

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Avelumab

Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund.....	6
1 Einführung	7
2 Nutzenbewertung	8
2.1 Fragestellung.....	8
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	8
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	8
2.4 Studiencharakteristika	9
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	17
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	17
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	18
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	18
2.5.4 Statistische Methoden.....	25
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	28
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	28
2.6.2 Mortalität.....	32
2.6.3 Morbidität.....	33
2.6.4 Lebensqualität	34
2.6.5 Sicherheit	35
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	39
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Avelumab	39
3.2 Design und Methodik der Studie	39
3.3 Wirksamkeit	42
3.4 Lebensqualität	44
3.5 Sicherheit.....	44
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
5 Zusammenfassung der Bewertung	46
Referenzen	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der JAVELIN-Studie	9
Tabelle 2: Protokolländerungen	14
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention der JAVELIN-Studie	16
Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	17
Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	19
Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	19
Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität	22
Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit	24
Tabelle 9: A priori definierte Analysepopulationen	26
Tabelle 10: Allgemeine Angaben	29
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation JAVELIN-Studie	30
Tabelle 12: Ergebnisse zum Gesamtüberleben der JAVELIN-Studie	32
Tabelle 13: Ergebnisse zum Tumoransprechen der JAVELIN-Studie	33
Tabelle 14: Rücklaufquoten der EQ-5D-VAS der JAVELIN-Studie	34
Tabelle 16: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse in der JAVELIN-Studie	35
Tabelle 17: Unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10 % in der JAVELIN-Studie	36
Tabelle 18: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der JAVELIN-Studie Teil A	38
Tabelle 19: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung der Studie JAVELIN Merkel 200	46

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
BOR	Bestes Gesamtansprechen
BMI	Body-Mass-Index
CD8	Cluster of differentiation 8
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
CK20	Cytokeratin 20
CR	Komplettes Ansprechen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D-A-CH	Deutschland, Österreich, Schweiz
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen
FFPE	formalinfixiert und paraffineingebettet
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomvirus
IERC	Unabhängiges Review Committee zur Endpunktbewertung
IHC	Immunohistochemie
IgG1	Immunoglobulin G1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irRC	immunvermittelte Ansprechkriterien
ITT	Intention-to-Treat
k. A.	Keine Angabe/n
KI	Konfidenzintervall
MCC	Merkelzellkarzinom
mMCC	Metastasiertes Merkelzellkarzinom
MCV	Merkelzell-Polyomavirus
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
N/n	Anzahl

NCI	National Cancer Institute
n.e.	Nicht erreicht
OGN	Obere Grenze des Normalbereichs
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD-1	Programmed death 1
PD-L1	Programmed death ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben
PK	Pharmakokinetik
PR	Teilweises Ansprechen
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SAP	Statistischer Analyseplan
SLD	Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TOI	Trial Outcome Index
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
USON	US Oncology Network
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
ZNS	Zentrales Nervensystem

Hintergrund

Avelumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avelumab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Avelumab in seiner Sitzung am 11. Dezember 2017 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 27. September 2017 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Die Nutzenbewertung wird am 2. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Das Merkelzellkarzinom (MCC) ist ein neuroendokrines kutanes Karzinom. Es erscheint als fester, schmerzloser, rot-violetter Hauttumor, der schnell wächst [20]. Die Erkrankung ist sehr selten. In Deutschland (Schleswig-Holstein) beträgt die altersadjustierte Inzidenz 0,3 bis 0,4 pro 100.000 Einwohner pro Jahr [6]. Beim MCC handelt es sich um eine aggressive Tumorerkrankung, bei der die erkrankungs-assoziierte Mortalität auf 33 bis 46 % geschätzt wird [20]. Die Einteilung des Schweregrades der Erkrankung erfolgt nach dem System des American Joint Committee on Cancer (AJCC) in vier Stadien: I) < 2 cm, keine Metastasen, II) > 2 cm, keine Metastasen, III) Tumor jeder Größe mit Lymphknotenmetastasen, IV) Tumor jeglicher Größe mit Fernmetastasen. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist stark abhängig vom Tumorstadium und wurde auf 51 bis 64 % für primäre Tumore ohne Metastasen, 35 bis 39 % für MCC mit Lymphknotenmetastasen und 14 bis 18 % für MCC mit Fernmetastasen geschätzt [10,13]. Eine Progression zu einem Tumorstadium mit Metastasierung ist häufig und tritt typischerweise in den ersten drei Jahren nach Diagnose auf [20].

Risikofaktoren für das Auftreten des MCC sind eine helle Haut, hohe Sonnenlichtexposition und das Alter. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt im Median über 70 Jahren [1,6,13]. Weiterhin sind immunsupprimierte Personen wie beispielsweise mit HIV infizierte Patienten, Patienten nach einer Organtransplantation und Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie überdurchschnittlich häufig von MCC betroffen [7,11,12]. Als eine mögliche Ursache dafür wird eine Infektion mit dem Merkelzell-Polyomavirus (MCV) gesehen, welches in 80 % des MCC vorkommt und möglicherweise zur Pathogenese des MCC beiträgt [9].

Zusammenfassend kann das MCC als seltener, schnell wachsender Tumor der Haut beschrieben werden, der im hohen Alter auftritt und mit einer hohen Sonnenlichtexposition und dem Merkelzell-Polyomavirus assoziiert ist.

Avelumab

Avelumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der gegen den immunmodulatorischen Zelloberflächen-Liganden PD-L1 (Programmed death ligand 1) gerichtet ist und mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen wird.

Der Wirkmechanismus von Avelumab beruht auf der Hemmung der Interaktion zwischen PD-L1 und seinem Rezeptor PD-1 (Programmed death 1). Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf die zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen aufgehoben, was zu einer Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zellantwort führt. Darüber hinaus soll Avelumab mittels einer antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität eine direkte Tumorzelllyse, die durch natürliche Killerzellen vermittelt ist, induzieren [8].

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Avelumab (Bavencio®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (mMCC).

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studie gemäß European Public Assessment Report (EPAR):

- JAVELIN Merkel 200: EMR100070-003: A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma.

Supportive Studie gemäß EPAR:

- Retrospective Observational Study to Evaluate Treatment Outcomes of Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma in a Community Oncology Setting (Obs001 Part A).
- Retrospective Observational Study to Evaluate Treatment Outcomes in Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma Following Chemotherapy (Obs001 Part B).

Die supportive Studie liefert Daten zu historischen Kontrollen für das metastasierte Stadium des MCC. Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit mit den Populationen der Studie JAVELIN Merkel 200 wird die Beobachtungsstudie mit den Teilen Obs001 Part A und Obs001 Part B nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (vgl. Kapitel 3).

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avelumab wurden folgende Dokumente herangezogen:

- Herstellerdossier zu Avelumab Teil A und Teil B.
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Dokumente des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [8].
- Interimsstudienbericht, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan (SAP) der Studie JAVELIN Merkel 200 inklusive entsprechender Addenda sowie Zusatzauswertungen [14,15,16,17].

Weitere eingereichte, nicht zur Nutzenbewertung von Avelumab verwendete Dokumente:

- Studienbericht und Protokoll der Beobachtungsstudie Obs001 (Teil A und Teil B) [18].

2.4 Studiencharakteristika

Die Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab basiert auf der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (im Folgenden JAVELIN-Studie genannt). Die Phase-II-Studie wird nachfolgend in den Tabellen 1 bis 3 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der JAVELIN-Studie

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (mMCC) bestehend aus zwei Studienteilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil A: mit Chemotherapie vorbehandelte Patienten • Teil B: nicht vorbehandelte Patienten <p>JAVELIN-Studie Teil A</p> <p>Teil A untersucht Avelumab bei mMCC-Patienten mit einem Progress nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium.</p> <p>Die Intervention wurde bis zum Auftreten einer klinischen Krankheitsverschlechterung oder unzumutbaren Toxizität, dem Abbruch der Therapie oder dem Austritt aus der Studie durchgeführt.</p> <p>Als primärer Endpunkt wurde das durch ein unabhängiges Review Committee (IERC) bewertete Beste Gesamtansprechen (Best Overall Response; BOR) definiert. In Form eines Interimsstudienberichtes liegen die Ergebnisse der primären Analyse vor. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Die primäre Analyse wurde durchgeführt. Ein Teil der Patienten steht noch unter Behandlung bzw. unter Nachbeobachtung.</p> <p>JAVELIN-Studie Teil B</p> <p>Teil B untersucht Avelumab bei mMCC-Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium. Die Dauer der Intervention entspricht der Dauer in Teil A.</p> <p>Als primärer Endpunkt wurde das durch das IERC beurteilte Dauerhafte Ansprechen definiert. Die Rekrutierung der Patienten in die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Zum Datenschnitt vom 24. März 2017 waren 39 von 112 geplanten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Studiendosis erhalten haben.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre. • Histologisch bestätigtes MCC (immunhistochemischer Nachweis von CK20 oder einer anderen geeigneten Cytokeratin-Expression, wie z. B. Pancytokeratin, AE1/AE3 oder Cam5.2 in der Tumorzelle). • Metastasiertes Stadium des MCC. • ECOG-PS 0 oder 1. • Geschätzte Lebenserwartung > 12 Wochen. • Messbare Erkrankung mit mindestens einer unidimensional messbaren Läsion gemäß RECIST Version 1.1 (einschließlich Hautläsionen). • Adäquate hämatologische Funktion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl weißer Blutkörperchen $\geq 3 \times 10^9/l$ ○ Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ○ Lymphozytenzahl $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ○ Blutplättchenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ ○ Hämoglobin ≥ 9 g/dl (Transfusion war erlaubt) • Adäquate hepatische Funktion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ Obere Grenze des Normalbereichs (OGN) ○ Aspartat-Aminotransferase $\leq 2,5 \times$ OGN ○ Alanin-Aminotransferase $\leq 2,5 \times$ OGN • Adäquate renale Funktion:

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Teil A: geschätzte Kreatinin-Clearance > 50 ml/min (gemäß Cockcroft-Gault-Formel) ○ Teil B: geschätzte Kreatinin-Clearance > 30 ml/min (gemäß Cockcroft-Gault-Formel) ● Effektive bzw. für Teil B hoch effektive Kontrazeption für Männer und Frauen, falls die Möglichkeit einer Empfängnis besteht. <p><u>Zusätzlich für JAVELIN-Studie Teil A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vorbehandlung mit mindestens einer Erstlinienchemotherapie zur Behandlung des mMMC mit Progression nach der letzten Behandlung mit Cyclophosphamid, Topotecan, Doxorubicin, Epirubicin, Vincristin, Carboplatin, Cisplatin oder Etoposid in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin. ● Aktuelle Biopsieuntersuchung (innerhalb von vier Wochen vor Studieneinschluss); Archivmaterial wurde akzeptiert, wenn keine neue Biopsie gemacht werden konnte. <p><u>Zusätzlich für JAVELIN-Studie Teil B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Bestätigung des M1-Status bei Studieneintritt. ● Keine Vorbehandlung des mMCC. Vorbehandlung mit adjuvanter Chemotherapie war erlaubt, falls das Ende der Behandlung ≥ 6 Monate vor Studienbeginn lag. ● Bereitstellung eines kürzlich angefertigten formalinfixierten und paraffineingebetteten (FFPE) Blocks mit Tumorgewebe (vorzugsweise innerhalb von 6 Monaten); wenn der FFPE-Block nicht vollständig zur Verfügung gestellt werden konnte, sollten Schnitte aus diesem Block frisch angefertigt werden; Durchführung einer Biopsie, falls kein Tumorgewebe verfügbar war. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Gegenwärtige Behandlung mit einem nicht erlaubten Arzneimittel. ● Vorbehandlung mit einem Antikörper/Arzneimittel, der/das auf koregulatorische Proteine der T-Zell-Aktivität (z. B. anti-PD-1, anti-PD-L1 oder CTLA-4-Antikörper) abzielt. ● Gleichzeitige antitumorale Behandlung (z. B. zytoreduktive Therapie, Strahlentherapie [Ausnahme palliative Knochenbestrahlung oder oberflächliche Nicht-Ziel-läsionen], Immuntherapie oder Zytokintherapie außer Erythropoietin). Strahlentherapie für oberflächliche Läsionen war nicht erlaubt, falls die Läsionen als Ziel-läsionen in der Auswertung der Wirksamkeit berücksichtigt wurden oder die Auswertung der Wirksamkeit hätten beeinflussen können. ● Große chirurgische Eingriffe (ausgenommen einer diagnostischen Biopsie) innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Studienbehandlung und/oder auch länger zurückliegend, falls der Patient sich noch nicht vollständig davon erholt hat. ● Gleichzeitige systemische Therapie mit Steroiden oder anderen Immunsuppressiva oder Einnahme einer anderen Prüfmedikation innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienmedikation; eine kurze systemische Therapie (gegen allergische Reaktionen) oder die Behandlung von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen war erlaubt, sowie eine Steroid-Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz. ● Patienten mit aktiven Metastasen des ZNS oder mit einer Vorgeschichte einer behandelten Metastase des ZNS (Operation oder Strahlentherapie); Ausnahmen: Vollständige Erholung von der Behandlung, keine Progression in den letzten zwei Monaten und kein Bedarf an einer weiteren Steroid-Therapie. ● Vorangegangene maligne Erkrankung (außer MCC) in den letzten fünf Jahren; Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Teil A: Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder in situ Zervixkarzinom, ○ Teil B: Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder in situ Karzinom der Haut, der Harnblase, der Zervix, des Darms, der Brust oder niedriggradige intraepitheliale Neoplasie der Prostata oder Grad 1-Prostatakarzinom. ● Vorangegangene Organtransplantation, einschließlich allogene Stammzelltransplantation.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Vorgeschichte eines positiven HIV-Tests oder AIDS oder positiver Test auf Hepatitis B oder Hepatitis C (akute oder chronische Infektion). • Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung oder aktive Autoimmunerkrankung (Ausnahme: Vitiligo) oder eine Immunschwäche, die eine Behandlung mit Immunsuppressiva erfordert. • Bekannte schwere Überempfindlichkeit gegenüber monoklonalen Antikörpern (CTCAE-Grad ≥ 3, Version 4.0), Vorgeschichte einer Anaphylaxie oder unkontrolliertes Asthma (d. h. mind. drei Merkmale eines teilweise kontrollierten Asthmas). • In Verbindung mit einer Vorbehandlung bestehende Toxizität des CTCAE-Grad > 1 (Version 4.0); eine sensorische Neuropathie vom Grad ≤ 2 war erlaubt. • Schwanger oder stillend. • Bekannter Alkohol- oder Drogenmissbrauch. • Klinisch signifikante (d. h. aktive) kardiovaskuläre Erkrankung: Schlaganfall (< 6 Monate vor Einschluss), Myokardinfarkt (< 6 Monate vor Einschluss), instabile Angina, kongestive Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq II$) oder schwerwiegende kardiale Arrhythmie, die eine Behandlung erfordert. • Alle anderen medizinisch signifikanten Erkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen), die nach Meinung des Prüfarztes die Verträglichkeit der Prüfmedikation beeinträchtigen könnten. • Nicht-onkologische Vakzintherapie zur Verhinderung von Infektionserkrankungen (z. B. saisonale Grippeimpfung, HPV-Impfung) innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Studienmedikation; Impfungen während der Studie waren nicht erlaubt (Ausnahme: Inaktive Vakzine, z. B. inaktivierte saisonale Grippeimpfung).
Intervention und Zahl der Patienten	Intervention Avelumab <u>JAVELIN-Studie Teil A (vorbehandelte mMCC-Patienten)</u> <ul style="list-style-type: none"> • 125 Patienten wurden gescreent • 88 Patienten wurden eingeschlossen <u>JAVELIN-Studie Teil B (nicht vorbehandelte mMCC-Patienten)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Geplanter Einschluss: n=112 • Zum Datenschnitt vom 24. März 2017 eingeschlossen und mit ≥ 1 Studiendosis behandelt: n=39.
Ort und Zeitraum der Durchführung	Ort der Durchführung Teil A in 38 Studienzentren in den USA, Australien, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Spanien und der Schweiz. Teil B bisher in USA und Westeuropa. Studiendauer und Datenschnitte <u>JAVELIN-Studie Teil A</u> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss des ersten Patienten: 3. Juli 2014. • Einschluss des letzten Patienten gemäß Dossier Modul 4: 3. September 2015. • Geplantes Studienende: 5 Jahre nachdem der letzte Patient die letzte Dosis Avelumab erhalten hat bzw. nachdem der letzte Patient verstorben ist. • Bisherige Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Futility-Interimsanalyse: 3 Monate nach Einschluss von 20 Patienten. ○ Interimsanalyse (6 Monate nach Einschluss von 56 Patienten): 20. November 2015. ○ Primäre Analyse (6-Monats-Follow-up): 3. März 2016. ○ 12-Monats-Follow-up: 3. September 2016. ○ 18-Monats-Follow-up: 24. März 2017.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>JAVELIN-Studie Teil B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss des ersten Patienten: 31. März 2016. • Rekrutierung noch nicht abgeschlossen. • Geplantes Studienende laut Protokoll: 5 Jahre nachdem der letzte Patient die letzte Dosis Avelumab erhalten hat bzw. nachdem der letzte Patient verstorben ist. • Bisherige Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Interimsanalyse: 30. Dezember 2016. ○ 2. Interimsanalyse: 24. März 2017.
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primäre Endpunkte</p> <p><u>JAVELIN-Studie Teil A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BOR (IERC) • Primäres Zielkriterium: ORR (IERC) auf Basis des primären Endpunkts BOR (IERC) <p><u>JAVELIN-Studie Teil B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauerhaftes Ansprechen (IERC) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p><u>JAVELIN-Studie Teil A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens (IERC) • PFS (IERC) • Unerwünschte Ereignisse • OS • Tumoransprechen nach 6 und 12 Monaten • Serumtiter der anti-Avelumab-Antikörper • Pharmakokinetik • Dauerhaftes Ansprechen (im SAP definiert) <p><u>JAVELIN-Studie Teil B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • BOR (IERC) • Dauer des Ansprechens (IERC) • PFS (IERC) • Unerwünschte Ereignisse • Tumoransprechen nach 6 und 12 Monaten • Serumtiter der anti-Avelumab-Antikörper • Pharmakokinetik <p>Explorative Endpunkte</p> <p><u>JAVELIN-Studie Teil A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BOR, Dauer des Ansprechens und PFS laut Prüfarztbewertung. • Immunvermitteltes BOR und PFS gemäß modifizierter immunvermittelter Ansprechkriterien (Prüfarzt). • Zeit bis zur Progression während letzter vorangegangener Krebsbehandlung im Vergleich zu PFS unter Avelumab. • Tumorschrumpfen der Zielläsionen zu verschiedenen Zeitpunkten. • Expression von PD-L1. • Änderungen löslicher Faktoren, z. B. Zytokinprofile. • Änderung MCV-spezifischer humoraler Reaktionen. • Veränderung im EQ-5D. • Veränderung im FACT-M (Lebensqualität). • Semistrukturierte Patienteninterviews zur Erkrankung (Symptome, Einfluss auf das tägliche Leben) und empfundenen Behandlungseffekten.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>JAVELIN-Studie Teil B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauerhaftes Ansprechen, BOR, Dauer des Ansprechens und PFS laut Prüfarztbewertung. • Immunvermitteltes BOR und PFS gemäß modifizierter immunvermittelter Ansprechkriterien (IERC). • Tumorschrumpfen der Zielläsionen zu verschiedenen Zeitpunkten. • Expression von PD-L1. • Änderungen löslicher Faktoren, z. B. Zytokinprofile. • MCV-Status im Tumorgewebe vor Behandlungsbeginn. • Veränderung im EQ-5D. • Veränderung im FACT-M (Lebensqualität). • Semistrukturierte Patienteninterviews zur Erkrankung (Symptome, Einfluss auf das tägliche Leben) und empfundenen Behandlungseffekten. • Zeit bis zum Ansprechen (im SAP definiert). <p>Post hoc im Studienbericht und Dossier zusätzlich dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil A: Zeit bis zum Ansprechen.
Subgruppenanalysen¹⁾	<p>Explorativ</p> <p><u>JAVELIN-Studie Teil A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PD-L1-Expression (< 1 vs. ≥ 1 %; Untersuchung weiterer Grenzwerte (5 %, 50 %) möglich) • Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Abstammung (weiß vs. nicht-weiß) • Ethnizität (hispanisch vs. nicht-hispanisch; japanisch vs. nicht-japanisch) • Regionen gepoolt (Nordamerika und Australien vs. Europa vs. Andere). • Zeit zwischen initialer Diagnose und Eintritt in die Studie (≤ 1 vs. > 1 Jahr bis ≤ 2 vs. > 2 Jahre) • ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1) • Krankheitslast (Baseline-SLD ≤ Median vs. Baseline-SLD > Median) • Anzahl an systemischen Therapien für metastasierende oder lokal fortgeschrittene Erkrankung (1 vs. ≥ 2) <p><u>JAVELIN-Studie Teil B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre; ≤ Median vs. > Median) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. afroamerikanisch vs. andere) • Regionen gepoolt (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Andere) • PD-L1-Tumorzellexpression (< 1 vs. ≥ 1%; < 5 vs. ≥ 5 %) • MCV-Status des Tumors basierend auf IHC und PCR (positiv vs. negativ) • Kombination PD-L1-Expression (Cut-off 1 %) und MCV-Status anhand von IHC (PD-L1⁺/MCV⁺ vs. PD-L1⁺/MCV⁻ vs. PD-L1⁻/MCV⁺ vs. PD-L1⁻/MCV⁻) • Zeit zwischen initialer Diagnose und Studieneintritt (≤ 1 vs. > 1 Jahr bis ≤ 2 vs. > 2 Jahre) • ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1) • Krankheitslast anhand IERC (Baseline-SLD ≤ Median vs. Baseline-SLD > Median) • Viszerale Metastasen zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden) • Anzahl vorangegangener systemischer Vortherapien (0 vs. ≥ 1) • Lokalisation des Primärtumors (Haut vs. Nicht-Haut) • Lymphknotenbefall erst zu Baseline (ja vs. nein) • Baseline-CD8-T-Zelldichte basierend auf % CD8⁺-Zellen und Anzahl an CD8⁺-Zellen/mm² (< Median vs. ≥ Median)

¹⁾ Festlegung der Subgruppenanalysen erfolgte z.T. post hoc.

Abkürzungen: BOR: Bestes Gesamtansprechen; CD8: Cluster of differentiation 8; CK20: Cytokeratin 20; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FFPE: formalinfixiert und paraffin eingebettet; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HPV: Humanes Papillomvirus; IERC: Unabhängiges Review Committee zur Endpunktbewertung; IHC: Immunohistochemie; MCC: Merkelzellkarzinom; MCV: Merkelzell-Polyomavirus; OGN: Obere Grenze des Normal-bereichs; ORR: Objektive Ansprechrage; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PD-1: Programmed death 1; PD-L1: Programmed death ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SLD: Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Das Studienprotokoll Version 1.0 vom 31. Januar 2014 wurde mehrfachen Änderungen unterzogen. Wesentliche Veränderungen sind nachfolgend dargestellt. Zum Zeitpunkt der ersten beiden Protokolländerungen waren noch keine Patienten rekrutiert. Es ist unklar, wie viele Patienten unter den nachfolgenden einzelnen Protokollversionen aufgenommen wurden.

Tabelle 2: Protokolländerungen

Version	Wesentliche Änderung
Version 2.0 vom 10. April 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Häufigkeit der EKG-Untersuchung. • Überarbeitung der Ausschlusskriterien: Strahlentherapie bei oberflächlichen Läsionen ist nicht zulässig, wenn die Läsionen als Zielläsionen in der Wirksamkeitsbewertung betrachtet werden oder die Wirksamkeitsbewertung beeinflussen können. • Klarstellung zur erforderlichen Prämedikation; Flexibilität diesbezüglich auf der Grundlage lokaler Behandlungsstandards und Leitlinien möglich.
Version 3.0 vom 6. Juni 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Tumoransprechen nach 6 und 12 Monaten als sekundäres Zielkriterium ergänzt. • Konkretisierung zum PK-Profil, Wechsel vom exploratorischen zum sekundären Zielkriterium. • Klarstellung zur Untersuchung der Immunogenität der Studienmedikation, Wechsel vom exploratorischen zum sekundären Zielkriterium. • Folgende exploratorische Endpunkte ergänzt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zur Progression während letzter vorangegangener Krebsbehandlung im Vergleich zu PFS unter Avelumab ○ EQ-5D ○ FACT-M • Ergänzung einer weiteren exploratorischen Analyse nach 12 Monaten nach Einschluss des letzten Patienten, die die Analyse der sekundären und explorativen Endpunkte wiederholt. • Ergänzung der Per-Protocol-Population. • Klarstellung zu Abbruchkriterien bezüglich therapeutischen Versagens.
Version 4.0 vom 5. September 2014 ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der optionalen Patienteninterviews (explorativer Endpunkt). • Ergänzung eines Einschlusskriteriums zur Verfügbarkeit von Tumormaterial.
Version 4.1 vom 16. September 2014 ¹⁾	<p>Amendment für Deutschland:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Löschen des Verweises auf die CT-Untersuchung. Die Anforderung an CT-Scans wurde aufgrund der Strahlenschutzrichtlinien in Deutschland gestrichen.
Version 5.0 vom 17. November 2014 ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Streichung, dass Patienten mit CR die Behandlung abbrechen müssen. • Ergänzung, dass Probanden mit bestätigtem CR mindestens 6 Monate und höchstens 12 Monate in Behandlung bleiben. • Streichung der 1-Jahres-Zeitbeschränkung für die Wiederaufnahme der Behandlung bei Patienten, die CR bestätigt haben und einen Rückfall nach Absetzen der Behandlung hatten. • Hinzufügen eines Algorithmus für die Behandlung immunvermittelter UE.
Version 6.0 vom 22. Dezember 2014 ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen neuer Safety-Visiten an Woche 2, 4 und 6 für Blutabnahmen zur Bestimmung der Leberenzyme bei Patienten mit Lebermetastasen.

Version	Wesentliche Änderung
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Einschlusskriteriums zur Leberfunktion: alle Probanden müssen ALT- und AST-Werte von $\leq 2,5 \times$ OGN aufweisen. • Hinzufügen des Einschlusskriteriums der geschätzten Lebenserwartung von > 12 Wochen.
Version 7.0 vom 26. Februar 2015 ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Tumorschrumpfen als exploratorischen Endpunkt ergänzt. • Zeitpunkt der Interimsanalyse geändert. • Aktualisierung zu Sicherheitsergebnissen. • Löschen des MCV-Ansprechens aus dem Bewertungsplan.
Version 8.0 vom 8. Januar 2016 ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Initiierung des Studienteils B nachdem der Patienteneinschluss für Teil A abgeschlossen war: Untersuchung einer Kohorte von Probanden, die keine vorherige systemische Behandlung im metastasierten Stadium erhalten hatten.
Version 9.0 vom 31. März 2016 ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Harmonisierungen (u. a. bzgl. End-of-Treatment-Visite, Safety-Follow-up, Definition adäquater Nierenfunktion) zwischen Teil A und Teil B.
Version 10.0 vom 20. Oktober 2016 ^{1),2)}	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Anzahl an Patienten in Teil B von 62 auf 112 Patienten, um eine präzisere Schätzung des Dauerhaften Ansprechens zu ermöglichen. • Aktualisierung zum OS-Follow-up: erfolgt bis zu 5 Jahre nachdem der letzte Patient die letzte Avelumab-Dosis erhalten hat oder der letzte Patient verstirbt, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. • Zeitpunkt der primären Analyse in Teil B von 9 auf 15 Monate nach Einschluss des letzten Patienten geändert. • Streichung der Anforderung, Patienten mit wiederholten IRR oder UE Grad ≥ 2 dauerhaft aus der Studienbehandlung auszuschließen, um den Patienten die Fortsetzung der Behandlung zu ermöglichen, wenn dies medizinisch sinnvoll ist. • Aktualisierung zur Tumorbewertung für Teil A: nach Woche 55 (12 Monate) werden die Scans alle 12 Wochen durchgeführt. • Ergänzung: Es ist zulässig, dass Probanden in Teil A, die 10 mg/ml Aveluamb erhalten, bei Bedarf auf 20 mg/ml umgestellt werden.
Version 11.0 vom 23. Mai 2017 ^{1),2)}	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Einschlusskriterien bzgl. Nierenfunktion: Anforderung an Kreatinin-Clearance von > 50 auf > 30 ml/min gemäß Cockcroft-Gault-Formel für die relativ ältere Patientenpopulation gelockert, um zu ermöglichen, dass Avelumab einer größeren Anzahl an Patienten zur Verfügung steht. • Ergänzung für Teil B: Wenn kein Tumorgewebe vorhanden ist, ist eine neue Biopsie erforderlich. • Aktualisierung: Prämedikation ist nur für die ersten 4 Infusionen erforderlich. • Aktualisierung zum Management und Follow-up der immunvermittelten UE. • Ergänzung: Patienten mit asymptomatischen Lipase- oder Amylase-Erhöhen Grad ≥ 3 dürfen die Behandlung fortsetzen. • Ergänzung: Einsatz des Hormonersatzes mit Kortikosteroiden für Patienten mit Nebenniereninsuffizienz war erlaubt, vorausgesetzt, sie werden nur zum Zwecke des Hormonersatzes und in Dosen ≤ 10 mg/Tag oder äquivalentes Prednison verabreicht. • Änderung der Definition „Überdosierung“ auf ≥ 10 % der berechneten Dosis als Ergebnis der neuesten Sicherheitsinformationen. • Verzicht der Visiten an Woche 4 und 6, da ein zusätzliches Sicherheitsmonitoring nach der Durchführung der Primäranalyse und der aktualisierten Sicherheitsanalyse und mit der FDA-Zulassung als unnötig erachtet wurde.

¹⁾ Protokolländerung wurde nach Einschluss des ersten Patienten in Teil A am 3. Juli 2014 erstellt.

²⁾ Protokolländerung wurde nach Einschluss des ersten Patienten in Teil B am 31. März 2016 erstellt.

Abkürzungen: AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen; EQ-5D: Euro-QoL-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; FDA: U. S. Food and Drug Administration; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention der JAVELIN-Studie

<p>Intervention</p> <p>Avelumab 10 mg/kg Körpergewicht i.v. über 60 Minuten (-10 bzw. +20 Minuten) einmal alle zwei Wochen.</p> <p><u>Prämedikation</u></p> <p>Bis zur Protokolländerung vom 23. Mai 2017 wurde zur Abschwächung infusionsbedingter Reaktionen vor jeder Avelumab-Infusion eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) und Paracetamol (i.v. oder oral) verabreicht. Ab der Protokolländerung vom 23. Mai 2017 war die Prämedikation nur für die ersten vier Avelumab-Infusionen zwingend erforderlich. Für die nachfolgenden Avelumab-Dosen wurde eine Prämedikation basierend auf der klinischen Einschätzung und dem Vorhandensein / Schweregrad früherer Infusionsreaktionen verabreicht.¹⁾</p> <p>Dieses Regime konnte auf der Grundlage lokaler Behandlungsstandards und -richtlinien modifiziert werden. Steroide waren als Prämedikation nicht zulässig.</p> <p><u>Behandlungsdauer</u></p> <p>Die Dauer der Avelumab-Behandlung erfolgte bis zum Auftreten einer klinischen Verschlechterung (d. h. Auftreten neuer Symptome oder Symptomverschlechterung, eine mehr als 14-tägige andauernde Veränderung des ECOG-PS zu ECOG-PS \geq 3 oder Verabreichung einer Salvage-Therapie), einer inakzeptablen Toxizität oder einem anderen im Studienprotokoll definierten Abbruchgrund²⁾.</p> <p>Ergänzende Erläuterungen im Protokoll zur Therapiedauer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach einem radiologisch festgestellten Progress konnte der Patient mit Avelumab weiterbehandelt werden, solange keine klinische Verschlechterung vorlag und der Prüfarzt der Ansicht war, dass der Patient von der Weiterbehandlung mit Avelumab profitiert. • Für Teil A: Patienten mit einem kompletten Ansprechen (CR) sollten nach Bestätigung des Ansprechens nach Ermessen des Prüfarztes für mindestens 6 Monate und maximal 12 Monate weiterbehandelt werden. Eine darüberhinausgehende Weiterbehandlung war nach Absprache mit dem Sponsor möglich. • Für Teil B: Patienten mit einer CR sollten nach der Response-Bestätigung mindestens 12 Monate (nach Ermessen des Prüfarztes) weiterbehandelt werden. Eine über 12 Monate hinausgehende Weiterbehandlung war nach Absprache mit dem Sponsor möglich. • Für Teil A und B: Falls ein Patient mit einer bestätigten CR nach Beenden der Behandlung, aber vor Abschluss der Studie einen Rückfall erleidet, war die einmalige Wiederaufnahme der Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes und mit Zustimmung des Medical Monitors möglich. Um für eine Wiederbehandlung in Frage zu kommen, durfte der Patient keine Toxizität erfahren haben, die zum Abbruch der Behandlung der initialen Avelumab-Therapie geführt hatte. Probanden mit Wiederbehandlung verbleiben in der Studie und werden entsprechend dem Protokoll behandelt und überwacht.³⁾
<p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <p>Alle Medikamente (mit Ausnahme derjenigen, die nach dem Prüfplan nicht zugelassen sind), die für die Patienten als notwendig erachtet wurden und nicht mit dem Studienmedikament interferieren, konnten verabreicht werden.</p>
<p><u>Nicht erlaubte Medikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die unter den Ausschlussgründen gelisteten Medikamente. • Immuntherapeutische/immunsuppressive Medikamente (d. h. Chemotherapie oder systemische Kortikosteroide mit Ausnahme einer Kurzzeitbehandlung allergischer Reaktionen oder Behandlung immunvermittelter UE), experimentelle pharmazeutische Produkte. • Alle Impfstofftherapien zur Vorbeugung von Infektionskrankheiten (z. B. saisonaler Grippeimpfstoff, Impfstoff gegen das humane Papillomvirus); Ausnahme: Verabreichung des inaktiven Grippeimpfstoffs. • Wachstumsfaktoren (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor oder Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor). Ausnahme: Erythropoietin und Darbepoietin alpha nach Ermessen des Prüfarztes.

¹⁾ Einschluss der Patienten in Teil A vom 3. Juli 2014 bis 3. September 2015, in Teil B ab 31. März 2016.

²⁾ Abbruchgründe der Studienmedikation laut Protokoll:

- Therapeutisches Versagen

- Auftreten eines klinisch relevanten Ausschlusskriteriums, das die Sicherheit des Patienten beeinflusst (falls das Beenden aus Sicht des Prüfarztes und/oder Sponsors als nötig erachtet wurde).
- Therapeutisches Versagen, das die Verabreichung eines weiteren Arzneimittels erforderte.
- UE des CTCAE-Grad ≥ 3 oder wiederkehrende UE des CTCAE-Grad 2b.
- Auftreten eines UE, das zum Behandlungsabbruch führt.
- Auftreten einer Schwangerschaft.
- Verabreichung einer nicht erlaubten Begleittherapie, bei der im Studienprotokoll ein Behandlungsabbruch vorgesehen ist.
- Mangelnde Compliance.

³⁾ Die nach Wiederaufnahme der Behandlung gesammelten Daten werden nur in die Datenauflistung aufgenommen. Sie werden nicht für die Sicherheits- und Wirksamkeitsanalyse mit Ausnahme der Gesamtüberlebenszeit herangezogen.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) als patientenrelevant eingestuften Endpunkte sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben	Mortalität	•	•
Progressionsfreies Überleben	Morbidität	•	-
Tumoransprechen (IERC) <ul style="list-style-type: none"> • Bestes Gesamtansprechen • Objektive Ansprechrates • Dauer des Ansprechens • Zeit bis zum Ansprechen • Dauerhaftes Ansprechen (Ansprechen ≥ 6 Monate) 		•	○
EQ-5D-VAS zur Messung der Symptomatik		•	•
FACT-M	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	•	•
Semistrukturierte Patienteninterviews		•	-
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	•	•
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3		•	•
Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses		•	•
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> • Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis • Infusionsbedingte Reaktion 		•	•

- Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- Tumoransprechen wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft. Als primäre Endpunkte der Studie werden Bestes Gesamtansprechen und Dauerhaftes Ansprechen ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; IERC: Unabhängiges Review Committee zur Endpunktbewertung; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Abweichend von der Einschätzung des pU werden die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) und Tumoransprechen für die Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Die Erhebung des PFS und des Tumoransprechens erfolgte mittels bildgebender Methoden. Somit wurden ausschließlich morphologische Merkmale des Tumorausmaßes bzw. -wachstums erfasst und die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik nicht berücksichtigt. Da keine Nachweise zur Validität dieser Endpunkte als Surrogatparameter für einen entsprechenden patientenrelevanten Endpunkt vorliegen, werden sie als nicht patientenrelevant eingestuft. Die Ergebnisse zum Tumoransprechen in der Operationalisierung Bestes Gesamtansprechen werden in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da es sich dabei um den primären Endpunkt des Teils A der JAVELIN-Studie handelt. Für den primären Endpunkt des Teils B liegen noch keine Daten vor.

Der pU stellt für die Ableitung des Zusatznutzens ergänzend die Ergebnisse semistrukturierter Patienteninterviews des Teils A der JAVELIN-Studie dar. Themen der Interviews waren die Erkrankung (Symptome, Einfluss auf das tägliche Leben) sowie die empfundenen Behandlungseffekte von Avelumab. Die optionalen Patienteninterviews wurden mit einer Protokollergänzung vom 5. September 2014 etwa ein halbes Jahr nach Einschluss des ersten Patienten eingeführt. Die Teilnehmerate an diesen Interviews lag für Teil A der JAVELIN-Studie unter 25 %. Insgesamt sind diese qualitativen Daten nicht geeignet, um valide Aussagen zum Nutzen von Avelumab für die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzuleiten. Daher werden die Daten der Patienteninterviews nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Bei der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Interventionsstudie JAVELIN handelt es sich um eine unkontrollierte Phase-II-Studie. Daraus ergibt sich auf Studien- und Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotential.

Die Vergleichbarkeit der Patienten aus der Interventionsstudie mit den vom pU vorgelegten historischen Kontrollen konnte nicht nachgewiesen werden (vgl. Kapitel 3), sodass bei Betrachtung eines indirekten Vergleiches von einem hohen Maß an Verzerrung auszugehen ist. Daher werden die Daten der historischen Kontrollen in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 5–8.

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung	<p>Das Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>, OS) ist definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Gabe von Avelumab und dem Tod, unabhängig von der Todesursache.</p> <p><u>Follow-up nach Beenden der Avelumab-Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • vierteljährlich • bis 5 Jahre nachdem der letzte Patient die letzte Dosis der Studienmedikation erhalten hat oder der letzte Patient verstorben ist • das Follow-up der Studie ist noch nicht abgeschlossen <p><u>Zensierungen</u></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren und Patienten, die Lost to Follow-up waren, wurden zum Zeitpunkt der letztverfügbaren Datenerhebung (Datum des letzten Kontaktes, der letzten Visite, der letzten Gabe von Avelumab oder des letzten Scans) zensiert.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Erhebung des Endpunkts ist valide. Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar und wird in der Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidiät

Endpunktkategorie Morbidiät	
Endpunkt	Tumoransprechen: Bestätigtes Bestes Gesamtansprechen / Objektive Ansprechrare und Dauerhaftes Ansprechen
Operationalisierung	<p>Das Tumoransprechen wurde in der JAVELIN-Studie (Teile A und B) nach den RECIST-Kriterien Version 1.1 sowohl durch ein unabhängiges Review Committee (IERC) als auch von einem Prüfarzt bewertet.</p> <p>Das <i>Bestätigte Beste Gesamtansprechen</i> (BOR) basiert auf der IERC-Bewertung und ist definiert als das beste Ansprechen über alle Tumoruntersuchungen zwischen Behandlungsbeginn und Feststellen der Krankheitsprogression hinweg, wobei Tumorbewertungen nach Beginn einer Folgebehandlung ausgeschlossen wurden. Ein teilweises oder komplettes Ansprechen musste in einer Folgeuntersuchung (bevorzugt nach sechs Wochen, jedoch nicht früher als fünf Wochen nach der ersten Messung des Ansprechens) bestätigt werden.</p> <p>Die <i>Objektive Ansprechrare</i> (ORR) ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten Besten Gesamtansprechen, das entweder als teilweises oder komplettes Ansprechen nach RECIST Version 1.1 durch das IERC bewertet worden war.</p> <p>Das <i>Dauerhafte Ansprechen</i> ist definiert als komplettes oder teilweises Ansprechen in der IERC-Bewertung, das für mindestens 6 Monate Bestand hatte. Für Teil B der JAVELIN-Studie liegen für diesen Endpunkt noch keine Daten vor.</p> <p><i>Dauer des Ansprechens</i> war für Patienten mit einem bestätigten Ansprechen definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation eines Ansprechens bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder bis zum Tod (falls dieser innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Tumorbewertung eintrat), je nachdem welches Ereignis früher auftrat. Bei</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Patienten mit einem bestätigten Ansprechen, für die keine Progression oder Tod innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung dokumentiert war, wurde die Dauer des Ansprechens zum Zeitpunkt der letzten Tumorevaluierung zensiert.</p> <p><i>Zeit bis zum Ansprechen</i> war für Patienten mit einem Objektiven Ansprechen definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur ersten Dokumentation eines Objektiven Ansprechens (teilweise oder komplett), welches in einer Folgeuntersuchung bestätigt wurde.</p> <p><u>Erhebungsmethodik</u> Die Bewertung des Tumoransprechens erfolgte anhand von CT- oder Magnetresonanztomographie- (MRT-)Untersuchungen von mindestens der Brust, des Bauchraums sowie des Beckens und, sofern es erforderlich war, weiterer Körperregionen. (Bei einer Untersuchung mittels MRT war ein CT der Brust zwingend erforderlich; eine Ausnahme bilden die Studienzentren in Deutschland, in denen nur MRT eingesetzt wurde.) Laut Protokoll konnten andere etablierte Untersuchungsmethoden eingesetzt werden, wenn die CT- bzw. MRT-Bildgebung unzureichend erschien. Im Fall von Hautläsionen wurde das Tumoransprechen zusätzlich mittels einer Farbfotographie unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes erfasst.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline, danach alle 6 Wochen; ab Woche 55 alle 12 Wochen • Erhebung bis zur Tumorprogression • für Patienten, die die Behandlung beendeten ohne eine Krankheitsprogression aufzuweisen: alle 6 Wochen; Follow-up bis 1 Jahr <p><u>Sensitivitätsanalysen im Dossier Modul 4 Teil A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR basierend auf Bestes Gesamtansprechen – gemäß Prüfarztbewertung <p><u>Sensitivitätsanalysen im Dossier Modul 4 Teil B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR basierend auf Bestes Gesamtansprechen, Dauerhaftes Ansprechen, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen – jeweils gemäß Prüfarztbewertung • ORR basierend auf Bestes Gesamtansprechen nach modifizierten immunvermittelten Ansprechkriterien (irRC): <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausschließliche Berücksichtigung messbarer bzw. definierter Zielläsionen ○ Bewertung des Auftretens neuer Läsionen als Progression erst bei Anstieg der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um $\geq 20\%$ ○ Bestätigung des Ansprechens des Tumors bzw. der Progression durch einen weiteren, sechs Wochen später durchgeführten Scan ○ Beurteilung des Ansprechens anhand modifizierter irRC gemäß Prüfarzt
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Unklar bleibt, ob und, wenn ja, welche anderen Untersuchungsmethoden neben CT, MRT und Farbfotographie in der Studie zur Tumorbewertung verwendet wurden.</p> <p>Validität Die Bestimmung des Tumoransprechens erfolgte nach definierten Kriterien (RECIST Version 1.1) und basiert auf einer unabhängigen Bewertung durch ein Review Committee.</p> <p>Patientenrelevanz Das Tumoransprechen wurde in der JAVELIN-Studie nicht symptombezogen erhoben, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren bestimmt. Dadurch ist der Endpunkt nicht unmittelbar patientenrelevant. Vom pU wurden keine Quellen angegeben, die die Validität des Tumoransprechens in der vorliegenden Operationalisierung als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt untersuchen. Der pU verweist in Bezug auf die Patientenrelevanz des Endpunktes auf eine Sonderstellung des MCC. Der Tumor sei gut sichtbar an der Hautoberfläche lokalisiert, sodass ein Ansprechen auf eine Behandlung für die Betroffenen selbst sicht- und erfahrbare wäre und damit einen direkten Einfluss auf die psychoonkologische Belastung hätte.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt, da sich die Tumorerkrankungen im metastasierten Stadium nicht nur ausschließlich sichtbar auf der Haut, sondern in unterschiedlichen Organen befinden, wo ein radiologisch bestimmtes Ansprechen vom Patienten nicht per se wahrnehmbar ist.</p> <p>Zusammenfassend wird der Endpunkt Tumorerkrankungen in den vorliegenden Operationalisierungen nicht als patientenrelevant und als nicht relevant zur Bewertung des Zusatznutzens eingestuft.</p> <p>Da Bestes Gesamtansprechen der primäre Endpunkt (mit ORR als primäres Zielkriterium) des Teils A ist, werden Ergebnisse dazu in Abschnitt 2.6.3 ergänzend dargestellt.</p>
Endpunkt	EQ-5D-VAS
Operationalisierung	<p>Die Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-VAS) wurde zur Bestimmung der Symptomatik herangezogen.</p> <p>Die EQ-5D-VAS ist eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline • Während der Behandlung alle 6 Wochen • 28 Tage nach der letzten Behandlung (End-of-Treatment-Visite) <p>Der Fragebogen wurde während der Studienvisiten vor anderen Untersuchungen ausgefüllt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die EQ-5D-VAS wird als valide und patientenrelevant eingestuft. Mittels verteilungs- und ankerbasierten Methoden wurde in einer Querschnittsstudie von Pickard et al. unter Berücksichtigung von 534 Krebspatienten die MID des EQ-5D untersucht. Für die EQ-5D-VAS wurden je nach gewähltem Anker Spannen von 7 bis 10 bzw. 8 bis 11 Punkten als MID identifiziert [19]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittels dieser Querschnittsdaten berechnete Spanne an Werten für eine MID herangezogen, da der in der Studie von Pickard verwendete Anker bereits in vorhergehenden Studien validiert wurde. Es gilt zu beachten, dass die Verwendung von Querschnittsdaten zur Berechnung von Relevanzschwellen nicht generell akzeptiert werden kann.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Da die EQ-5D-VAS den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, wird sie für die Nutzenbewertung herangezogen und der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Eine intra-individuelle Veränderung der EQ-5D-VAS um 10 Punkte wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als eine klinisch relevante Veränderung angesehen.</p>

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Endpunkt	FACT-M
Operationalisierung	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M) erhoben, der zur Messung der Lebensqualität von Patienten mit Melanom entwickelt wurde.</p> <p>Der FACT-M ist ein indikationsspezifischer Fragebogen, der aus dem generischen FACT-G (FACT – General) und einem aus 24 Punkten bestehenden Melanom-spezifischen Erweiterungsmodul besteht.</p> <p>Der FACT-G umfasst vier Subskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliches Wohlbefinden (7 Items) • Soziales und familiäres Wohlbefinden (7 Items) • Emotionales Wohlbefinden (6 Items) • Funktionales Wohlbefinden (7 Items) <p>Das indikationsbezogene Erweiterungsmodul setzt sich aus einer Melanom-Subskala (16 Items) und einer Melanom-Operationsskala (8 Items) zusammen. Beide Skalen erfragen Symptome wie Schmerzen, Kurzatmigkeit, Krämpfe, Schwellungen/Lymph-ödeme, den Umgang mit krankheitsspezifischen Symptomen wie Narben und den Einfluss krankheitsspezifischer Symptome auf den Alltag und das soziale Leben.</p> <p>Der Bezugszeitraum des Fragebogens beinhaltet die letzten 7 Tage. Alle Fragen werden anhand einer 5-Punkte Likert-Skala beantwortet (0–4 Punkte). Höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität.</p> <p>Folgende Scores werden als Studienergebnisse berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scores für die 6 Subskalen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Körperliches Wohlbefinden (0–28 Punkte) ○ Soziales und familiäres Wohlbefinden (0–28 Punkte) ○ Emotionales Wohlbefinden (0–24 Punkte) ○ Funktionales Wohlbefinden (0–28 Punkte) ○ Melanom-Subskala (0–64 Punkte) ○ Melanom-Operationsskala (0–32 Punkte) • Gesamtscore des FACT-M (Summe aller Subskalen außer Melanom-Operations-skala, Score: 0–172 Punkte) • FACT-G-Score (Summe aller FACT-G-Skalen: 0–108 Punkte) • FACT-M Trial Outcome Index (0–120 Punkte) = Summe der erreichten Punkte aus folgenden Skalen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Körperliches Wohlbefinden ○ Funktionales Wohlbefinden ○ Melanom-Subskala <p>Darüber hinaus wurden innerhalb der JAVELIN-Studienpopulation aus den Fragen des FACT-M zwei MCC-spezifische Subskalen (Körperliche Funktion [6 Items, 0–24 Punkte], Psychologischer Impact [6 Items, 0–24 Punkte]) entwickelt und daraus ein MCC-Summenscore berechnet (Score: 0–48 Punkte). Ziel der neugebildeten Scores war es, die besonderen Aspekte der Lebensqualität von Patienten mit MCC besser abzubilden, als es mit Hilfe der bereits etablierten Melanom-spezifischen Scores möglich war. Die Auswahl der Fragen erfolgte auf Basis der optionalen, semistrukturierten Patienteninter-views und einer darauffolgenden Faktorenanalyse. Hierzu wurden Daten des 6-Monats-Follow-up-Datenschnittes der JAVELIN-Studie verwendet.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline • während der Behandlung alle 6 Wochen • 28 Tage nach der letzten Behandlung (End-of-Treatment-Visite)

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung des FACT-M ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz: Der FACT-M-Fragebogen wurde für Patienten mit Melanom entwickelt [4] und validiert [5]. Die Validierung des FACT-M-Gesamtscores erfolgte auf Basis eines Scores, der alle Subskalen umfasst. Der vom pU berechnete FACT-M-Gesamtscore stellt eine verkürzte Version des Gesamtscores dar, für die in den bisherigen Validierungsstudien keine Untersuchungen vorliegen. Auch der FACT-M Trial Outcome Index (TOI) wurde für das Melanom nicht hinreichend validiert.</p> <p>Die Anwendung des FACT-M für Patienten mit MCC wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Der pU legt Daten zur Reliabilität und Validität für Skalen bzw. Summenscores des FACT-M in der vorliegenden Operationalisierung für Patienten mit MCC vor, welche innerhalb der JAVELIN-Studie generiert wurden (6-Monats-Follow-up-Datenschnitt, alle Patienten der ITT-Population, die mindestens ein Item des FACT-M und mindestens ein Item des EQ-5D beantwortet haben, N=70). Cronbachs Alpha als Maßzahl für die interne Konsistenz und damit für die Reliabilität liegt im Bereich von 0,81–0,96 für alle Skalen bzw. Summenscores.</p> <p>Zur Untersuchung der Konstruktvalidität wurde die Korrelation der einzelnen Items mit der entsprechenden Skala berechnet. Für 75 % (Melanom-spezifische Subskala) bis 100 % (alle Skalen des FACT-G) der Items wurden Korrelationskoeffizienten größer als 0,4 mit der eigenen Subskala beobachtet. Die Korrelation mit der eigenen Skala war für 31 % (Melanom-spezifische Subskala) bis 71 % (Soziales Wohlbefinden, Funktionelles Wohlbefinden) der Items höher als mit anderen Skalen.</p> <p>Weiterhin wurde die klinische Validität anhand des ECOG-PS untersucht. Die Unterschiede zwischen den Mittelwerten bzw. Mediane für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 entsprechen in den meisten Fällen der erwartenden Richtung, sind aber nicht statistisch signifikant.</p> <p>Es werden Änderungen der Scores über die Zeit beschrieben und der Veränderung der Tumorgröße bzw. dem Tumoransprechen gegenübergestellt. Eine Validierung gegenüber einem anderen Instrument zur Lebensqualität fehlt.</p> <p>Weiterhin werden klinisch relevante Unterschiede anhand von verteilungsbasierten und ankerbasierten Methoden bestimmt. Als Anker wird hierfür die Änderung der Tumorgröße benutzt, welcher aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz als ungeeignet eingeschätzt wird, Relevanzschwellen zu bestimmen. Die verteilungsbasierten Relevanzschwellen wurden anhand des Standardfehlers des Mittelwertes und der halben Standardabweichung in Woche 7 der Behandlung berechnet. Die abgeleiteten Relevanzschwellen von 2–3 für die FACT-G-Subskalen, von 2–4 für die Melanom-Subskala, von 1–3 für die Melanom-Operationsskala sowie von 5–9 für den FACT-G-Score sind in etwa vergleichbar mit denen in der Literatur berichteten Werten [2,3,21]. Für den FACT-M-TOI und den FACT-M-Gesamtscore wurden Relevanzschwellen von 5–10 bzw. 5–13 ermittelt. Für diese Scores wurden keine Daten in der Literatur identifiziert.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Das MCC stellt wie das maligne Melanom eine aggressive onkologische Hauterkrankung dar, die häufig mit Metastasen einhergeht. Daher kann der FACT-M-Fragebogen grundsätzlich zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit MCC herangezogen werden und wird als patientenrelevant eingestuft. Basierend auf den Validierungsstudien in der Indikation des Melanoms und den ersten Untersuchungen bei Patienten des MCC wird der FACT-M für diese Nutzenbewertung als geeignet zur Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeschätzt. Im Hinblick auf die neu entwickelten MCC-spezifischen Subskalen bzw. dem MCC-Summenscore fehlt allerdings eine externe Validierung.</p>

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	Die parallele Darstellung der verschiedenen Scores des FACT-M, die inhaltlich und mathematisch miteinander verbunden sind, führt zur Mehrfachberücksichtigung vieler Items bei der Auswertung. Um diese Multiplizität der Daten zu vermeiden, werden für die Nutzenbewertung nur der FACT-G-Score, die Melanom-Subskala und die Melanom-Operationsskala betrachtet.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches unerwünschte Ereignis (neu aufgetretenes oder sich verschlechterndes UE), das während der Behandlungsphase auftrat (definiert seit Beginn der Studienbehandlung bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis Start einer neuen Krebstherapie minus 1 Tag, je nachdem was zuerst eintrat).</p> <p>Folgende Ereignisse wurden im Dossier betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) • Unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 • Unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt • Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis ○ Infusionsbedingte Reaktion <p>Die UE wurden ab Unterzeichnung der Einverständiserklärung bis 10 Wochen (für die Studienpopulation des Teils A) bzw. 90 Tage (für die Studienpopulation des Teils B) nach Verabreichung der letzten Studiendosis erhoben.</p> <p>Die Dokumentation der UE erfolgte nach MedDRA System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT).</p> <p>Der Schweregrad wurde gemäß CTCAE Version 4.0 bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 1: mild • Grad 2: moderat • Grad 3: schwer • Grad 4: lebensbedrohend oder Behinderungen verursachend • Grad 5: Tod im Zusammenhang mit einem UE <p>Eine Krankheitsprogression, die im Rahmen der Wirksamkeitsbewertung ohne jegliches unerwünschte Anzeichen oder Symptom dokumentiert wurde, wurde nicht als UE klassifiziert. Traten jedoch in Verbindung mit der Krankheitsprogression unerwünschte Anzeichen oder Symptome auf, so wurden diese als UE oder, wenn sie die entsprechenden Kriterien erfüllten, als SUE klassifiziert.</p> <p><i>Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis</i></p> <p>Ein SUE ist definiert als UE, das zum Tode führte, als lebensbedrohlich einzustufen war, eine Hospitalisierung oder Verlängerung dieser nach sich zog, zu einer Behinderung oder Handlungsunfähigkeit führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler erzeugte oder aus anderen Gründen medizinisch signifikant (patientengefährdend, medizinische oder chirurgische Eingriffe erfordernd) war.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i></p> <p>Vom pU wurden immunvermittelte UE und infusionsbedingte Reaktionen unabhängig des Schweregrades als UE von besonderem Interesse definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunvermittelte UE wurden nach einem 2-stufigen Verfahren mit Hilfe von vordefinierten MedDRA-PT-Abfragen sowie einer nachfolgenden medizinischen Bewertung der in der MedDRA-Abfrage identifizierten UE ermittelt. UE wurden als immunvermitteltes UE bewertet, wenn eine immunsuppressive Therapie/Kortikosteroide oder eine hormonelle Ersatztherapie verabreicht wurde

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>und wenn es keine andere eindeutige Ätiologie des UE gab oder wenn eine histopathologische Untersuchung/Biopsie mit einem immunvermittelten UE konsistent war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infusionsbedingte Reaktionen wurden über die MedDRA Preferred Terms Infusionsreaktion, Medikamentenüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, Hypersensibilität, Typ 1 Überempfindlichkeit und zusätzliche potentielle Symptome der Infusionsreaktionen identifiziert, die am Tag der Infusion auftraten und sich innerhalb von 2 Tagen auflösten. <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte deskriptiv.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Unerwünschte Ereignisse bilden patientenrelevante Effekte ab. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass bei der Erhebung der UE auch krankheitsbedingte UE berücksichtigt wurden.</p>

2.5.4 Statistische Methoden

Die JAVELIN-Studie ist eine aus zwei Teilen bestehende unkontrollierte Phase-II-Studie.

Fallzahlplanung

Teil A: mit Chemotherapie vorbehandelte Patienten

Die Fallzahlplanung des Teils A der unkontrollierten Studie basierte auf dem primären Endpunkt Bestätigtes Gesamtansprechen. Als Zielkriterium wurde eine Objektive Ansprechrate (ORR) von > 20 % definiert. Auf Grundlage folgender Annahmen wurde eine Fallzahl von 84 Patienten ermittelt:

- ORR von 35 %.
- Alpha-Fehler von 0,025 (1-seitig) für den Test der Nullhypothese (H_0 : ORR \leq 20 %).

Damit konnte eine Power von etwa 87 % in der Interimsanalyse und primären Analyse erreicht werden.

Teil B: nicht vorbehandelte Patienten

Die Fallzahlplanung des Teils B basierte auf dem primären Endpunkt Dauerhaftes Ansprechen. Bei einer angenommenen Ansprechrate von 45 % waren 112 Patienten notwendig, um eine untere Grenze des exakten Konfidenzintervalls (KI) von > 20 % mit einer Wahrscheinlichkeit von 99 % zu beobachten. Die Wahrscheinlichkeit, eine untere KI-Grenze von > 30 % zu erreichen, betrug dabei 90 %.

Laut SAP geplante Datenschnitte

Teil A: mit Chemotherapie vorbehandelte Patienten

- Futility-Interimsanalyse: 3 Monate nach Behandlungsbeginn des 20. Patienten.
- Interimsanalyse zur Beurteilung der Wirksamkeit: 6 Monate nach Behandlungsbeginn des 56. Patienten.
- Primäre Analyse: 6 Monate nach Behandlungsbeginn des letzten Patienten (Datenschnitt: 3. März 2016).
- Explorative Analyse aller Endpunkte: 12 Monate nach Behandlungsbeginn des letzten Patienten (Datenschnitt: 3. September 2016).

Mit dem Amendment 3 des Interimsstudienberichtes erfolgte ein weiterer Datenschnitt am 24. März 2017 (18-Monats-Follow-up). Dieser Datenschnitt des Teils A ist Grundlage der Nutzenbewertung.

Teil B: nicht vorbehandelte Patienten

- Interimsanalyse: 3 Monate nach Behandlungsbeginn des 25. Patienten.
- Primäre Analyse: 15 Monate nach Behandlungsbeginn des letzten Patienten.

Für die Nutzenbewertung liegt die Interimsanalyse (Datenschnitt vom 24. März 2017) zu Grunde, die 29 Patienten mit einer Mindestbeobachtungszeit von 13 Wochen im Studienteil B einschließt. Die Abweichungen zur ursprünglichen Planung der Interimsanalyse (≥ 3 Monats-Follow-up der ersten 25 Patienten) werden mit der Bereitstellung aller verfügbaren Daten für das Zulassungsverfahren begründet. Als Sensitivitätsanalysen werden im Dossier für die Endpunkte Bestes Gesamtansprechen / Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen Auswertungen auf Basis der Patienten mit einem Follow-up ≥ 6 Monate präsentiert.

Analysepopulationen

Die im SAP definierten Analysepopulationen sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: A priori definierte Analysepopulationen

Analysepopulation	Definition	Verwendung
Screening-Analyseset	Alle Patienten mit unterschriebener Einwilligungserklärung.	Darstellung des Patientenflusses
ITT-Population	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten haben	Alle Wirksamkeitsanalysen ¹⁾
Safety-Analyseset	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten haben (entspricht ITT-Analyseset).	Alle Sicherheitsanalysen
Per-Protocol-Analyseset	Alle Patienten des ITT-Analysesets, die zusätzlich die folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> • Messbare Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1 (IERC-Bewertung); • Distale metastasierte Erkrankung; • Histologisch bestätigtes MCC mit immunhistochemisch bestätigtem Nachweis von CK20 (oder einer anderen geeigneten Cytokeratin-Expression, wie z. B. Pancytokeratin, AE1/AE3 oder Cam5.2). 	Sensitivitätsanalysen der Wirksamkeitsendpunkte

Analysepopulation	Definition	Verwendung
	<p><i>Für Studienteil A zusätzlich</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression nach Erstlinienbehandlung mit einer Chemotherapie gegen distal metastasiertes MCC; • Mindestens eine Tumorbewertung Post-Baseline (nicht als „nicht auswertbar“). <p><i>Für Studienteil B zusätzlich</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorbewertung > 5 Wochen nach letzter Behandlung (oder Progression oder Tod innerhalb dieser Zeit). 	
Pharmakokinetik-Analyseset	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten haben und nach Dosisverabreichung eine messbare Avelumab Konzentration im Blut aufwiesen.	Analysen der Pharmakokinetik

¹⁾ Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgten auf Basis der ITT-Population, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren.

Abkürzungen: CK20: Cytokeratin 20; IERC: Unabhängiges Review Committee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention-to-Treat; MCC: Merkelzellkarzinom; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Für Modul 4 des Dossiers wurden alle Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte (FACT-M und EQ-5D-VAS) anhand des PRO-Analysesets vorgenommen. Das PRO-Analyseset umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten und einen Fragebogen zu Baseline und einem Post-Baseline-Zeitpunkt ausgefüllt haben.

Für die Nutzenbewertung wurden Analysen basierend auf der Intention-to-Treat- (ITT-) bzw. Safety-Population berücksichtigt.

Deskriptive Statistik

Für kontinuierliche Variablen wurden die Lagemaße wie Mittelwert und Median sowie dazugehörige Streuungsmaße wie Standardabweichung, Minimum und Maximum zusammen mit dem Stichprobenumfang präsentiert. Die Anzahl fehlender Werte wurde berichtet.

Für diskret verteilte Variablen wurden relative und absolute Häufigkeiten berechnet.

Ereigniszeitanalysen

Die Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben oder Dauer des Ansprechens wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik ausgewertet und die Kaplan-Meier-Schätzer mit den korrespondierenden zweiseitigen 95%-KI dargestellt.

Primäre Endpunkte

Studienteil A: mit Chemotherapie vorbehandelte Patienten

Für die Analyse des primären Endpunktes des Teils A wurde ein zweistufiger gruppensequentieller Test angewendet. Auf Basis der insgesamt 88 eingeschlossenen Patienten konnte die Nullhypothese (H_0) abgelehnt werden, falls 20 Patienten in der Interimsanalyse (6 Monate nach dem Einschluss von 56 Patienten) oder 26 Patienten in der primären Analyse (6 Monate nach Einschluss der 88 Patienten) ein teilweises oder komplettes Ansprechen nach RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Version 1.1 aufwiesen. Die entsprechenden nominalen p-Werte des exakten Binomialtests lagen bei 0,0045 und 0,0211. Die Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese in der Interimsanalyse oder in der primären Analyse bei einer tatsächlichen Responderate von 20 % abzulehnen, betrug 0,0223.

Das zweiseitige Konfidenzintervall der ORR wurde nach der Clopper-Pearson-Methode (exaktes KI für Binomialverteilung) berechnet. Um dem in dieser Studie verwendeten zweistufigen gruppensequentiellen Design Rechnung zu tragen, wurde zur Ermittlung der KI für die Interims- und Primäranalyse die wiederholte KI-Methode von Jennison und Turnbull unter Berücksichtigung der entsprechenden nominalen p-Werte des exakten Binomialtests angewendet. Dies ergab ein zweiseitiges 99,1%-KI für die Interimsanalyse und 95,9%-KI für die Primäranalyse. Zusätzlich wurden für die Primäranalyse der ORR auch unadjustierte 95%-KI mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Studienteil B: nicht vorbehandelte Patienten

Im SAP wurde festgelegt, dass für den primären Endpunkt Dauerhaftes Ansprechen keine Auswertungen im Rahmen der Interimsanalyse durchgeführt werden sollten, da zu dem Zeitpunkt keine aussagekräftigen Daten erwartet wurden. Für die primäre Analyse ist geplant, die Rate des Dauerhaften Ansprechens zusammen mit dem zweiseitigen 95%-KI nach Clopper-Pearson zu berechnen.

Fehlende Werte

Bei teilweise fehlenden Datumsangaben wurden Imputationen vorgenommen: Bei Angabe des Monats und Jahres wurde der fehlende Tag durch den 15. des Monats ersetzt. Bei vollständigem Fehlen der Datumsangabe wurde kein Ersatzdatum eingetragen.

Darüberhinaus wurden fehlende Werte nicht ersetzt; die Daten wurden wie beobachtet ausgewertet.

Subgruppenanalysen

Alle geplanten Subgruppenanalysen (siehe Kapitel 2.4) hatten explorativen Charakter.

Ergebnisse von Subgruppengruppenanalysen basierend auf den Variablen Geschlecht, Alter, Geographische Region, Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung, Krankheitslast zu Studienbeginn und Viszerale Metastasen zu Studienbeginn wurden vorgelegt. Es wurden diesbezüglich keine statistischen Tests durchgeführt. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde auf die Subgruppenanalyse nach einzelnen Ländern und Zentren verzichtet.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Für die Untersuchung der mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten wurden in Teil A der JAVELIN-Studie 88 Studienteilnehmer eingeschlossen und mit Avelumab behandelt (Tabelle 10). Zum aktuellsten Datenschnitt des 18-Monats-Follow-up vom 24. März 2017 erhielten noch 17 % der Patienten die Avelumab-Therapie. Insgesamt 33 % der Studienteilnehmer stehen noch unter Beobachtung.

Teil B der Studie befindet sich in der Rekrutierungsphase. Zum vorliegenden Datenschnitt wurden 39 nicht vorbehandelte Patienten in den Studienteil B eingeschlossen und mit mindestens einer Dosis Avelumab behandelt. Die bisherige Beobachtungszeit der Patienten schwankt zwischen < 1 Monat bis 11 Monate.

Tabelle 10: Allgemeine Angaben

Studie	JAVELIN Teil A ¹⁾ (N=88)	JAVELIN Teil B ¹⁾ (N=39) ²⁾
Eingeschlossene Patienten mit mindestens 1 Dosis, n (%)	88 (100)	39
Abbruch/Beenden der Einnahme der Studienbehandlung, n (%)	73 (83,0)	15 (38,5)
Fortsetzen der Studienbehandlung, n (%)	15 (17,0)	24 (61,5)
<i>Gründe für Abbruch/Beenden der Studienbehandlung, n (%)</i>		
Krankheitsprogression	42 (47,7)	7 (17,9)
Tod	10 (11,4)	2 (5,1)
Unerwünschtes Ereignis	8 (9,1)	6 (15,4)
Entscheidung des Patienten	4 (4,5)	0
Lost to Follow-up	1 (1,1)	0
Nichteinhaltung des Protokolls	1 (1,1)	0
Andere	7 (8,0)	0
Behandlung endet und noch unter Beobachtung, n (%)	14 (15,9)	9 (23,1)
<i>Studienabbruch, n (%)</i>	59 (67,0)	6 (15,4)
Studie erreicht vordefiniertes Ende	1 (1,1)	0
Lost to Follow-up	2 (2,3)	0
Tod	49 (55,7)	6 (15,4)
Entzug der Einverständniserklärung	7 (8,0)	0
<i>Wichtige Protokollverletzungen, n (%)</i>	12 (13,6)	
Begleitmedikation	5 (5,7)	k. A.
Einschluss-/Ausschlusskriterien	5 (5,7)	
Keine Prämedikation	3 (3,4)	
<i>Beobachtungszeit, Monate</i>		
MW (SD)	23,7 (3,1)	5,2 (3,0)
Median (min; max)	23,0 (18,7; 32,0)	5,1 (0,3; 11,3)
<i>Dauer der Avelumab-Therapie, Wochen</i>		
MW (SD)	35,0 (36,7)	16,14 (13,0)
Median (min; max)	17,0 (2,0; 132,0)	12,0 (2,0; 49,9)
<i>Anzahl an Avelumab-Infusionen</i>		
MW (SD)	16,8 (17,8)	7,8 (6,2)
Median (min; max)	7 (1; 61)	6 (1; 22)

¹⁾ Datenschnitt: 24. März 2017.

²⁾ Die Studie befindet sich in der Rekrutierungsphase. Von den 112 geplanten Studienteilnehmern wurden bisher 39 Patienten eingeschlossen.

Angaben zur Demographie, krankheitsbezogenen Daten und Vortherapien der Studienteilnehmer der Teile A und B der JAVELIN-Studie sind in Tabelle 11 dargestellt. Zu beachten ist, dass für einige Baseline-Charakteristika nicht von allen Patienten Daten vorliegen (z. B. für Teil A: Lokalisation des Primärtumors, tumorinfiltrierende Lymphozyten, MCV-Status, PD-L1-Expression).

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation der JAVELIN-Studie

Studie	JAVELIN Teil A (N=88)	JAVELIN Teil B (N=39)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	65 (73,9)	30 (76,9)
weiblich	23 (26,1)	9 (23,1)
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	69,7 (10,7)	73,3 (9,9)
Median (min; max)	72,5 (33; 88)	75 (47; 88)
<i>Altersklassen, n (%)</i>		
< 65 Jahre	22 (25,0)	8 (20,5)
65 bis < 75 Jahre	35 (39,8)	10 (25,6)
75 bis < 85 Jahre	28 (31,8)	16 (41,0)
≥ 85 Jahre	3 (3,4)	5 (12,8)
<i>BMI</i>	N=87	
MW (SD)	28,2 (6,0)	28,6 (4,7)
Median (min; max)	27,5 (19,0; 56,2)	27,8 (21,5; 40,4)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
weiß	81 (92,0)	33 (84,6)
schwarz oder afroamerikanisch	0	1 (2,6)
asiatisch	3 (3,4)	0
nicht erhoben	3 (3,4)	4 (10,3)
unbekannt	1 (1,1)	1 (2,6)
<i>Region</i>		
USA	51 (58,0)	20 (51,3)
Westeuropa	29 (33,0)	19 (48,7)
Australien	5 (5,7)	0
Asien	3 (3,4)	0
<i>ECOG-Performance-Status, n (%)</i>		
0	49 (55,7)	31 (79,5)
1	39 (44,3)	8 (20,5)
<i>Lokalisation des Primärtumors</i>		
Lymphknoten	12 (13,6)	0
Haut	67 (76,1)	39 (100)
Andere	2 (2,3)	0
Fehlend	7 (8,0)	0
<i>Tumorstadium nach TNM-Klassifikation zu Studienbeginn</i>		
<i>T (Größe und Ausbreitung des Primärtumors)</i>		
T0	3 (3,4)	2 (5,1)
T1	20 (22,7)	6 (15,4)
T2	21 (23,9)	6 (15,4)
T3	5 (5,7)	6 (15,4)
T4	3 (3,4)	1 (2,6)
TX	36 (40,9)	18 (46,2)
<i>N (Lymphknotenmetastasen)</i>		
N0	7 (8,0)	4 (10,3)
N1	35 (39,8)	15 (38,5)
N2	25 (28,4)	8 (20,5)
N3	10 (11,4)	6 (15,4)
NX	11 (12,5)	6 (15,4)

Studie	JAVELIN Teil A (N=88)	JAVELIN Teil B (N=39)
M (Fernmetastasen) M0 M1	0 88 (100)	0 39 (100)
<i>Summe der Durchmesser der Zielläsionen per IERC zu Studienbeginn (mm)</i> MW (SD) Median (min; max)	N=77 101,0 (76,0) 79,0 (16; 404)	k. A.
<i>Viszerale Metastasen¹⁾ zu Studienbeginn</i> ja nein fehlende Angabe	47 (53,4) 41 (46,6) 0	26 (66,7) 8 (20,5) 5 (12,8)
<i>Tumorfiltrierende Lymphozyten, n (%)</i> nein brisk non-brisk fehlende Angabe	16 (18,2) 5 (5,7) 6 (6,8) 61 (69,3)	2 (5,1) 0 1 (2,6) 36 (92,3)
<i>PD-L1-Expression der Tumorzellen mit Cut-off ≥ 1 %, n (%)</i> positiv negativ nicht bewertbar	58 (65,9) 16 (18,2) 14 (15,9)	k. A.
<i>PD-L1-Expression der Tumorzellen mit Cut-off ≥ 5 %, n (%)</i> positiv negativ nicht bewertbar	19 (21,6) 55 (62,5) 14 (15,9)	k. A.
<i>MCV-Status, n (%)</i> positiv negativ nicht bewertbar	46 (52,3) 31 (35,2) 11 (12,5)	k. A.
<i>Zeit seit initialer Diagnose (Monate)</i> MW (SD) Median (min; max)	27,8 (26,6) 19,5 (2,9; 156,7)	19,7 (24,5) 13,0 (0,7; 120,9)
<i>Zeit seit Diagnose des metastasierten Stadiums (Monate)</i> MW (SD) Median (min; max)	16,4 (21,1) 10,2 (1,5; 156,7)	5,8 (6,44) 3,1 (0,6; 27,7)
<i>Zeit seit letzter Krankheitsprogression vor Studieneintritt (Monate)</i> MW (SD) Median (min; max)	N=84 1,6 (1,5) 1,3 (0,1; 11,5)	N=35 1,3 (1,0) 1,0 (0,4; 5,0)
Vortherapien		
<i>Patienten mit ≥ 1 vorangegangenen Therapie, n (%)</i> Operation Radiotherapie Medikamentöse Therapie	88 (100) 75 (85,2) 70 (79,5) 88 (100)	36 (92,3) 33 (84,6) 25 (64,1) 5 (12,8)
<i>Anzahl vorangegangener systemischer Therapien, n (%)</i> 1 2 3 ≥ 4	52 (59,1) 26 (29,5) 7 (8,0) 3 (3,4)	5 (12,8) 0 0 0

Studie	JAVELIN Teil A (N=88)	JAVELIN Teil B (N=39)
<i>Art der vorangegangenen medikamentösen Therapie, n (%)</i>		
Chemotherapie für das metastasierte Stadium	88 (100)	0
Chemotherapie für das nicht metastasierte Stadium	3 (3,4)	2 (5,1)
Hormontherapie	0	0
Antikörpertherapie	1 (1,1)	0
Kinase-Inhibitoren	3 (3,4)	0
Andere	4 (4,5)	1 (2,6)
Fehlend	0	2 (5,1)
<i>Anzahl vorangegangener Therapien im metastasierten Stadium, n (%)</i>		
1	57 (64,8)	nicht zutreffend
2	27 (30,7)	
3	3 (3,4)	
≥ 4	1 (1,1)	
<i>Häufigste Chemotherapien im metastasierten Stadium (≥ 10%), n (%)</i>		
Etoposid	61 (69,3)	nicht zutreffend
Carboplatin	45 (51,1)	
Cisplatin	25 (28,4)	
Doxorubicin	9 (10,2)	

¹⁾ Viszeral wurde definiert als nicht Haut und nicht Lymphknoten; Hautkategorie umfasst Haut, Weichgewebe und Augenlid.

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe/n; IERC: Unabhängiges Review Committee zur Endpunktbewertung; MCV: Merkelzell-Polyomavirus; MW: Mittelwert; PD-L1: Programmed death ligand 1; SD: Standardabweichung.

2.6.2 Mortalität

Zum Datenschnitt des 18-Monats-Follow-up wurde in Studienteil A der vorbehandelten Patienten basierend auf 54 Todesfällen ein medianes Gesamtüberleben von 12,6 Monaten beobachtet (Tabelle 12). In Studienteil B sind erst 6 Todesfälle aufgetreten; das mediane Überleben kann für die nicht vorbehandelten Patienten noch nicht bestimmt werden.

Tabelle 12: Ergebnisse zum Gesamtüberleben der JAVELIN-Studie; ITT-Population

	JAVELIN Teil A (N=88) ^{1),2)}	JAVELIN Teil B (N=39) ^{1),3)}
Todesfälle, n (%)	54 (61,4)	6 (15,4)
Medianes Gesamtüberleben (95%-KI), Monate	12,6 (7,5; 19,0)	n.e. (9,1; n.e)

¹⁾ Datenschnitt: 24. März 2017.

²⁾ Beobachtungsdauer in Monaten (Median [min; max]): 23,0 [18,7; 32,0].

³⁾ Beobachtungsdauer in Monaten (Median [min; max]): 5,1 [0,3; 11,3].

Abkürzung: KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht.

Subgruppen

Für das Gesamtüberleben waren die Subgruppenanalysen nicht aussagekräftig. Die zur Verfügung stehende Datengrundlage ist noch nicht ausreichend, um Subgruppeneffekte zuverlässig schätzen zu können; d. h. in den vorliegenden Daten konnten die Grenzen des KI vollständig nicht ermittelt und z.T. der Effekt nicht geschätzt werden. Unter Beachtung dieser Einschränkungen und des explorativen Charakters wurde ein längeres Überleben bei Frauen, jüngeren und weniger kranken

Patienten (weniger vorbehandelten Patienten und Patienten ohne viszerale Metastasen) beobachtet. Statistische Tests wurden diesbezüglich nicht durchgeführt.

2.6.3 Morbidität

Tumoransprechen

Die Ergebnisse zum bestätigten Besten Gesamtansprechen und der daraus ermittelten Objektiven Ansprechraten werden in der folgenden Tabelle ergänzend dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse zum Tumoransprechen der JAVELIN-Studie; ITT-Population

	JAVELIN Teil A (N=88) ¹⁾	JAVELIN Teil B (N=39) ¹⁾
<i>Bestes Gesamtansprechen basierend auf IERC-Bewertung, n (%)</i>		N=29 ²⁾
Komplettes Ansprechen	10 (11,4)	4 (13,8)
Teilweises Ansprechen	19 (21,6)	14 (48,3)
Stabile Erkrankung	9 (10,2)	3 (10,3)
Progression	32 (36,4)	7 (24,1)
Nicht bewertbar	18 (20,5)	1 (3,4)
Objektive Ansprechraten (95%-KI ³⁾)	33,0 (23,3; 43,8)	62,1 (42,3; 79,3)

¹⁾ Datenschnitt: 24. März 2017.

²⁾ Daten beziehen sich auf 29 Patienten mit einem Follow-up von ≥ 3 Monate.

³⁾ 95%-KI basierend auf der Clopper-Pearson-Methode.

Abkürzungen: IERC: Unabhängiges Review Committee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall.

EQ-5D-VAS

Der Gesundheitszustand basierend auf der EQ-5D-VAS (Visuelle Analogskala EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen) wurde während der Avelumab-Behandlungsphase alle 6 Wochen und zur End-of-Treatment-Visite erhoben, wobei die Behandlungsdauer im Median 17 Wochen für Teil A bzw. 12 Wochen für Teil B betrug (Minimum jeweils 2 Wochen).

Die vom pU angegebenen Rücklaufquoten der EQ-5D-VAS lagen bezogen auf den erwarteten Werten zu Studienbeginn in beiden Studienteilen über 80 %. Im Verlauf der Behandlung sank die Rücklaufquote, wobei Schwankungen zu beobachten sind (Tabelle 14). Dabei wurden keine Angaben dazu gemacht, wie die Anzahl erwarteter Fragebögen definiert wurde. Unter Berücksichtigung der Protokollangaben zur Erhebung der EQ-5D-VAS wird angenommen, dass sich die Anzahl erwarteter Fragebögen zu den einzelnen Zeitpunkten nur auf die unter Behandlung stehenden Patienten bezieht. Es bleibt jedoch unklar, wie viele Patienten die jeweiligen Behandlungswochen noch nicht erreicht haben und wie viele Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten die Behandlung abgebrochen haben oder verstorben waren. Die ausschließliche Betrachtung der unter Behandlung stehenden Patientenpopulation lässt keine validen Aussagen zum Gesundheitszustand der ursprünglichen (ITT-) Studienpopulation zu.

Zur letzten Visite vor Behandlungsende haben nur etwa die Hälfte der Patienten, die die Behandlung bereits beendeten, den Fragebogen im Studienteil A und B ausgefüllt.

Aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population in der Auswertung der einzelnen Behandlungswochen und der geringen Rücklaufquote bei der letzten Visite vor Behandlungsabbruch und der End-of-Treatment-Visite werden die Ergebnisse der EQ-5D-VAS in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Tabelle 14: Rücklaufquoten der EQ-5D-VAS der JAVELIN-Studie

Zeitpunkt	JAVELIN Teil A (N=88) ¹⁾			JAVELIN Teil B (N=39) ¹⁾		
	Fragebogen erhalten (n)	Fragebogen erwartet (N)	Rücklauf- quote (%)	Fragebogen erhalten (n)	Fragebogen erwartet (N)	Rücklauf- quote (%)
Baseline	72	88	81,8	33	39	84,6
Woche 7	56	75	74,7	22	31	71,0
Woche 13	43	57	75,4	18	20	90,0
Woche 19	36	52	69,2	16	18	88,9
Woche 25	32	45	71,1	8	11	72,7
Woche 31	25	35	71,4	3	5	60,0
Woche 37	26	31	83,9	4	5	80,0
Woche 43	25	30	83,3	1	3	33,3
Woche 49	18	27	66,7	1	1	100
Woche 55	19	23	82,6	-	-	-
Woche 61	11	20	55,0	-	-	-
Woche 67	14	19	73,7	-	-	-
Woche 73	11	16	68,8	-	-	-
Letzte Visite vor Behandlungsende ²⁾	39	73	53,4	7	15	46,7
End-of-Treatment- Visite ²⁾	29	72	40,3	5	15	33,3

¹⁾ Datenschnitt: 24. März 2017.

²⁾ Therapieabbruch bisher bei 73 Patienten in Teil A und bei 15 Patienten in Teil B.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen.

2.6.4 Lebensqualität

FACT-M

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels FACT-M (Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma) analog zur EQ-5D-VAS alle 6 Wochen während der Behandlungsphase sowie zur End-of-Treatment-Visite erhoben. Der Fragebogenrücklauf (Tabelle 15) verringerte sich bezogen auf die vom pU erwartete Anzahl zum Zeitpunkt der End-of-Treatment-Visite auf 40 % in Teil A und 33 % in Teil B. Es gelten die gleichen Einschränkungen wie für die EQ-5D-VAS (siehe Kapitel 2.6.3). Die mangelnde Bezugnahme auf die ITT-Population und die geringen Rücklaufquoten führen zu Ergebnissen, die als nicht valide für die Studienpopulation betrachtet werden. Daher werden die FACT-M-Ergebnisse nicht dargestellt.

Tabelle 15: Rücklaufquoten des FACT-M der JAVELIN-Studie

Zeitpunkt	JAVELIN Teil A (N=88) ¹⁾			JAVELIN Teil B (N=39) ¹⁾		
	Fragebogen erhalten (n)	Fragebogen erwartet (N)	Rücklauf- quote (%)	Fragebogen erhalten (n)	Fragebogen erwartet (N)	Rücklauf- quote (%)
Baseline	70	88	79,6	32	39	82,1
Woche 7	55	75	73,3	22	31	71,0
Woche 13	42	57	73,7	18	20	90,0
Woche 19	35	52	67,3	16	18	88,9
Woche 25	31	45	68,9	8	11	72,7
Woche 31	24	35	68,6	3	5	60,0
Woche 37	24	31	77,4	4	5	80,0
Woche 43	25	30	83,3	1	3	33,3
Woche 49	18	27	66,7	1	1	100
Woche 55	19	23	82,6	-	-	-
Woche 61	11	20	55,0	-	-	-
Woche 67	14	19	73,7	-	-	-
Woche 73	11	16	68,8	-	-	-
Letze Visite vor Behandlungsende ²⁾	39	73	53,4	7	15	46,7
Behandlungsende ²⁾	29	72	40,3	5	15	33,3

¹⁾ Datenschnitt: 24. März 2017.

²⁾ Therapieabbruch bisher bei 73 Patienten in Teil A und bei 15 Patienten in Teil B.

Abkürzungen: FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma.

2.6.5 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit erfolgten für Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zum Datenschnitt vom 24. März 2017 betrug die mediane Behandlungsdauer 17 Wochen in Teil A und 12 Wochen in Teil B der JAVELIN-Studie. Einen zusammenfassenden Überblick zum Auftreten der UE gibt Tabelle 16.

Tabelle 16: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse in der JAVELIN-Studie; Safety-Analyseset

	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	
	JAVELIN Teil A (N=88) ^{1),2)}	JAVELIN Teil B (N=39) ^{1),3)}
UE	86 (97,7)	38 (97,4)
UE des CTCAE-Grades ≥ 3	60 (68,2)	17 (43,6)
Schwerwiegende UE	42 (47,7)	12 (30,8)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	6 (6,8)	8 (20,5)
UE mit Todesfolge	9 (10,2)	2 (5,1)

¹⁾ Datenschnitt: 24.03.2017

²⁾ Behandlungsdauer in Wochen (Median [min; max]): 17,0 [2,0; 132,0].

³⁾ Behandlungsdauer in Wochen (Median [min; max]): 12,0 [2,0; 49,9].

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

In Tabelle 17 sind die häufigsten berichteten UE ($\geq 10\%$ der Patienten in einem der beiden Studienteile) jedweden NCI-CTCAE-Grades nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Term (PT) wiedergegeben. Zusätzlich ist für diese UE der Anteil der Patienten mit NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 dargestellt.

Tabelle 17: Unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in der JAVELIN-Studie; Safety-Analyseset

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)			
	JAVELIN Teil A (N=88) ^{1),2)}		JAVELIN Teil B (N=39) ^{1),3)}	
	Alle Grade	Grad ≥ 3	Alle Grade	Grad ≥ 3
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	23 (26,1)	15 (17,0)	9 (23,1)	1 (2,6)
Anämie	16 (18,2)	9 (10,2)	6 (15,4)	1 (2,6)
Herzerkrankungen	17 (19,3)	3 (3,4)	3 (7,7)	0
Augenerkrankungen	17 (19,3)	3 (3,4)	2 (5,1)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	54 (61,4)	8 (9,1)	20 (51,3)	3 (7,7)
Bauchschmerz	13 (14,8)	4 (4,5)	4 (10,3)	0
Obstipation	16 (18,2)	1 (1,1)	9 (23,1)	0
Diarrhoe	22 (25,0)	0	4 (10,3)	0
Nausea	23 (26,1)	0	5 (12,8)	0
Erbrechen	13 (14,8)	0	2 (5,1)	1 (2,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	64 (72,7)	14 (15,9)	21 (53,8)	3 (7,7)
Asthenie	11 (12,5)	0	4 (10,3)	0
Schüttelfrost	9 (10,2)	0	3 (7,7)	0
Fatigue	35 (39,8)	2 (2,3)	9 (23,1)	0
Peripheres Ödem	19 (21,6)	0	3 (7,7)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	39 (44,3)	9 (10,2)	10 (25,6)	1 (2,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23 (26,1)	1 (1,1)	8 (20,5)	1 (2,6)
Infusionsbedingte Reaktion	13 (14,8)	0	4 (10,3)	1 (2,6)
Untersuchungen	42 (47,7)	16 (18,2)	18 (46,2)	5 (12,8)
Gewichtsverlust	12 (13,6)	0	6 (15,4)	0
Lipase erhöht	4 (4,5)	3 (3,4)	5 (12,8)	2 (5,1)
Alanin-Aminotransferase erhöht	7 (8,0)	3 (3,4)	4 (10,3)	1 (2,6)
Blutkreatinin erhöht	6 (6,8)	0	4 (10,3)	0

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)			
	JAVELIN Teil A (N=88) ^{1),2)}		JAVELIN Teil B (N=39) ^{1),3)}	
	Alle Grade	Grad ≥ 3	Alle Grade	Grad ≥ 3
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	35 (39,8)	7 (8,0)	11 (28,2)	2 (5,1)
Appetitverlust	20 (22,7)	2 (2,3)	1 (2,6)	1 (2,6)
Hyponatriämie	5 (5,7)	2 (2,3)	5 (12,8)	1 (2,6)
Hyperkaliämie	2 (2,3)	0	4 (10,3)	0
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	50 (56,8)	4 (4,5)	12 (30,8)	0
Arthralgie	16 (18,2)	1 (1,1)	2 (5,1)	0
Rückenschmerz	11 (12,5)	0	5 (12,8)	0
Schmerzen in den Extremitäten	16 (18,2)	1 (1,1)	0	0
Neoplasmen (gutartig, bösartig und unspezifiziert, inkl. Zysten und Polypen)	12 (13,6)	6 (6,8)	3 (7,7)	2 (5,1)
Erkrankungen des Nervensystems	34 (38,6)	1 (1,1)	7 (17,9)	3 (7,7)
Schwindelgefühl	12 (13,6)	0	2 (5,1)	0
Kopfschmerz	10 (11,4)	0	0	0
Psychiatrische Erkrankungen	24 (27,3)	2 (2,3)	7 (17,9)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (11,4)	3 (3,4)	6 (15,4)	1 (2,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	36 (40,9)	5 (5,7)	11 (28,2)	5 (12,8)
Husten	17 (19,3)	0	4 (10,3)	0
Dyspnoe	10 (11,4)	0	4 (10,3)	1 (2,6)
Erkrankungen der Haut und Unterhaut	42 (47,7)	0	11 (28,2)	0
Pruritus	12 (13,6)	0	3 (7,7)	0
Hautausschlag	13 (14,8)	0	1 (2,6)	0
Gefäßerkrankungen	27 (30,7)	11 (12,5)	6 (15,4)	5 (12,8)
Hypertension	12 (13,6)	6 (6,8)	3 (7,7)	3 (7,7)

¹⁾ Datenschnitt: 24. März 2017.

²⁾ Behandlungsdauer in Wochen (Median [min; max]): 17,0 [2,0; 132,0].

³⁾ Behandlungsdauer in Wochen (Median [min; max]): 12,0 [2,0; 49,9].

Unter der MedDRA-Systemorganklasse Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurde bei 6 Patienten in Teil A (6,8 %) und bei einem Patienten in Teil B (2,6 %) die Krankheitsprogression als PT dokumentiert, die als UE des Grades ≥ 3 klassifiziert wurden.

Das Auftreten der UE von besonderem Interesse ist für Teil A der Studie in nachfolgender Tabelle dargestellt. In Studienteil B sind bei 6 der 39 Patienten (15,4 %) immunvermittelte UE (Hautausschlag: n=5 [12,8 %] und Endokrinopathie: n=1 [2,6 %]) und bei 10 Patienten (25,6 %) infusionsbedingte Reaktionen aufgetreten.

*Tabelle 18: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der JAVELIN-Studie Teil A;
Safety-Analyseset*

UE von besonderem Interesse Preferred Term	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	
	JAVELIN Teil A (N=88) ^{1),2)}	
	Alle Grade	Grad ≥ 3
Immunvermittelte UE	17 (19,3)	4 (4,5)
Immunvermittelter Rash	8 (9,1)	0
Immunvermittelte Kolitis	2 (2,3)	0
Immunvermittelte Pneumonitis	0	0
Immunvermittelte Hepatitis	2 (2,3)	2 (2,3)
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	1 (1,1)	0
Immunvermittelte Endokrinopathien (Schilddrüsenfunktionsstörungen)	6 (6,8)	1 (1,1)
Andere immunvermittelte Ereignisse (Autoimmunerkrankungen)	1 (1,1)	1 (1,1)
Infusionsbedingte Reaktionen³⁾	19 (21,6)	0

¹⁾ Datenschnitt: 24. März 2017.

²⁾ Behandlungsdauer in Wochen (Median [min; max]): 17,0 [2,0; 132,0].

³⁾ Basierend auf MedDRA-PT Infusionsreaktion, Medikamentenüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, Hypersensibilität, Typ 1 Überempfindlichkeit und zusätzliche potentielle Symptome der Infusionsreaktionen.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Avelumab

Gemäß Zulassung ist Avelumab indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (mMCC).

Die Studienpopulation spiegelt die Zulassungspopulation nur zum Teil wieder. Immunsupprimierte Patienten wurden von der pivotalen JAVELIN-Studie ausgeschlossen. Es ist zu beachten, dass Immunsuppression ein Risikofaktor für das Auftreten des MCC ist und immunsupprimierte Patienten anteilmäßig eine relevante Patientengruppe darstellen. Patienten mit einem schlechteren Gesundheitszustand als ECOG-PS 1 wurden nicht untersucht.

Das Anwendungsgebiet von Avelumab umfasst vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten mit mMCC. Die pivotal Studie liefert hauptsächlich Informationen über Patienten, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt wurden. Daten zu Avelumab in der Erstlinientherapie des metastasierten Stadiums liegen bisher nur von wenigen Patienten und basierend auf kurzen Beobachtungszeiten vor. Darauf wird auch im EPAR hingewiesen, in dem dargelegt wird, dass die Schlussfolgerung der EMA zum positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis von Avelumab nicht einstimmig getroffen wurde. Als abweichende Meinung wurde formuliert, dass die bisher verfügbaren Nachweise über die Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei Chemotherapie-naiven mMCC-Patienten als unzureichend angesehen werden, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu unterstützen [8].

3.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die noch laufende unkontrollierte, offene, multizentrische Phase-II-Studie JAVELIN. Grundlage sind Auswertungen des Datenschnitts vom 24. März 2017.

Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen bei erwachsenen Patienten mit mMCC. Es werden Patienten untersucht, die einen Progress nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium aufwiesen (Teil A) bzw. die bisher im metastasierten Stadium keine Erstlinienchemotherapie erhalten haben (Teil B). Die Avelumab-Therapie wird bis zum Auftreten einer klinischen Krankheitsverschlechterung oder inakzeptabler Toxizität eingesetzt. Als primärer Endpunkt wurde das durch ein unabhängiges Review Committee beurteilte Tumoransprechen definiert, das in Teil A als Bestätigtes Bestes Gesamtansprechen und in Teil B als Dauerhaftes Ansprechen operationalisiert wurde. Das Gesamtüberleben ist jeweils ein sekundärer Endpunkt. Darüber hinaus wurden mit dem FACT-M-Fragebogen und der EQ-5D-VAS patientenberichtete Endpunkte erhoben.

In Teil A der Studie wurden 88 vorbehandelte mMCC-Patienten eingeschlossen. Insgesamt 29 dieser Patienten stehen noch unter Beobachtung, davon erhalten 15 Patienten weiterhin die Avelumab-Behandlung. Der aktuelle Datenschnitt bezieht sich auf das 18-Monate-Follow-up. In Teil B der Studie, die sich derzeit in der Rekrutierungsphase befindet, sollen 112 nicht vorbehandelte mMCC-Patienten untersucht werden. Zum aktuellen Datenschnitt waren 39 Patienten eingeschlossen, wovon 29 Patienten eine Mindestbeobachtungsdauer ≥ 13 Wochen aufwiesen. Für beide Studienteile erfolgt die Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens bis maximal 5 Jahre nach Beenden der Studienmedikation des letzten Patienten.

Beide mMCC-Studienpopulationen sind gekennzeichnet durch einen hohen Anteil an Männern (74–77 %). Das mediane Alter beträgt in den Studienteilen 73 bzw. 75 Jahre. Zu Behandlungsbeginn hatten alle Patienten gemäß Einschlusskriterien eine normale oder nur wenig eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit (ECOG-PS 0–1); 56 % der Patienten in Teil A und 80 % in Teil B waren durch einen ECOG-PS von 0 charakterisiert. Die mediane Krankheitsdauer seit Beginn der initialen Diagnose beträgt für die vorbehandelten Patienten in Studienteil A 20 Monate und für die nicht vorbehandelten Patienten in Teil B 13 Monate. Über die Hälfte der Patienten wiesen zu Studienbeginn viszerale Metastasen auf. Informationen über die Gesamtanzahl der Metastasen liegen nicht vor. Die Zeit seit der Diagnose des metastasierten Stadiums liegt im Median bei 10 Monaten für Teil A und bei 3 Monaten für Teil B. Die letzte Krankheitsprogression wurde im Median 1,3 bzw. 1,0 Monate vor Studieneintritt diagnostiziert.

Vorangegangene Behandlungen des MCC beinhalteten bei der Mehrzahl der Patienten in beiden Studienteilen die chirurgische Entfernung der Läsion und die Radiotherapie. Alle Patienten des Studienteils A hatten (gemäß Einschlusskriterien) zuvor mindestens eine Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten. Dabei wurde bei 65 % der Patienten eine Chemotherapie, bei 31 % zwei und bei 4 % mehr als zwei Chemotherapien eingesetzt. Die am häufigsten verwendeten Chemotherapien waren Etoposid, Carboplatin, Cisplatin und Doxorubicin. Nur wenige Patienten des Teils B wurden zuvor im nicht metastasierten Stadium mit einer medikamentösen Therapie behandelt.

Angaben darüber, welche Folgetherapien die Patienten nach der Avelumab-Behandlung erhielten, wurden nicht vorgelegt.

Es wird darauf hingewiesen, dass das Protokoll der Phase-II-Studie im Studienverlauf mehrfach geändert wurde. Die Anpassungen betrafen u. a. Änderungen in den Einschlusskriterien, der Dauer der Studienmedikation und Prämedikation, den sekundären und explorativen Endpunkten, den Zeitpunkten der Analysen sowie der Anzahl der eingeschlossenen Patienten (vgl. Tabelle 2). Unter Berücksichtigung des vorliegenden Studiendesigns wird der Einfluss der Protokolländerungen auf die Bewertung des Zusatznutzens als vernachlässigbar eingeschätzt.

Die Aussagekraft der Studienergebnisse ist aufgrund des offenen, unkontrollierten Studiendesigns sehr gering. Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Ergebnisse für die Chemotherapie-naive mMCC-Population aufgrund des Rekrutierungsstandes und der Beobachtungsdauer des Studienteils B nicht belastbar sind.

Daten zu historischen Kontrollen

Zum Vergleich der Behandlungseffekte von Avelumab legt der pU ergänzend retrospektive Daten zu Gesamtüberleben, PFS und Tumoransprechen von mMCC-Patienten, die mit Chemotherapien behandelt wurden, vor. Diese Daten hat der pU im Rahmen der Beobachtungsstudie 100070-Obs001 gewonnen. Laut Protokoll der Studie 100070-Obs001 war kein formaler statistischer Vergleich zwischen den Ergebnissen der Beobachtungsstudie und Interventionsstudie geplant. Die Gegenüberstellung der Wirksamkeitsergebnisse erfolgte im Studienbericht und Dossier deskriptiv und wird als naiver indirekter Vergleich gewertet.

Als historische Kontrolle für die vorbehandelten Patienten der JAVELIN-Studie Teil A wurden Daten des MCC-Registers der deutschsprachigen Länder Deutschland, Österreich und Schweiz (D-A-CH) herangezogen. Seit 2005 werden in diesem Register über eine Online-Dokumentation Informationen von MCC-Patienten gesammelt, die in akademischen Zentren behandelt werden.

Aus dem Register wurden erwachsene MCC-Patienten mit Fernmetastasen, die eine Chemotherapie in der Zweitlinie oder in einer darauffolgenden Linie erhalten haben, identifiziert. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen innerhalb der letzten drei Jahre ein solider Tumor – mit Ausnahme von Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, Blasenkarzinom in situ oder Gebärmutterhalskrebs in situ – diagnostiziert wurde. Auf Basis von 56 Zentren und dem Beobachtungszeitraum vom 1. November 2004 bis 15. September 2015 wurden 171 Patienten mit mMCC im Register identifiziert, die mit mindestens einer Chemotherapie behandelt wurden. Davon wurden 34 Patienten mit mindestens zwei Chemotherapielinien behandelt. 29 der 34 Patienten waren immunkompetent und wurden für den historischen Vergleich der vorbehandelten Patienten herangezogen. Die Daten immunkompetenter Patienten des MCC-Registers, die nur eine Chemotherapie erhalten hatten, wurden vom pU nicht für den historischen Vergleich mit den nicht vorbehandelten Patienten der JAVELIN-Studie Teil B verwendet.

Die Daten der historischen Kontrolle für die nicht vorbehandelten Patienten der JAVELIN-Studie Teil B basieren auf Auswertungen des Patientenregisters des US Oncology Networks (USON) und der entsprechenden Patientenakten. Dieser US-amerikanische Teil der Studie 100070-Obs001 umfasste erwachsene Patienten, die zwischen November 2004 und September 2015 in ambulanten Praxen des USON mit einer Zweitlinienchemotherapie bzw. darauffolgenden Linien (n=20) oder mit einer Erstlinienchemotherapie (n=67) im metastasierten Stadium behandelt wurden. Im Dossier wurden aus dem USON-Register Patienten mit Erstlinienbehandlung, die als immunkompetent eingestuft worden waren (n=51), berücksichtigt und als Kontrolle den nicht vorbehandelten Patienten der JAVELIN-Studie Teil B gegenübergestellt.

Der pU führt keine Begründung an, warum er aus dem MCC-Register der D-A-CH-Länder nur die Daten der Patienten mit mindestens einer Zweitlinienchemotherapie und aus dem US-Teil nur die der Patienten mit einer Erstlinientherapie für den Vergleich herangezogen hat. Bei Betrachtung des Tumoransprechens in der Zweitlinienchemotherapie erwiesen sich die Ergebnisse des ORR zwischen dem MCC-Register der D-A-CH-Länder (10,3 [95%-KI: 2,2; 27,4]) und der US-amerikanischen Studienpopulation (28,6 [95%-KI: 8,4; 58,1]) als nicht konsistent. Verschiedene Ursachen sind hierfür denkbar. Ein zufälliger Befund aufgrund geringer Fallzahlen kann ebenso wie Unterschiede in der Versorgung (USA vs. D-A-CH), in den Populationen und in der Endpunkterhebung als Ursache für diese Diskrepanz nicht ausgeschlossen werden. Der pU geht auf diese Unterschiede nicht ein und es fehlen zur abschließenden Beurteilung entsprechende Informationen. Diese Unterschiede weisen jedoch darauf hin, dass die vorgelegten Ergebnisse der historischen Kontrollen mit hohen Unsicherheiten verbunden sind.

Ein naiver indirekter Vergleich ist in der Regel nicht geeignet, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Die Verwendung historischer Kontrollen geht mit einem hohen Verzerrungspotential (z. B. fehlende Strukturgleichheit zwischen Intervention und Kontrolle, Selektionsbias) einher. Der pU hat die notwendige Vergleichbarkeit der Interventionsstudien mit den historischen Kontrollen nicht nachweisen können. Vielmehr zeigten sich relevante, systematische Verzerrungen verursachende Unterschiede zwischen den Studienpopulationen. Durch die Festlegung der Einschlusskriterien bezüglich der geschätzten Lebenserwartung von > 12 Wochen und einem ECOG-PS von 0 oder 1 wurde für die Interventionsstudie im Vergleich zur historischen Kontrollstudie, für die diesbezüglich keine Einschränkungen galten, eine Selektion an gesünderen Patienten vorgenommen. So ist für die nicht vorbehandelten Patienten ein deutlicher Unterschied im ECOG-PS zwischen den Studienpopulationen zu beobachten. Während 80 % der Patienten in der JAVELIN-Studie (Teil B) einen ECOG-PS von 0 aufwiesen, war dies nur bei 22 % der Patienten im US-amerikanischen Teil der historischen Kontrolle der Fall. Für das MCC-Register der D-A-CH-

Länder liegen leider keine Daten zum ECOG-PS vor, sodass ein konkreter Vergleich des ECOG-PS für die Patienten der Zweitlinientherapie nicht möglich ist. In Hinblick auf die genannten Einschlusskriterien ist die Vergleichbarkeit nicht gegeben. Da der Gesundheitszustand und die (damit verbundene) geschätzte Lebenserwartung wichtige Parameter sind, die das Überleben beeinflussen, führt die mangelnde Vergleichbarkeit bei der Gegenüberstellung der Studien zu einem stark verzerrten Ergebnis des Gesamtüberlebens.

Darüber hinaus fehlen vor allem für die historischen Kontrollen Informationen zu anderen Patientencharakteristika, von denen der weitere Krankheitsverlauf abhängig sein kann (z. B. Ausmaß der Metastasierung [Anzahl und Art befallener Organe], bisherige Krankheitsdauer, Zeit seit Diagnose des metastasierten Stadiums, Vorhandensein tumorinfiltrierender Lymphozyten, vorangegangene Therapien). Diese Informationen sind notwendig, um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen hinreichend untermauern zu können.

Zusammenfassend wird der naive indirekte Vergleich mit der historischen Kontrolle als nicht valide eingeschätzt. Daher werden die Daten der retrospektiven Beobachtungsstudie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

3.3 Wirksamkeit

Zum Nachweis der Wirksamkeit reichte der pU Daten zu Gesamtüberleben, PFS und Tumoransprechen (Bestes Gesamtansprechen / Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, Dauerhaftes Ansprechen) sowie zur Symptomatik (basierend auf der EQ-5D-VAS) ein. Die Endpunkte zum Tumoransprechen und PFS wurden mittels bildgebender Methoden erhoben und basieren ausschließlich auf morphologischen Merkmalen des Tumorausmaßes bzw. -wachstums. Da keine Nachweise zur Validität dieser Endpunkte als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte vorliegen, werden sie als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft.

Mortalität

Während der Studie verstarben bisher 61,4 % der mit Chemotherapie vorbehandelten mMCC-Patienten in Teil A. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 12,6 Monaten (95%-KI: 7,5; 19,0).

In den Studienteil B der Chemotherapie-naiven mMCC-Population wurde erst etwa ein Drittel der geplanten Patienten eingeschlossen. Die bisherigen Ergebnisse sind daher nicht aussagekräftig. Mit einem Anteil an Todesfällen von 15 % ist das mediane Überleben nicht bestimmbar.

Das Gesamtüberleben ist kein primärer Endpunkt der Studie. Es wurden daher keine Annahmen zu den in der Studie erwarteten Effekten getroffen. Es ist zu beachten, dass das Überleben in der Studie abhängig von dem Einschlusskriterium der geschätzten Lebenserwartung von > 12 Wochen ist. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe kann nicht beurteilt werden, inwieweit das beobachtete mediane Gesamtüberleben von 12,6 Monaten in Studienteil A nur eine Folge der Einschlusskriterien ist und welchen Effekt Avelumab auf das Gesamtüberleben hat.

Avelumab ist ein Antikörper gegen PD-L1. Um den Einfluss der PD-L1-Expression auf den Avelumab-Effekt zu untersuchen, wurde der PD-L1-Expressionsstatus der Tumorzellen mittels Immunohistochemie basierend auf den Schwellenwerten von 1 und 5 % bestimmt. Gemessen an dem PD-L1-Expression-Schwellenwert von 1 % waren in Studienteil A 66 % der Patienten PD-L1-positiv und 18 % PD-L1-negativ. Von 14 Patienten (16 %) stand kein bewertbares Tumormaterial zur Verfügung. Die geringen Fallzahlen führen in den PD-L1-Subgruppenanalysen zu keinen

aussagekräftigen Ergebnissen, sodass der Einfluss des PD-L1-Status auf die Wirksamkeit von Avelumab nicht beurteilt werden kann.

Ebenso lassen die in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Subgruppenanalysen (u. a. hinsichtlich Alter, Geschlecht, Vortherapien) basierend auf der verfügbaren Datengrundlage keine belastbaren Aussagen zu.

Symptomatik

Der Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS wurde während der Avelumab-Behandlungsphase alle 6 Wochen und zur End-of-Treatment-Visite erhoben. Die Analysen der EQ-5D-VAS erfolgten auf Basis der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. Patienten, die die Behandlung beendeten, wurden bei der Datenerhebung und Analyse (mit Ausnahme der End-of-Treatment-Visite) nicht mehr berücksichtigt. Gründe für einen Behandlungsabbruch waren in erster Linie eine klinische Krankheitsverschlechterung oder aufgetretene unerwünschte Ereignisse („unzumutbare Toxizität“; vgl. Tabelle 3), die stark mit dem Gesundheitszustand und der Lebensqualität assoziiert sind. Durch Ausschluss der Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben, erfolgte damit eine Selektion gesünderer Patienten in die Analysepopulation. Unter der Annahme, dass die Anzahl der erwarteten Fragebögen der Anzahl der unter Behandlung stehenden Patienten entspricht, betrug bereits zu Woche 13 der Anteil der noch unter Behandlung stehenden Patienten weniger als 70 % der ursprünglich eingeschlossenen Patienten. Es ist zwar unklar, wie viele Patienten zu dem Zeitpunkt die Behandlung abgebrochen haben und wie viele Patienten verstorben oder Lost To Follow-up waren, dennoch bedeutet es, dass von etwa einem Drittel der Studienpopulation bereits zu Woche 13 keine Informationen zur Verfügung stehen. Die zu den verschiedenen Behandlungswochen vorgelegten Daten geben damit ein verzerrtes Ergebnis wieder, aus denen sich keine validen Aussagen zum Gesundheitszustand der ursprünglichen Studienpopulation ableiten lassen.

Die Rücklaufquoten zur letzten Visite vor Behandlungsende beziehen sich auf alle Patienten, welche die Studienbehandlung bereits beendet haben (zum aktuellen Datenschnitt n=73 in Teil A und n=15 in Teil B). Dies gilt auch für die End-of-Treatment-Visite (mit der Einschränkung eines nicht-berücksichtigten Patienten in Teil A). Allerdings ist auch unter Berücksichtigung der Mortalität der Fragebogenrücklauf zur End-of-Treatment-Visite mit 29 bzw. 5 ausgefüllten Fragebögen weitaus niedriger als nach Abzug der Todesfälle (Therapieabbrüche aufgrund von Tod: n=10 in Teil A und n=2 in Teil B) zu vermuten wäre.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Aufgrund der fehlenden Kontrolle kann das Ausmaß des Effektes von Avelumab auf das Gesamtüberleben nicht beurteilt werden.

In der Kategorie der Morbidität liegen keine validen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Die Endpunkte zum Tumorsprechen werden als nicht patientenrelevant eingestuft. Die Ergebnisse der EQ-5D-VAS wurden aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der geringen Rücklaufquote für die Nutzenbewertung nicht dargestellt. Für andere patientenrelevante Endpunkte zur Erfassung der Morbidität wie Schmerzen oder Fatigue wurden keine Daten vorgelegt.

3.4 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde auf Basis des FACT-M-Fragebogens erhoben. Die Erhebung und Auswertung erfolgte analog der EQ-5D-VAS nicht in der ITT-Population. Ebenso sind die Rücklaufquoten für den FACT-M (vgl. Tabelle 15) vergleichbar niedrig wie die der EQ-5D-VAS. Daraus ergeben sich, wie auch bei der Auswertung des Gesundheitszustandes, erhebliche Unsicherheiten bezüglich der Interpretation der Ergebnisse. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse zum FACT-M in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

3.5 Sicherheit

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde in der JAVELIN-Studie von Beginn der Avelumab-Verabreichung bis 30 Tage nach der letzten Dosis erhoben und deskriptiv zusammengefasst. Die mediane Behandlungsdauer mit Avelumab betrug in Studienteil A 17 Wochen und in Studienteil B für die bisher rekrutierten Patienten 12 Wochen.

Innerhalb der Erfassungsperiode trat bei 60 Patienten (68,2 %) der vorbehandelten Studienpopulation in Teil A und bei 17 Patienten (43,6 %) der nicht vorbehandelten Studienpopulation in Teil B mindestens ein UE des CTCAE-Grades ≥ 3 auf. Bei 6 Patienten (6,8 %) in Teil A und 8 Patienten (20,5 %) in Teil B kam es zum Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UE. Schwerwiegende UE (SUE) wurden bei 42 Patienten (47,7 %) in Teil A und 12 Patienten (30,8 %) in Teil B dokumentiert.

Häufige UE (≥ 10 %) jedweden CTCAE-Grades waren Anämie, Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhoe, Nausea, Erbrechen, Asthenie, Schüttelfrost, Fatigue, periphere Ödeme, infusionsbedingte Reaktionen, Gewichtsverlust, erhöhte Lipase-, Alanin-Aminotransferase- und Blutkreatininwerte, Arthralgie, Rückenschmerz, Schmerzen in den Extremitäten, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Husten, Dyspnoe, Pruritus, Hautausschlag und Bluthochdruck. Zu den häufigsten UE des Grades ≥ 3 zählen Anämie (10,2 % in Teil A) und Bluthochdruck (6,8 % in Teil A und 7,7 % in Teil B). Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass unerwünschte Ereignisse und Symptome, die in Verbindung mit der Krankheitsprogression standen, als UE erfasst wurden.

Vom pU wurden infusionsbedingte Reaktionen (definiert als PT Infusionsreaktion, Medikamentenüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, Hypersensibilität, Typ-1-Überempfindlichkeit und zusätzliche potentielle Symptome der Infusionsreaktionen, die am Tag der Infusion auftraten und sich innerhalb von 2 Tagen auflösten) und immunvermittelte UE als UE von besonderem Interesse definiert. Infusionsbedingte Reaktionen sind bei 21,6 % der Patienten in Studienteil A und bei 25,6 % in Studienteil B beobachtet worden. Immunvermittelte UE wiesen 19,3 % (Teil A) bzw. 15,4 % (Teil B) der Patienten auf. Die häufigsten immunvermittelten UE waren immunvermittelter Hautausschlag und immunvermittelte Endokrinopathien (Schilddrüsenfunktionsstörungen).

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Zusammenfassend sind Veränderungen im Auftreten unerwünschter Ereignisse durch Avelumab bei Patienten mit mMCC aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht abschätzbar.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und Überwachung der Therapie sollte von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt vorgenommen werden.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Avelumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Die Nutzenbewertung von Avelumab basiert auf der pivotalen Studie JAVELIN Merkel 200. Es handelt sich dabei um eine unkontrollierte Phase-II-Studie. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist für die Bewertung des Zusatznutzens gering.

Die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche anhand retrospektiver Daten der Beobachtungsstudie Obs001 Part A und Part B wurden aufgrund fehlender Vergleichbarkeit mit den Populationen der Interventionsstudie als für die Nutzenbewertung ungeeignet eingeschätzt und nicht herangezogen.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie JAVELIN Merkel 200 werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 19: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung der Studie JAVELIN Merkel 200

Endpunkt	Teil A – Vorbehandelte Patienten (N=88) ^{1),2)}	Teil B – Nicht vorbehandelte Patienten (N=39) ^{1),3)}
Mortalität		
Todesfälle, n (%)	54 (61,4)	6 (15,4)
Medianes Überleben (min; max)	12,6 (7,5; 19,0)	n.e. (9,1; n.e)
Sicherheit		
UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , n (%)	60 (68,2)	17 (43,6)
Schwerwiegende UE, n (%)	42 (47,7)	12 (30,8)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	6 (6,8)	8 (20,5)
Immunvermittelte UE, n (%)	17 (19,3)	6 (15,4)
Infusionsbedingte Reaktionen, n (%)	19 (21,6)	10 (25,6)

¹⁾ Datenschnitt: 24. März 2017.

²⁾ Beobachtungsdauer in Monaten (Median [min; max]): 23,0 [18,7; 32,0];

Behandlungsdauer in Wochen (Median [min; max]): 17,0 [2,0; 132,0].

³⁾ Die Studie befindet sich in der Rekrutierungsphase. Von den 112 geplanten Studienteilnehmern wurden bisher 39 Patienten eingeschlossen.

Beobachtungsdauer in Monaten (Median [min; max]): 5,1 [0,3; 11,3];

Behandlungsdauer in Wochen (Median [min; max]): 12,0 [2,0; 49,9].

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Agelli M, Clegg LX.** Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(5):832-841.
2. **Askew RL, Xing Y, Palmer JL, Cella D, Moye LA, Cormier JN.** Evaluating minimal important differences for the FACT-Melanoma quality of life questionnaire. *Value Health* 2009;12(8):1144-1150.
3. **Cella D, Hahn EA, Dineen K.** Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. *Qual Life Res* 2002;11(3):207-221.
4. **Cormier JN, Davidson L, Xing Y, Webster K, Cella D.** Measuring quality of life in patients with melanoma: development of the FACT-melanoma subscale. *J Support Oncol* 2005;3:139-145.
5. **Cormier JN, Ross MI, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Camacho LH, et al.** Prospective assessment of the reliability, validity, and sensitivity to change of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma questionnaire. *Cancer* 2008;112(10):2249-2257.
6. **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. *Journal of Investigative Dermatology* 2014;134(1):43-50.
7. **Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW.** Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet* 2002;359(9305):497-498.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Bavencio (avelumab): European public assessment report EMEA/H/C/004338/0000 [online]. 13.10.2017. London (GBR): EMA; 2017. [Zugriff: 28.11.2017].
9. **Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS.** Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;319(5866):1096-1100.
10. **Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al.** Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3564-3571.
11. **Kempf W, Mertz KD, Hofbauer GFL, Tinguely M.** Skin Cancer in Organ Transplant Recipients. *Pathobiology* 2013;80(6):302-309.
12. **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):1724-1731.
13. **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;63:751-761.
14. **Merck.** 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); Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2016.
15. **Merck.** 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); Interim Clinical Study Report; Zusatzauswertungen Teil A, Datenschnitt 24. März 2017 [unveröffentlicht]. 2017.

16. **Merck.** 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); Interim Clinical Study Report; Zusatzauswertungen Teil B, Datenschnitt 24. März 2017 [unveröffentlicht]. 2017.
17. **Merck.** PRO Validation Report NX056884: Analysis to Support Health Technology Assessment (HTA) and Reimbursement Needs for Merkel cell carcinoma [unveröffentlicht]. 2017.
18. **Merck.** Retrospective Observational Study to Evaluate Treatment Outcomes in Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma Following Chemotherapy (100070-Obs001); Observational Study Report [unveröffentlicht]. 2016.
19. **Pickard AS, Neary MP, Cella D.** Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70.
20. **Schadendorf D, Lebbé C, zur Hausen A, Avril M-F, Hariharan S, Bharmal M, et al.** Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *European Journal of Cancer* 2017;71:53-69.
21. **Yost KJ, Eton DT.** Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. *Eval Health Prof* 2005;28(2):172-191.