

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des
Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Avelumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Februar 2018
von 10.00 Uhr bis 10.37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Merck Serono GmbH**:

Herr Dr. Baum
Frau Dr. Osowski
Herr Schlichting
Frau Dr. Steinbach-Büchert

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Dr. Glastetter
Frau Schmitter

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)**:

Herr Prof. Dr. Gutzmer

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Melchior
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Die übliche Montagsbeschäftigung, die wir haben: Anhörungen nach § 35a, hier unter Tagesordnungspunkt 4.1.1, ein Orphan, Avelumab, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC). Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die G-BA-Dossierbewertung vom 2. Januar 2018, die Sie kennen. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben zum einen Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH als pharmazeutische Unternehmer, die DGHO, die ADO, Herr Professor Dr. Gutzmer, Medac GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, wie üblich, um dem Prozedere hier Rechnung zu tragen, die Anwesenheit feststellen. Für Merck Serono GmbH müssten da sein Herr Dr. Baum, Frau Dr. Osowski, Herr Schlichting und Frau Dr. Steinbach-Büchert, für Pfizer müssten Frau Dr. Glastetter und Frau Schmitter da sein, für den Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Frau Melchior und Herr Dr. Werner, Herr Professor Dr. Gutzmer für die ADO, Herr Professor Dr. Wörmann für die DGHO und dann Herr Bahr für die Medac; Herr Dr. Erdmann ist entschuldigt. – Keiner mehr da, der nicht aufgerufen wurde? Alle gemeldet, gut! Dann haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Wie üblich ein geschäftsleitender Hinweis: Das wird irgendwann langweilig, vor allen Dingen für diejenigen, die bei allen Anhörungen dabei sind: Wir führen ein Wortprotokoll, deshalb jeweils Name, entsendendes Unternehmen oder Institution nennen und Mikrofon benutzen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zu einer einleitenden Stellungnahme geben. Wir würden uns, insbesondere jetzt bezogen auf die Praktiker, über folgende Diskussionspunkte freuen, die erörtert werden sollten: Da ist zum einen die Frage: Wie wird der Stellenwert für Avelumab für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung gewertet? Dann Patientenzahl: Wie viele Patienten mit Merkelzellkarzinom werden behandelt? Wie stark beeinflussen die Einschlusskriterien „ECOG-PS“ und „Geschätzte Lebenserwartung“ sowie der Ausschluss von immunsupprimierten Patienten die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag? Das sind Fragestellungen, die sich insbesondere aus den Schlussfolgerungen der EMA zum positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis von Avelumab ergeben, die ja nicht einstimmig getroffen worden sind; das kennen wir ja. Deshalb sollten wir auf alle Fälle darüber sprechen. Zunächst aber Gelegenheit an den pharmazeutischen Unternehmer zur Einführung. – Wer macht das? – Frau Dr. Osowski, bitte schön.

Frau Dr. Osowski (Merck): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschuss für die Möglichkeit, hier ein paar einleitende Worte zu sagen. Zunächst möchte ich das Team vorstellen, das mit mir hier gemeinsam an der Anhörung teilnimmt. Zu meiner Linken Frau Dr. Steinbach-Büchert – sie hat das Dossier verantwortet –, Herr Schlichting aus dem Bereich globale Biostatistik, Herr Dr. Baum ist Medizinischer Direktor Onkologie. Mein Name ist Ulrike Osowski, ich bin als Ärztin im Bereich Market Access verantwortlich mit meinem Team für die AMNOG-Dossiererstellung und alle Fragen rund um die Nutzenbewertung.

Ich möchte Sie zunächst kurz auf folgende Punkte hinweisen, zum einen auf den dramatischen Verlauf der Erkrankung, zum anderen das langanhaltende Ansprechen auf Avelumab und die Verlängerung des Überlebens und weiterhin die validen Ergebnisse der Zulassungsstudie. Darüber hinaus möchte ich natürlich darauf hinweisen, dass Avelumab von Pfizer und Merck gemeinsam vertrieben

wird. Von daher sehen Sie jetzt hinter mir Frau Schmitter und Frau Glastetter, die uns bei dieser Anhörung natürlich auch unterstützen werden.

Zunächst zum Verlauf der Erkrankung. Das Merkelzellkarzinom ist eine sehr seltene Erkrankung. Es ist ein Hauttumor, der häufig von einem ganz unauffälligen rosafarbenen Tumor ausgeht, rasch wächst, sehr schnell metastasiert, eine hohe Metastasierungsrate hat. Circa 10 Prozent der Patienten werden bereits mit Fernmetastasen diagnostiziert. Das ist dann ein sicher zum Tode führendes Krankheitsbild. Wir reden über wenige Patienten hier in Deutschland. Die Prognose der Patienten im Stadium IV, also bei Vorliegen von Fernmetastasen, ist schlechter als bei anderen bösartigen Hauttumoren, schlechter auch als beim malignem Melanom. Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie bekommen, wird auf weniger als zehn Monate geschätzt. Ab Beginn einer Zweitlinienchemotherapie auf weniger als sechs Monate. Dies wurde auch in zwei Beobachtungsstudien bestätigt. Davon wurde eine im deutschsprachigen Raum durchgeführt; hier waren alle Patienten innerhalb von zwölf Monaten verstorben.

Für dieses äußerst seltene Krankheitsbild des metastasierten Merkelzellkarzinoms existieren bisher keine etablierten systemischen Therapien. Mit Avelumab steht somit zum ersten Mal eine hochwirksame zugelassene Therapie für das metastasierte Merkelzellkarzinom zur Verfügung sowohl für Patienten, die bereits eine Vorbehandlung erhalten haben, als auch für nicht vorbehandelte Patienten. Die Zulassung von Avelumab beruht dabei auf der größten jemals durchgeführten prospektiven klinischen Studie; sie zeigte ein lang anhaltendes Ansprechen auf Avelumab und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Die JAVELIN-Studie untersuchte sowohl vorbehandelte als auch nicht vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Jeder dritte vorbehandelte Patient erfuhr dabei ein vollständiges oder partielles Ansprechen, das recht schnell, innerhalb von sechs bis sieben Wochen, eintrat und in der Regel sehr lang anhielt: bei zwei von drei Patienten über 24 Monate, bei einigen sogar mehr als drei Jahre. Die mediane Dauer des Ansprechens ist bei den vorbehandelten Patienten noch nicht erreicht. Nach zwei Jahren waren bei dieser bislang sicher tödlich verlaufenden Erkrankung noch 36 Prozent aller vorbehandelten Patienten am Leben, also jeder dritte. Dieser Überlebensvorteil zeigt sich auch in der medianen Überlebenszeit, die unter Avelumab mehr als zwölf Monate betrug. Der Überlebensvorteil ist direkt mit dem Ansprechen auf die Therapie assoziiert. Dies zeigte eine gerade beim ASCO vorgestellte Arbeit, bei der das Ansprechen auf die Therapie am stärksten und signifikant mit dem Überleben assoziiert war.

In unserer JAVELIN-Studie wurde die Lebensqualität dieser Patienten erstmals systematisch untersucht. Die Untersuchung der Lebensqualität zeigte eine deutliche und sowohl statistisch signifikante als auch klinisch relevante Differenz in vielen Lebensqualitätsparametern zwischen Patienten, die auf die Therapie ansprachen und Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung.

Mit Avelumab ist somit erstmals eine entscheidende Wende in der Prognose des metastasierten Merkelzellkarzinoms erreicht. Avelumab ist auf dem Weg, der neue Therapiestandard bei metastasiertem Merkelzellkarzinom zu werden. In der Originalpublikation der Studie von Kaufmann et al. wird davon gesprochen, wie Avelumab das Therapiefeld der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms verändert. Und die vorliegenden Daten erlauben eine Quantifizierung des Zusatznutzens vor dem Hintergrund dieser sicher zum Tode führenden Erkrankung.

Avelumab weist ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf; Avelumab wurde bereits bei über 1.800 Patienten in verschiedenen Tumorentitäten untersucht. In der Indikation metastasiertes Merkelzellkarzinom blicken wir auf Erfahrungen mit mehr als 200 Patienten über bis zu drei Jahre zurück.

Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit ergibt sich dabei ein über alle untersuchten Tumorentitäten konsistentes Bild.

Zusammenfassend halte ich fest, dass mit Avelumab die erste zugelassene hochwirksame Therapie für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom zur Verfügung steht, einer äußerst seltenen, sicher zum Tode führenden Erkrankung mit einem sehr hohen therapeutischen Bedarf. Avelumab zeigt ein ausgewogenes Nutzenprofil in allen Dimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit, welches als Grundlage für die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens herangezogen wird.

Wir stehen Ihnen jetzt gerne für die Diskussion zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Vielleicht von mir die erste Frage an die beiden Praktiker: Wie sehen Sie den Stellenwert? Sie haben sich ja in Ihren schriftlichen Stellungnahmen sehr positiv geäußert, was den Stellenwert von Avelumab für die Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung angeht. Und dann: Wie beurteilen Sie eben die bei der EMA aufgetretenen Diskussionen – hier wurde ja eine abweichende Meinung formuliert, die besagt, dass die bisher verfügbare Nachweise über die Wirksamkeiten Sicherheit von Avelumab bei Chemotherapie-naiven metastasierten Patienten, also bezogen auf den Studienteil B als unzureichend angesehen wurden, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu unterstützen. – Wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Ich kann aus der Praxis berichten, seitdem wir die Daten zu Pembrolizumab 2016 bekommen haben, eigentlich PD-1-basierte Immuntherapie – ob jetzt Avelumab als PD-L1- oder PD-1-Blocker eingesetzt wird, das sind dann Einzelfallentscheidungen –, dass das eigentlich die Standardtherapie geworden ist für das metastasierte Merkelzellkarzinom, sprich, dadurch, dass keine zugelassene Therapie verfügbar ist, haben wir bei solchen Patienten Einzelfallanträge bei den Kassen gestellt, in der Regel für Pembrolizumab, weil das die Daten waren, die 2016 publiziert wurden, die in der Regel auch genehmigt wurden. Das, muss man ganz klar sagen, Sie könnten zum Beispiel auch keine Studie mehr machen in der Erstlinientherapie, die Chemotherapie mit Immuntherapie vergleicht, weil wir an die Substanzen herankommen und weil wir einfach sehen, dass die in der Klinik besser sind als die Chemotherapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der erste Punkt ist genau derselbe: Wir halten die Daten für plausibel, weil es ein zweites Medikament gibt, das fast identische Daten gebracht hat. Und Sie hatten gerade erwähnt, das ist Pembrolizumab, das ist dann Off-Label. Aber zumindest halten wir das für plausibel und wir halten es theoretisch für plausibel, weil Erkrankungen, die mit einer Virusinfektion assoziiert sind, offensichtlich besonders immunogen sind und wir hatten das hier beim Hodgkin diskutiert. Das ist obligat mit Epstein-Barr-Virus assoziiert, und offensichtlich scheinen die eher oder stärker auf Immuntherapie anzusprechen als andere; also nur, dass Sie wissen, dass der Virus nicht alleine entscheidend ist.

Der kritische Punkt hier ist, dass die bisherige Therapie eigentlich sich am kleinzelligen Lungenkarzinom orientiert hat. Das ist ein ähnlicher Tumor, ein extrem aggressiver Tumor. Die Daten, die Sie eben zitiert haben, würden ungefähr auch zum kleinzelligen Lungenkarzinom passen, das heißt eine hochaggressive platinhaltige und etoposidhaltige Chemotherapie, die beim Merkelzellkarzinom nicht zugelassen ist. Deswegen sind alle so begeistert gewesen mit den Daten jetzt hier, PD-1- oder PD-L1-Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Merkelzellkarzinom.

Wir teilen alle Ihre Bedenken. Die Daten sind dünn, es gibt keine randomisierte Studie. Man hätte sich eine randomisierte Studie gewünscht, ganz am Anfang; schwierig, weil man sich international schlecht auf den Standard einigen kann, wenn es keine zugelassenen Präparate gibt und eine heterogene Substanz ist. Das heißt zum jetzigen Zeitpunkt ist genau das, was der Kollege sagte: Jetzt haben Sie die Immuncheckpoint-Inhibitoren und sind begeistert, weil die gut verträglich sind und glauben auch, dass jetzt keine randomisierte Studie mehr möglich ist. Die Daten, die wir bisher haben, würden allerdings suggerieren, dass man das Präparat in der Erstlinientherapie einsetzen sollte. Die Remissionsraten sind deutlich höher und wir sparen den Leuten die Chemotherapie, die zwei bis drei Monate hält, wenn die Patienten überhaupt ansprechen. Also, wir sind leider hier zu weit in der Entwicklung des Präparates, aber die Daten werden dadurch nicht besser, aber die Krankheit wird dadurch auch nicht häufiger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? Ja, bitte schön, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe eine Frage. Sie planen ja, insgesamt in der Phase-II-Studie 200 Patienten einzuschließen. Wenn ich mir eine RCT-Powerkalkulation überlege, da könnten Sie damit ja sicher eine Hazard Ratio von 0,8, 0,85 ohne Probleme mit guter Power nachweisen. Warum haben Sie sich in der Planung der Phase II, die ja als pivotale Studie angelegt war, dafür entschieden, keine RCT durchzuführen, sondern nur eine einarmige Studie? Sie haben ja auch in der Stellungnahme darauf hingewiesen, dass wir ja so ein bisschen Kalamitäten haben im Merkelzellkarzinom, wir haben nur eine einarmige Studie, kein Präparat, keine Chemotherapie konnte je einen Überlebensvorteil nachweisen. Ehrlich gesagt, besser ist das jetzt auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Schlichting.

Herr Schlichting (Merck): Klar, wir haben, ich muss überlegen, zum Zeitpunkt, zu dem wir die Studie begonnen haben – 2014 gab es keine verfügbare zugelassene Chemotherapie, gegen die wir Übelkeit überhaupt hätten prüfen können. Es gab keine zugelassene Therapie. Es ist die größte prospektiv geplante klinische Studie, die wir da aufgesetzt haben. Wir haben es als einarmige Phase-II-Studie geplant, das ist eigentlich ganz üblich in einem solchen Setting, weil eben keine Standardtherapie zur Verfügung stand. Was das Studiendesign angeht, das haben wir in enger Absprache mit den Behörden so festgelegt. Wir untersuchen die Mortalität, Morbidität, die Lebensqualität und die Nebenwirkungen. Wir haben ein State of the Art-Design, und, wie gesagt, das Studiendesign und die Endpunkte wurden mit den Behörden zusammen festgelegt.

Wir haben auch in der Studie eine geplante Zwischenauswertung vorgesehen, die uns helfen sollte, eine konfirmatorische Studie zu planen. Auch die Anforderungen für eine konfirmatorische Studie wurden mit den Behörden diskutiert. Es stellte sich dann aber heraus, dass im Verlauf der Zeit eine randomisierte Chemotherapie-kontrollierte Studie nicht mehr möglich war, nicht mehr durchführbar war. Ich möchte darauf hinweisen, dass es ein Editorial 2016 gab, in dem das noch einmal bestätigt wurde, und selbst die SAWP, die Scientific Advise Working Party, hat festgestellt, okay, Patient auf bestimmten Programmen wie Early Access oder Compassionate Use, dass Patienten vermehrt alternativen Behandlungen zugeführt werden können.

Nach langem Hin und Her und Überlegungen haben dann auch die Behörde FDA und die EMA zugestimmt, dass die First-Line-Studie als konfirmatorische Studie gelten sollte für die Wirksamkeit der Second-Line.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Reicht Ihnen das, Herr Kuhn? – Vielleicht noch einmal zu den Patientenzahlen? – Wie viele haben wir?

Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck): Also, 200 Patienten, das ist kumuliert, 88 Patienten sind in dem vorbehandelten Setting, also JAVELIN-Part A und 112 Patienten dementsprechend in Part B für die nicht vorbehandelten Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es geht jetzt nicht um die Zahl der Patienten in der Studie, sondern um die Größenordnung der jährlich zur Behandlung anstehenden Patienten, dass wir da einmal ein engeres Gefühl kriegen. – Frau Osowski.

Frau Dr. Osowski (Merck): Wir haben in unserem Dossier dargelegt, dass wir über circa 410 Patienten sowohl vorbehandelt als auch nicht vorbehandelt in Deutschland sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schwalm.

Frau Dr. Schwalm: Zu den Patientenzahlen habe ich noch eine Frage. Also, wir hatten so ein bisschen Probleme mit den Metastasierungsraten, die Sie dort angegeben haben. Wir haben da große Unsicherheiten gesehen; das Problem war auch ein bisschen die Definition. Wir gehen ja davon aus, dass Patienten mit Fernmetastasen einmal Patienten sind, die das bei Diagnosestellung haben und zum anderen Patienten, die das im Krankheitsverlauf entwickeln. Sie haben beide Metastasierungsraten angegeben, aber letztlich nicht zusammen verwendet. Und eben – deswegen noch einmal meine Nachfrage – haben Sie gesagt: 10 Prozent haben eine Metastasierung bei Diagnosestellung. Jetzt haben Sie im Dossier 25 Prozent angegeben. Welche Rate ist jetzt die richtige?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck): Also, 10 Prozent, das bezieht sich darauf, wie zeigen sich die Patienten zur Diagnosestellung, das heißt 10 Prozent der Patienten, wenn sie zum Arzt kommen, haben schon ein metastasiertes Merkelzellkarzinom, es ist aber so, dass diese Indikation sehr stark metastasiert. Das heißt auch Patienten, die erst nicht Metastasen aufweisen, zeigen dann im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen. Wir haben mit zwei Metastasierungsraten gerechnet, einmal mit um die 24 Prozent und einmal um die 34 Prozent. Wir haben dafür unterschiedliche Literaturwerte zugrunde gelegt und deswegen eine Spanne angezeigt im Dossier mit Untergrenze und Obergrenze.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, Frau Schwalm?

Frau Dr. Schwalm: Genau. – Und diese 24 Prozent beziehen sich auf Patienten, die eine Metastasierungsrate bei Diagnosestellung haben? Und die 34 Prozent auf Patienten, die das im Krankheitsverlauf entwickeln. So haben wir das aus den Literaturen herauslesen können. Jetzt noch einmal die Frage: Die 10 Prozent und die 24 Prozent kriege ich immer noch nicht ganz übereinander.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Steinbach-Büchert.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck): Die 24 Prozent, die wir im Dossier verwendet haben, haben wir auf Basis der Observational-Studie verwendet. Wir haben dort nicht unterschieden danach, ob sie das zur Diagnose haben oder während des Verlaufs das haben, sondern einfach die Gesamtrate an Metastasierung, weil wir letztendlich, sobald der Patient metastasiert ist, eine Therapie mit Avelumab als geeignet ansehen.

Frau Dr. Schwalm: Okay, danke für die Information. – Das haben wir tatsächlich anders aus diesem Studienbericht gelesen. Da haben wir eigentlich herausgelesen, dass die Patienten quasi bei Diagnose eine Metastase hatten, also die Fernmetastase bei Diagnose.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck): Es gibt Publikationen, die auch noch zeigen, dass sogar 30 bis 40 Prozent metastasiert sind im Verlauf der ganzen Erkrankung, das ist ein Register, da kommen die Patienten an und sobald sie metastasiert sind, werden sie im Metastasierten-Setting behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann ergänzend.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die uns bekannten publizierten Daten liegen für die Erstdiagnose zwischen 5 und 12 Prozent. Dann kommt noch einmal bis zu einem Drittel im Laufe der Erkrankung. Das sind die Zahlen, von denen wir zurzeit ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Keine. – Bitte schön.

Frau Schütt: Im Oktober 2016 erfolgte bei Ihnen eine Änderung des Studienprotokolls hinsichtlich der in der Studie verwendeten oder zugelassenen Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht auf 20 mg/kg Körpergewicht. Meine Frage wäre jetzt: Warum wurde diese Dosierung zugelassen, was war jetzt die Rationale dafür? Wie viele Patienten hat das jetzt konkret umfasst in den Studienteilen A und B, also mit Vorbehandlung und ohne Vorbehandlung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Baum.

Herr Dr. Baum (Merck): Es folgte keine Änderung der Dosierung. Die Patienten haben von Studienbeginn bis Studienende 10 mg/kg alle zwei Wochen Avelumab bekommen. Das ist eine Dosierung, die haben wir in unseren Dosisfindungsstudien gefunden; sie wird eigentlich durchweg bei uns verwendet, auch für alle Studien außerhalb des Merkelzellkarzinoms. Was Sie ansprechen, glaube ich, ist eine unterschiedliche Formulierung. Ganz zu Anfang wurde Avelumab nicht hergestellt in der Schweiz und damit eine andere Konzentration hergestellt. Inzwischen haben wir diese Formulierung geändert. Es wird jetzt hergestellt in der Schweiz und das Vial hat eine höhere Konzentration an Avelumab. Es wurde aber eindeutig gezeigt, dass beide Formulierungen identisch sind, und das wurde uns von der EMA und EPAR auch so bestätigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das so okay, Frau Schütt? – Frau Olberg.

Frau Olberg: Ich hätte noch eine allgemeinere Frage zu den Patienten, und zwar zu den vorbehandelten Patienten. Es ist ja so, dass in den historischen Kontrollen sowohl aus dem D-A-CH-Register Daten vorlagen, also für den deutschsprachigen Raum, aber eben auch aus dem amerikanischen Register. Sie haben jetzt im Dossier nur die deutschen Daten sozusagen verwendet aus dem D-A-CH-Register. Wenn man das jetzt mal hier betrachtet, in der JAVELIN-Studie wurden 58 Prozent der Patienten aus den USA rekrutiert und 33 Prozent aus Europa, wenn wir jetzt einmal über einen – sage ich jetzt einmal – fairen oder eben adäquaten Vergleich oder Vergleichbarkeit der Studie sprechen, wäre für uns interessant, wie Sie zu der Entscheidung gekommen sind, die Daten aus den USA nicht zu berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Steinbach-Büchert.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck): Sie haben Recht. Für die vorbehandelten Patienten gibt es einmal Daten aus den USA und einmal aus der deutschsprachigen Region, Deutschland, Österreich und der Schweiz. Wir haben uns entschieden, die deutschsprachigen Daten darzustellen, um eher zu zeigen, wie der Versorgungskontext hier in Deutschland derzeit aussieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Dazu eine Rückfrage! Die um den Faktor 3 niedrigeren Ansprechraten in der deutschen Population haben nicht den Ausschlag gegeben, warum diese Population dargestellt wurde? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Steinbach.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Wen habe ich noch? – Frau Schütt.

Frau Schütt: Jetzt allgemein noch einmal zur Krankheit! Gibt es eigentlich andere prädiktive Biomarker beim Merkelzellkarzinom, die bekannt sind, außer jetzt PD-L1- und MCV-Status?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Gutzmer.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Man muss sagen, dass es beim Merkelzellkarzinom momentan gar keinen prädiktiven Biomarker gibt, also auch die Virusstatus und PD-L1 wurden ja in den Studien analysiert und korrelierten nicht mit dem Ansprechen; das heißt es gibt momentan einfach keinen prädiktiven Marker. Was uns in der Klinik bei diesen Patienten, ähnlich wie bei anderen Patienten, die mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden, halt jetzt so beeindruckt, ist gar nicht so sehr die Ansprechrate, sondern die Dauer des Ansprechens. Das heißt, wenn ein Patient anspricht, dann gehen wir auch von einem langfristigen Ansprechen aus. Die Probleme sind die Patienten, die nicht ansprechen; deren Anteil ist in der Zweitlinie höher als in der Erstlinie. Aber hier wollte ich noch auf die Dauer des Ansprechens einmal hinweisen, dass dies eigentlich das ist, was uns in der Klinik so beeindruckt und was wir zum Beispiel beim Melanom auch sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Noch einmal Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Vielleicht noch dazu: Die EMA hat ja auch diskutiert, dass gegebenenfalls in der Zweitlinie für die Ansprechraten auch der Mutational Load verantwortlich ist, der durch die Erstlinie mit Cisplatin-haltiger Chemotherapie induziert wird. Gibt es da irgendwelche Studiendaten, die das bestätigen könnten, dass Patienten mit höherem Mutational Load besser ansprechen unter Avelumab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Gutzmer.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Ja, das ist eine spannende Frage. Wir unterscheiden letztendlich heute zwei Untergruppen beim Merkelzellkarzinom. Einmal die, die den Virus haben; die haben in der Regel einen relativ niedrigen Mutational Load, und eine zweite Untergruppe, die UV-Licht-induziert ist, die hat einen hohen Mutational Load. Wie weit da jetzt eine Erstlinienchemotherapie eine zusätzliche Rolle spielt, dazu gibt es keine Daten. Aber unter dem Strich muss man sagen, dass beide Untergruppen von Patienten vergleichbar, also die Mutation, die mit Virus und die ohne Virus, vergleichbar auf die PD-L1-Therapie ansprechen – die Daten haben wir ja –, sodass ich denken würde, dass die

Erstlinienchemotherapie mit Platin keine große Rolle spielt, zumal auch die Ansprechraten in der Erstlinie höher sind als in der Zweitlinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben die Diskussion schon einmal durchgeführt beim Lungenkarzinom. Da ging es um PD-L1-Expression beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und auch Korrelation beim Mutational Load nach Strahlentherapie. Selber Punkt, dass offensichtlich Therapien Einfluss haben können sowohl auf den Mutational Load als auch auf die folgende Immunreaktion und da haben wir gedacht, dass selbst mit 400 bis 500 Patienten uns die Daten noch zu dünn waren. Das trifft hier aber deutlich noch zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Müller.

Herr Müller: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Wie behandeln Sie denn jetzt die Patienten, die nach Versagen der PD-L1-Therapie dann kommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer fängt an? – Herr Gutzmer.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Das ist in der Tat eine Problemgruppe, und die bekommen dann eine Chemotherapie, wenn sie überhaupt noch therapiefähig sind, muss man sagen. Also, dann diskutieren wir im Tumor Board Best Supportive Care als eine Option, und dann, da es oft häufig ältere und komorbide Patienten sind, eine Chemotherapie angepasst an den Allgemeinzustand des Patienten, also zum Beispiel Cisplatin Etoposid, wenn der Patient fit ist, oder wenn er zum Beispiel eine eingeschränkte Nierenfunktion hat, dann liposomal verkapseltes Doxorubicin. Das wäre eine Option. Aber bei einem ganzen Teil der Patienten, ich würde schätzen, so 30, 40 Prozent, ist auch Best Supportive Care dann angezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Und selbst wenn die Chemotherapie bekommen, zwei bis drei Monate ist das mittlere progressionsfreie Überleben unter Chemotherapie, also zwischen 60 und 90 Tagen liegen die Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? -

Frau Meidner: Ich habe noch eine Frage zur Vergleichbarkeit der Studiendaten mit den Daten aus der Literatur bzw. der historischen Kontrolle. Und zwar ist es ja so, dass Unterschiede im ECOG-Performance-Status zwischen der JAVELIN-Studie und den historischen Kontrolldaten aus den USA beobachtet werden. So haben in der JAVELIN-Studie 80 Prozent der nicht vorbehandelten Studienteilnehmer einen ECOG-Performance-Status von Null, während bei den historischen Kontrollen 22 Prozent den ECOG-Performance-Status von Null haben, und dieser Unterschied im Anteil ist jetzt der Grund meiner Frage, inwieweit das auf das Überleben einen Einfluss haben könnte, was in der Studie beobachtet wurde im Vergleich zu den Kontrolldaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Baum.

Herr Dr. Baum (Merck): Das ist eine Frage, die die Kliniker wahrscheinlich noch besser beantworten können. Ich glaube, dass der Unterschied zwischen ECOG-Performance-Status 0 und 1 nicht dramatisch hoch liegt in der Prognose der Patienten. Die Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 waren

in der JAVELIN-Studie ausgeschlossen, waren aber auch in dem Vergleichskollektiv, das Sie genannt haben, nur zu einem sehr, sehr geringen Anteil überhaupt dabei. Wir haben gerade gehört, dass die Patienten mit schlechtem Performance-Status sich in aller Regel überhaupt nicht für eine systemische Chemotherapie oder für eine systemische Therapie qualifizieren bzw. man sie sehr, sehr stark anpassen muss. Von daher glauben wir, dass das Studienkollektiv, was wir gewählt haben, schon repräsentativ ist für die Merkelzellkarzinom-Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gutzmer, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Ja, das ist in der Tat so, dass natürlich bei diesen klinischen Studien immer durch die Listen der Ein- und Ausschlusskriterien hier nur eine Selektion von letztendlich „guten“ Patienten stattfindet, die für so eine Studie geeignet sind und dies nicht unbedingt die klinische Realität widerspiegelt; das ist ja in allen klinischen Studien so. Aber letztendlich ist es beim Merkelzellkarzinom, wenn es einmal fernmetastasiert hat, wie folgt: Dann haben Sie eigentlich keinen Patienten – wenn ich so zurücküberlege –, der länger als zwölf bis 18 Monate überlebt hat; das waren schon die „guten“ Patienten. Und jetzt hier mit den PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren-Patienten, die deutlich über ein bis zwei Jahre überleben – diese Patienten haben wir ja –, aber das haben wir unter der Chemotherapie-Ära nie gesehen, egal, ob der Ausgangsstatus 0, 1 oder 2 war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann ergänzend?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie haben völlig Recht. Wir teilen genau Ihre Bedenken. Dazu finden wir es schwierig, diese indirekten Vergleiche zu machen, auch wenn wir nicht ganz sicher sind, ob die einzelnen Parameter wirklich so einen Einfluss haben, ECOG-0 und ECOG-1, wir denken, ECOG-2, ECOG-3 wären vielleicht die relevanteren Punkte. Es bleibt aber –, da sind wir uns einig, ohne dass wir das gemeinsam gemacht hatten –; wir sind relativ beeindruckt von den Daten. Das progressionsfreie Überleben bis neun Monate, das kennen wir so nicht. Sonst haben wir drei Monate unter der Chemotherapie, und das führt dann auch zur längeren Überlebenszeit, das ist der Grund, warum sich Avelumab bei dieser Krankheit so schnell durchgesetzt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? Ja, Herr Kuhn

Herr Kuhn: Wenn wir gerade bei der externen Validität der Studie sind. Es waren ja Patienten mit ZNS-Metastasen ausgeschlossen, genauso wie Patienten, die immunsupprimiert waren. Vielleicht können da die Kliniker auch noch einmal etwas dazu sagen. Bei HIV-Patienten stelle ich mir das eher unkritisch vor, bei Transplantierten wird wahrscheinlich ein Einsatz von PD-L1 eher kritisch beurteilt werden. Wie sehen Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Gutzmer.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Ja, das ist natürlich so, dass Sie, wenn Sie dem Patienten eine Therapie anbieten, diese Komorbiditäten im Blick haben müssen. Hirnmetastasen beim Merkelzellkarzinom sind, zumindest bei der Erstdiagnose einer Fernmetastasierung, eigentlich extrem selten. Vielleicht in der Endphase der Metastasierung kann es sein, aber da kann ich mich jetzt nicht daran erinnern, dass ich das in der Praxis einmal gesehen hätte. Und bei den autoimmunologischen Vorerkrankungen, Organtransplantierten, da muss man halt sehr gut abwägen, diese Lernkurve haben wir beim Melanom jetzt auch schon gemacht: Welchen Patienten können wir Checkpoint-Inhibitoren geben, welchen nicht? Was muss man den Patienten sagen, was ist das Risiko? Und da ist sicherlich ein

Ganzteil der Patienten, die solche Vorerkrankungen haben, die dann schon für die Checkpoint-Inhibition nicht infrage kommen, aber das sind dann Einzelfalldiskussionen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung Herr Wörmann und dann Herr Baum.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben nicht die großen Erfahrungen beim Merkelzellkarzinom mit dieser Erkrankung, auch wie hier schon diskutiert. Wir haben sie zum Beispiel beim Hodgkin; nach allogener Transplantation ist es schwierig, Immuncheckpoint-Inhibitoren einzusetzen, wenn es noch eine latente Abstoßungsreaktion gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Baum.

Herr Dr. Baum (Merck): Ich wollte nur ergänzen, dass ZNS-Metastasen nicht generell ausgeschlossen waren oder Hirnmetastasen. Sie mussten eben kontrolliert sein, durften nicht aktiv sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere Fragen sehe ich jetzt nicht mehr. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, Frau Osowski, aus Ihrer Sicht die wichtigen Punkte zusammenzufassen. Dann können wir diese Anhörung beenden. – Bitte schön.

Frau Dr. Osowski (Merck): Gerne ergreife ich abschließend noch einmal das Wort und fasse kurz zusammen. Avelumab ist die erste zugelassene Therapie in einer äußerst seltenen Erkrankung mit einem dramatischen Verlauf. Die Patienten profitieren durch ein über mehrere Jahre anhaltendes Ansprechen und eine erhaltene, verbesserte Lebensqualität. Unter Chemotherapie waren in den Beobachtungsstudien alle Patienten nach zwölf Monaten verstorben, hingegen war jeder dritte Patient unter Avelumab nach zwei Jahren noch am Leben. Somit liegt ausreichend Evidenz für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Ich danke Ihnen allen für eine gute und sachliche Diskussion und wünsche Ihnen noch einen angenehmen weiteren Sitzungsverlauf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren, danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir würden jetzt unterbrechen bis zur nächsten Anhörung Atezolizumab.

Schluss der Anhörung: 10.37 Uhr