] Sihto H, Joensuu H. Tumor-infiltrating lymphocytes and outcome in Merkel cell carcinoma, a virus-associated cancer. *Oncoimmunology*. 2012;1(8):1420-1. Epub 2012/12/18.
- [59] Lipson EJ, Vincent JG, Loyo M, Kagohara LT, Lubber 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. Epub 2014/01/15.
- [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. Epub 2010/02/10.
- [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. Epub 2015/02/16.
- [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. Epub 2001/04/21.
- [63] Pitale M, Sessions RB, Husain S. An analysis of prognostic factors in cutaneous neuroendocrine carcinoma. *Laryngoscope*. 1992;102(3):244-9. Epub 1992/03/01.
- [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. Epub 2006/06/21.
- [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. Epub 2015/09/01.
- [66] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma - Version I.2017 - October 3 2016.
- [67] Becker JC, Kauczok CS, Ugurel S, Eib S, Brocker EB, Houben R. Merkel cell carcinoma: molecular pathogenesis, clinical features and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(9):709-19. Epub 2008/11/13.
- [68] Bichakjian CK, Nghiem P, Johnson TM, Wright CL, Sober AJ. Merkel Cell Carcinoma. *AJCC Cancer Staging Manual* 2017.
- [69] 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). Epub 2016/06/02.
- [70] Clark JR, Veness MJ, Gilbert R, O'Brien CJ, Gullane PJ. Merkel cell carcinoma of the head and neck: is adjuvant radiotherapy necessary? *Head Neck*. 2007;29(3):249-57. Epub 2006/12/14.
- [71] Ghadjar P, Kaanders JH, Poortmans P, Zaucha R, Krengli M, Lagrange JL, et al. The essential role of radiotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma: a study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):e583-91. Epub 2011/07/22.
- [72] Veness MJ, Perera L, McCourt J, Shannon J, Hughes TM, Morgan GJ, et al. Merkel cell carcinoma: improved outcome with adjuvant radiotherapy. *ANZ J Surg*. 2005;75(5):275-81. Epub 2005/06/04.
- [73] Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. *J Skin Cancer*. 2013;2013:327150. Epub 2013/03/12.

- [74] 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. Epub 2016/07/20.
- [75] Merck KGaA. Observational Study Report: Retrospective Observational Study to Evaluate Treatment Outcomes in Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma Following Chemotherapy (100070-Obs001). 2016.
- [76] 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. Epub 2016/04/20.
- [77] European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Keytruda®. Stand: September 2016.
- [78] Merck Sharp & Dohme Corp. Highlights of Prescribing Information Keytruda®. Stand: Juni 2015.
- [79] 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. Epub 2014/05/09.
- [80] 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. Epub 1999/06/22.
- [81] onkovis GmbH. Fachinformation Carboplatin onkovis. Stand: November 2016.
- [82] TEVA GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva®. Stand: Mai 2016.
- [83] Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan. Stand: Januar 2015.
- [84] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Etopophos®. Stand: September 2015.
- [85] 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. Epub 2008/04/01.
- [86] orpha.net - Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs. Karzinom, kutanes neuroendokrines. ORPHA:79140. 2007. Verfügbar unter: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=79140&lng=DE. [Zugriffsdatum: 26.07.2017].
- [87] 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. 2009;ABl. L 18.
- [88] 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.
- [89] Europäische Kommission. Register of designated Orphan Medicinal Products. 2017. Verfügbar unter: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm> [Zugriffsdatum: 03.07.2017].
- [90] Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Häufigkeit von Merkelzellkarzinomen der Haut in Deutschland, nach Altersbereichen und Geschlecht. 2017.
- [91] Fachhochschule Stralsund. Antrag zur Nutzung eines Datensatzes des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) durch Dritte für Krebsregisterdaten am RKI. Thema: Prävalenz, Inzidenz und Mortalität des Merkelzellkarzinoms. 2016.

- [92] Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 für das Jahr 2013. 2017. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. [Zugriffsdatum: 11.07.2017].
- [93] Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit - Vorläufige Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2015.
- [94] Zentrum für Krebsregisterdaten. Prävalenzschätzung - Wie wurde die 5-Jahres-Prävalenz berechnet? 2012. Verfügbar unter: <http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschaetzung/praevalenzschaetzung.html>. [Zugriffsdatum: 26.07.2017].
- [95] Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2015.
- [96] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: März 2017.

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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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)
Avelumab	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung	10 mg/kg Körpergewicht i.v. alle zwei Wochen	26	1
zVT	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

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.

Abkürzungen: i.v.: Intravenös; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Avelumab wird gemäß Zulassung als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung alle zwei Wochen 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.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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)
Avelumab	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung	10 mg/kg Körpergewicht Avelumab i.v. alle zwei Wochen	26 Tage
zVT	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<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>Abkürzungen: i.v.: Intravenös; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Avelumab	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung	26	10 mg/kg Körpergewicht x 76,3 kg Körpergewicht ^a = 763 mg (4 Durchstechflaschen à 200 mg)	763 mg/Behandlungstag x 26 Behandlungstage/Jahr = 19.838 mg/Jahr (104 Durchstechflaschen à 200 mg)
zVT	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

a: Standardpatient in Deutschland [2].
Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 von Avelumab

Als Grundlage für die Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient dient die Dosierungsangabe in der Fachinformation von Avelumab von 10 mg/kg Körpergewicht. Eine Dosisveränderung ist im Therapieverlauf nicht vorgesehen [1]. Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wird von einem Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg ausgegangen [2]. Somit ergibt sich ein Verbrauch von 763 mg pro Behandlung. Bei 26 Behandlungstagen im Jahr beträgt somit der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 19.838 mg. Unter Berücksichtigung des Verwurfs der einzelnen Behandlungstage werden für die Jahrestherapie eines durchschnittlichen Patienten somit 104 Durchstechflaschen à 200 mg benötigt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Avelumab	Bavencio® 1 Durchstechflasche à 200 mg zur Herstellung einer Infusionslösung: 1165,88 €	1.100,17 € (1165,88 € - 63,94 € - 1,77 € ^b)
zVT	nicht zutreffend	nicht zutreffend
a: Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a SGB V [3] b: Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V [3] Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

- Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (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
Avelumab	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung	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
zVT	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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 bei jeder 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 16,53 € berücksichtigt [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 Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen sind [6].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: 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 €
Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	16,53 €
Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: [4, 5]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-15 gelisteten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog (Stand: 2. Quartal 2017) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 01. Oktober 2015) entnommen [4, 5].

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Avelumab	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfntaxe)	1.846 €	84.916 €- 223.366 €
		Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	429,78 €	19.769,88 €- 52.003,38 €
zVT	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9) aus. 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 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Avelumab	Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung	114.417,45 €	5.263.202,76 €– 13.844.511,60 €
zVT	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

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 ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil

Bei Avelumab handelt es sich um das erste Arzneimittel, das zur Behandlung von Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting in Deutschland zugelassen ist. Für Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung besteht somit erstmals eine zugelassene und wirksame Therapieoption. Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, bietet Avelumab diesen Patienten eine effektive Therapieoption mit hohen und langanhaltenden Ansprechraten und tolerierbaren Nebenwirkungen [7]. Daher ist anzunehmen, dass Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet A zukünftig zu einem hohen Anteil mit Avelumab behandelt werden, zumal Patienten bei einer Befragung im Rahmen der Studie JAVELIN Merkel 200 die Avelumab Therapie gegenüber einer Chemotherapie präferierten [8, 9]. Die Patienten empfanden Avelumab hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit als eine bessere Alternative zu einer Chemotherapie. Alle Patienten tendierten zum Zeitpunkt des Interviews dazu, Avelumab anderen Merkelzellkarzinom-Patienten weiterzuempfehlen [8, 9]. Bei der Befragung handelt es sich zwar um vorbehandelte Patienten, die bereits eine Chemotherapie

erhalten hatten, dennoch ist davon auszugehen, dass Erstlinienpatienten aufgrund der guten Verträglichkeit und Wirksamkeit von Avelumab eine ähnliche Präferenz aufweisen.

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 einen 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 entstammen der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) mit zum letzten Datenschnitt (24. März 2017) insgesamt 39 eingeschlossenen Patienten. Derzeit können jedoch noch keine aussagekräftigen Aussagen zum Anteil der Therapieabbrüche gemacht werden. Trotz der noch kurzen Beobachtungsdauer lässt die Zulassungsstudie aber erkennen, dass im Lauf eines Jahres eine Reihe von Therapieabbrüchen bei der Behandlung mit Avelumab zu erwarten ist.

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 durch Avelumab anfallenden Jahresgesamtkosten geringer sein werden. Hinzu kommt, dass die im Dossier dargestellten individuellen Kosten pro Patient für das Gesamtjahr die tatsächlichen Therapiekosten für Avelumab im Versorgungsalltag überschätzen, da die durchschnittliche Gesamttherapiedauer mit Avelumab im Versorgungsalltag als deutlich kürzer angenommen werden kann. Bei den GKV-Jahrestherapiekosten insgesamt ist davon auszugehen, dass diese im Anwendungsgebiet A von Avelumab zunehmen werden, da von einer zunehmenden Anwendung von Avelumab in der ersten Therapielinie der Behandlung

von Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom ausgegangen werden kann. Dies korrespondiert mit einer erwarteten Abnahme der GKV-Jahrestherapiekosten insgesamt im Anwendungsgebiet B von Avelumab (Patienten mit Vorbehandlung).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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. 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.

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Avelumab entstammen der Fachinformation [1]. Die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden gesetzlichen Rabatte berechnet. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung wurden der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 01. Oktober 2015) und dem EBM (Stand: 2. Quartal 2017) 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 Serono Europe Limited. Fachinformation Bavencio[®]. Stand: September 2017.
[2] Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2017. Verfügbar unter:

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>. [Zugriffsdatum: 26.07.2017].

- [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 Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015.
- [5] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 2. Quartal 2017.
- [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] 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. Epub 2016/09/07.
- [8] Merck KGaA. Interim Clinical Study Report: A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200). 2016.
- [9] Merck KGaA and EMD Serono, prepared by MAPI. Qualitative patient interviews in Merck KGaA and EMD Serono phase II Study EMR100070-003 in Merkel Cell Carcinoma (MCC) - Patient experience of metastatic MCC and its treatment. Version 5.0. 2016.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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 beträgt 10 mg/kg Körpergewicht 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. Patienten mit radiologischer Tumorprogression, die nicht mit einer bedeutsamen Verschlechterung des klinischen Zustands einhergeht, definiert als keine neuen oder sich verschlimmernden Symptome, keine Veränderung des Performance-Status über mehr als zwei Wochen und keine Notwendigkeit einer Salvage-Therapie, können die Behandlung weiterführen.

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 3-18.

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

Tabelle 3-18: Leitlinien für ein Aufschieben oder Absetzen der Behandlung mit Bavencio

Behandlungsbedingte Nebenwirkung	Schweregrad*	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	AST oder ALT auf mehr als das 3fache und bis zum 5fachen der ULN erhöht, oder Gesamtbilirubin auf mehr als das 1,5fache und bis zum 3fachen der ULN erhöht	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	AST oder ALT auf mehr als das 5fache der ULN erhöht, oder Gesamtbilirubin auf mehr als das 3fache 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
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 6fachen der ULN	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Serumkreatinin über dem 6fachen der ULN	Dauerhaft absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich Myokarditis, 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

Behandlungsbedingte Nebenwirkung	Schweregrad*	Behandlungsmodifikation
	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>*Die Toxizitätsgrade entsprechen den Allgemeinen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse des US amerikanischen National Cancer Institute, Version 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE v4.03]).</p> <p>Abkürzungen: AST: Aspartataminotransferase; ALT: Alaninaminotransferase ULN: Obere Normgrenze.</p>		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

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 der Fachinformation). 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 der Fachinformation). 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 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusionsbedingte Reaktionen

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

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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

Immunvermittelte Kolitis

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

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 der Fachinformation).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelten Schilddrüsenerkrankungen, immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz und Diabetes mellitus Typ 1 berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 der Fachinformation).

Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)

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

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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

Diabetes mellitus Typ 1

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

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 der Fachinformation).

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: Myokarditis, darunter auch tödliche Fälle, Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis und Guillain-Barré-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation). 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 Zustandes 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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation). 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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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“ unten).

Die Sicherheit von Avelumab 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 der Fachinformation).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3-19 sind Nebenwirkungen gelistet, die für 88 Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom unter 10 mg/kg Avelumab berichtet wurden, sowie Nebenwirkungen, die für 1.650 Patienten in einer Phase I-Studie an Patienten mit anderen soliden Tumoren 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 3-19: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab in der klinischen Studie 003 und Nebenwirkungen aus einer Phase-I-Studie an Patienten mit anderen soliden Tumoren

Häufigkeit	Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Sehr häufig	Anämie
Häufig	Lymphopenie
Gelegentlich	Thrombozytopenie, Eosinophilie [§]
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich	Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Überempfindlichkeitsreaktion, Typ-1-Überempfindlichkeit
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	
Häufig	Hypothyreose*
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz*, Hyperthyreose*, Thyreoiditis*, Autoimmunthyreoiditis*, akute Nebennierenrindeninsuffizienz*, Autoimmunhypothyreose*, Hypopituitarismus*
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr häufig	Verminderter Appetit
Gelegentlich	Diabetes mellitus*, Diabetes mellitus Typ 1*
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie
Gelegentlich	Guillain-Barré-Syndrom*
<i>Augenerkrankungen</i>	
Gelegentlich	Uveitis*
<i>Herzkrankungen</i>	
Selten	Myokarditis*
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Häufig	Hypertonie, Hypotonie
Gelegentlich	Flush
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe
Häufig	Pneumonitis*
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerzen
Häufig	Mundtrockenheit
Gelegentlich	Kolitis*, Autoimmunkolitis*, Enterokolitis*, Ileus
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Gelegentlich	Autoimmunhepatitis*, akutes Leberversagen*, Leberversagen*, Hepatitis*

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Ausschlag*, Pruritus*, makulo-papulöser Ausschlag*, trockene Haut
Gelegentlich	Ausschlag mit Juckreiz*, Erythem*, generalisierter Ausschlag*, Psoriasis*, erythematöser Ausschlag*, makulöser Ausschlag*, papulöser Ausschlag*, exfoliative Dermatitis*, Erythema multiforme*, Pemphigoid*, generalisierter Pruritus*, Ekzem, Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Rückenschmerzen, Arthralgie
Häufig	Myalgie
Gelegentlich	Myositis*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Tubulointerstitielle Nephritis*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung, Fieber, peripheres Ödem
Häufig	Asthenie, Schüttelfrost, Influenza-ähnliche Erkrankung
Gelegentlich	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom*
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*, Aspartataminotransferase (AST) erhöht*, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*, Transaminasen erhöht*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Sehr häufig	Infusionsbedingte Reaktion
* Immunvermittelte Nebenwirkungen auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung § Reaktion nur in Studie EMR100070-003 (Teil B) nach dem Stichtag der Datenerhebung für die gepoolte Analyse beobachtet, die Häufigkeit wurde daher geschätzt	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Daten der nachfolgenden immunvermittelten Nebenwirkungen stammen von 1.650 Patienten aus der Phase-I-Studie EMR100070-001 an Patienten mit anderen soliden Tumoren und 88 Patienten aus Studie EMR100070-003, die Avelumab erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die Behandlungsleitlinien für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

Insgesamt entwickelten 1,2% (21/1.738) der Patienten in den klinischen Studien 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.

Immunvermittelte Hepatitis

Insgesamt entwickelten 0,9% (16/1.738) der Patienten in den klinischen Studien 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.

Immunvermittelte Kolitis

Insgesamt entwickelten 1,5% (26/1.738) der Patienten in den klinischen Studien 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.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schilddrüsenerkrankungen

Insgesamt entwickelten 6% (98/1.738) der Patienten in den klinischen Studien 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.

Nebenniereninsuffizienz

Insgesamt entwickelten 0,5% (8/1.738) der Patienten in den klinischen Studien eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz. Unter diesen Patienten lag bei 1 (0,1%) Patient eine Erkrankung 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 Kortikosteroid-Gabe abgeklungen.

Diabetes mellitus Typ 1

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

Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion

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

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.

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% bis 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 (EPAR [European Assessment Report] – 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 von Bavencio[®] entnommen [2].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten 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 Risikomanagement-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, Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1, Nephritis und renale Dysfunktion, Myokarditis, Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis, Guillain-Barré-Syndrom sowie infusionsbedingte Reaktionen und deren Behandlung.

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

- Informationsbroschüre für medizinisches Fachpersonal/Häufige Fragen
- Informationsbroschüre für Patienten
- Patientenausweis

Das Informationsmaterial für Ärzte soll enthalten:

- Informationsbroschüre für medizinisches Fachpersonal

Die Informationsbroschüre für medizinisches Fachpersonal/Häufige Fragen wird die folgenden zentralen Bestandteile enthalten:

- Relevante Informationen (z. B. Angaben zur Ernsthaftigkeit, Schwere, Zeit bis zum Einsetzen und ggf. zur Reversibilität) über die folgenden Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit der Anwendung von Bavencio:
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Hepatitis
 - Immunvermittelte Kolitis
 - Immunvermittelte Endokrinopathien (Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz)
 - Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion
 - Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich Myokarditis, Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis und Guillain-Barré-Syndrom
 - Infusionsbedingte Reaktionen
- Beschreibung der Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen.

- Ausführliche Hinweise zur geeigneten Überwachung und Behandlung, um die Sicherheitsbedenken auf ein Mindestmaß zu beschränken.
- Erinnerung, dass allen mit Bavencio behandelten Patienten die Informationsbroschüre für Patienten zusammen mit dem Patientenausweis auszuhändigen ist und dass die Patienten anzuweisen sind, den Patientenausweis jederzeit mit sich zu führen und allen Ärzten, von denen sie behandelt werden, vorzuzeigen.
- Erinnerung, dass Patienten/Pflegepersonen über die Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen aufzuklären und anzuhalten sind, etwaige Nebenwirkungen unverzüglich ihrem Arzt zu berichten.

Das Informationsmaterial für Patienten soll enthalten:

- 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 Endokrinopathien (Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz)
 - Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion

- Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich Myokarditis, 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 3-20 und Tabelle 3-21 werden identifizierte und potentielle Risiken bei der Anwendung von Avelumab (Bavencio[®]) und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt [3].

Tabelle 3-20: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken

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

Tabelle 3-21: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>		
Immunvermittelte Pneumonitis	In der Fachinformation wird in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 auf das Risiko einer immunvermittelten Pneumonitis als Nebenwirkung in Zusammenhang mit der Anwendung von Avelumab hingewiesen, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial.
Immunvermittelte Hepatitis	In der Fachinformation wird in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 auf das Risiko einer immunvermittelten Hepatitis als Nebenwirkung in Zusammenhang mit der Anwendung von Avelumab hingewiesen, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Immunvermittelte Kolitis	In der Fachinformation wird in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 auf das Risiko einer immunvermittelten Kolitis als Nebenwirkung in Zusammenhang mit der Anwendung von Avelumab hingewiesen, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Immunvermittelte Endokrinopathien Schilddrüsenstörungen (Hypo-/Hyperthyreose) Nebennierenfunktionsstörungen Typ-1-Diabetes mellitus Hypophysenfunktionsstörungen	In der Fachinformation wird in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 auf das Risiko einer immunvermittelten Endokrinopathien (Schilddrüsenstörungen [Hypo-/Hyperthyreose]. Nebennierenfunktionsstörungen. Typ-1-Diabetes mellitus. Hypophysenfunktionsstörungen] als Nebenwirkung in Zusammenhang mit der Anwendung von Avelumab hingewiesen, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen Myositis Myokarditis Guillain-Barré-Syndrom Uveitis	In der Fachinformation wird in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 auf das Risiko anderer immunvermittelter Nebenwirkungen (Myositis, Myokarditis, Guillain-Barré-Syndrom, Uveitis) in Zusammenhang mit der Anwendung von Avelumab hingewiesen, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Immunvermittelte Nierenfunktionsstörung und Nephritis	In der Fachinformation wird in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 auf das Risiko der immunvermittelten Nierenfunktionsstörung und Nephritis als Nebenwirkung in Zusammenhang mit der Anwendung von Avelumab hingewiesen, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Schwere infusionsbedingte Reaktionen	In der Fachinformation wird in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 auf das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen in Zusammenhang mit der Anwendung von Avelumab hingewiesen, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial.
<i>Wichtige potenzielle Risiken: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse</i>		
Enzephalitis	In der Fachinformation wird in Abschnitt 4.2 allgemein auf das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Anwendung von Avelumab hingewiesen, einschließlich geeigneter Empfehlungen an den Arzt zur Risikominimierung und der Gabe von Kortikosteroiden.	Keine
Myasthenie-Syndrom	In der Fachinformation wird in Abschnitt 4.2 allgemein auf das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Anwendung von Avelumab hingewiesen, einschließlich geeigneter Empfehlungen an den Arzt zur Risikominimierung und der Gabe von Kortikosteroiden.	Keine
Pankreatitis	In der Fachinformation wird in Abschnitt 4.2 allgemein auf das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Anwendung von Avelumab hingewiesen, einschließlich geeigneter Empfehlungen an den Arzt zur Risikominimierung und der Gabe von Kortikosteroiden.	Keine
Schwere Hautreaktionen	In der Fachinformation wird in Abschnitt 4.2 allgemein auf das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Anwendung von Avelumab hingewiesen, einschließlich geeigneter Empfehlungen an den Arzt zur Risikominimierung und der Gabe von Kortikosteroiden.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Immunogenität	Die Fachinformation enthält in Abschnitt 4.8 Informationen über das Risiko einer Immunogenität.	Keine
Embryo-/Fetotoxizität	Die Fachinformation enthält in Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) Informationen über das Risiko für Embryo-/Fetotoxizität.	Keine
<i>Fehlende Informationen</i>		
Sicherheit bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen	In der Fachinformation wird in Abschnitt 4.4 und 5.1 auf das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen hingewiesen.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit HIV, Hepatitis B oder C	In der Fachinformation wird in Abschnitt 4.4 und 5.1 auf das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit HIV oder dem Hepatitis-B- oder -C-Virus	Keine
Sicherheit bei Patienten mit Organtransplantation	In der Fachinformation wird in Abschnitt 4.4 und 5.1 auf das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit Organtransplantation hingewiesen.	Keine
Daten zur Stillzeit	In der Fachinformation wird in Abschnitt 4.6 auf das Fehlen von Daten zur Stillzeit hingewiesen.	Keine
Langzeitsicherheit	Keine	Keine
Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit eingeschränkter Immunkompetenz	In der Fachinformation wird in Abschnitt 4.4 auf das Fehlen von Daten bei Patienten mit eingeschränkter Immunkompetenz hingewiesen.	
Abkürzungen: HIV: Human Immunodeficiency Virus.		

Derzeit ist eine Studie geplant, die sich im Besonderen mit den Sicherheitsrisiken befasst (siehe Tabelle 3-22). Der Entwicklungsplan für die Wirksamkeitsbewertung nach der Zulassung ist in Tabelle 3-23 zusammengefasst.

Tabelle 3-22: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanzplan

Studie/Aktion Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Status (geplant, laufend)	Zeitpunkt der Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichtes
Nicht- interventionelle Kohortenstudie zur Beschreibung der Therapie von Merkelzellkarzinom Patienten in Deutschland (Kategorie 3)	Offene Kohortenstudie über fünf Jahre an Patienten mit Merkelzellkarzinom in Deutschland zur Erfassung von Patientencharakteristika einschließlich Begleiterkrankungen, Begleittherapie, Behandlungspfaden, Therapiesicherheit und Wirksamkeitsparametern bei immuninkompetenten Patienten	Sicherheit und Wirksamkeit bei immuninkompetenten Patienten	Planung	offen

Tabelle 3-23: Zusammenfassung des Entwicklungsplan für die Wirksamkeitsbewertung nach der Zulassung

Studie (Studientyp und –nummer)	Ziele	Untersuchte Fragestellung zur Wirksamkeit	Status (geplant, laufend)	Datum für die Vorlage von Zwischen- oder Abschlussberichten
EMR100070-003 Teil B Offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der klinischen Aktivität und Sicherheit von Avelumab (MSB0010718C) bei Patienten mit Merkelzellkarzinom	Der primäre Endpunkt ist dauerhaftes Ansprechen, definiert als objektives Ansprechen (CR oder PR) gemäß RECIST 1.1 bestimmt durch ein unabhängiges Gremium zur Beurteilung des Endpunkts (Independent Endpoint Review Committee), mit einer Ansprehdauer von mindestens 6 Monaten.	Untersuchung des objektiven Ansprechens (CR oder PR) mit einer Ansprehdauer von mindestens 6 Monaten in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom	Beginn im 2. Quartal 2016	4. Quartal 2019 (primäre Analyse) 4. Quartal 2026 (Nachbeobachtung auf langfristiges Überleben)
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; PR: Teilweises Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.				

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 Serono Europe Limited. Fachinformation Bavencio[®]. Stand: September 2017.
- [2] European Medicines Agency. Produktinformation Bavencio[®] (Noch nicht auf der EMA-Homepage veröffentlicht). 2017.
- [3] Merck Serono Europe Ltd. Risk Management Plan for Avelumab (Bavencio[®]). Version 1.6. 2017.