

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-270 Avelumab

Stand: Januar 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Avelumab

[zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V:

- Avelumab (Beschluss vom 16.03.2018)

Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom (Beschluss vom 23.06.2011)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avelumab L01XC31 Bavencio®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: „Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.“
Keine weiteren zugelassenen Arzneimittel.	

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-270 (Avelumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. Dezember 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	7
3.4 Leitlinien.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	25
Referenzen	27

Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CR	complete response
DP	disease progression
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MCC	Merkelzellkarzinom
MZK	Merkelzellkarzinom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMSC	non-melanoma skin cancer
OR	Odds Ratio
PD-1	programmed death 1
PD-L1	programmed death ligand 1
PFS	progression-free survival
PR	partial response
RR	Relatives Risiko
SD	stable disease
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Merkelzellkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.11.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, ERCI, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 152 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 6 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2018 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 - Avelumab

Anwendungsgebiet

Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Keine

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 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (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. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium:
nicht quantifizierbar
- b) Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium:
nicht quantifizierbar

G-BA, 2019 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) - Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom

Teil A: Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind

VIII. Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom

1. Hinweise zur Anwendung von Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

palliative Therapie des disseminierten oder lokoregionär fortgeschrittenen/ inoperablen Merkelzellkarzinoms

b) Behandlungsziel:

Erreichen einer Remission, Verlängerung der Remissionsdauer im Falle eines Ansprechens auf die Therapie

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

keine

d) Spezielle Patientengruppe:

Für Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Tumor kommen nur Patienten in Betracht, bei denen die lokalen Behandlungsmöglichkeiten mit Operation und/oder Radiatio ausgeschöpft oder nicht möglich sind. Chemotherapie kann unter dieser Voraussetzung bei lokalisierter Erkrankung oder bei metastasierter Erkrankung sowohl in der Erstlinie als auch in einer späteren Therapielinie eingesetzt werden. Keine Altersbegrenzung.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit Kontraindikationen für anthrazyklinhaltige Chemotherapie, insbesondere echokardiographisch mittel- oder hochgradig eingeschränkte Myokardfunktion, sollten kein Doxorubicin erhalten (siehe Fachinformation zu Doxorubicin). Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht belegt, weder nach Operation noch nach Bestrahlung, sodass diese Patienten nicht mit Doxorubicin behandelt werden sollten. Auch eine Kombination von Doxorubicin mit Radiatio im Sinne einer Radiochemotherapie wird außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen, da Nutzen und Risiken nicht bewertet werden können.

f) Dosierung:

Empfohlen wird die Kombination von Doxorubicin mit Cyclophosphamid und Vincristin (CAV-Schema):

Cyclophosphamid 1000 mg/m² Körperoberfläche Tag 1

Doxorubicin (Adriamycin) 45 - 50 mg/m² Körperoberfläche Tag 1

Vincristin 1,4 mg/m² Körperoberfläche (maximale Dosis 2 mg) Tag 1

Wiederholung Tag 22.

g) Behandlungsdauer:

Zur Anzahl der Therapiezyklen bzw. Dauer der Behandlung bei Patienten mit Merkelzellkarzinom existieren keine publizierten Daten. In Analogie zur Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms wird empfohlen bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, 6 Zyklen CAV zu verabreichen.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

- Bei fehlendem Ansprechen nach 2 Kursen CAV oder bei Progression des Tumors unter Chemotherapie.

- Bei trotz optimaler supportiver Therapie, Verlängerung der Applikationsintervalle und/oder Dosisreduktion nicht ausreichend beherrschbaren, klinisch kritischen Nebenwirkungen.

- Bei Erreichen einer Doxorubicin-Gesamtdosis von 550 mg/m² Körperoberfläche und/oder echokardiographisch dokumentierter, klinisch relevanter Verschlechterung der linksventrikulären Funktion (siehe oben).

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind: Nein.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Choi FD et al., 2019 [3].

PD-1 and PD-L1 inhibitors in the treatment of non-melanoma skin cancer: a systematic review

Fragestellung

The purpose of this review is to analyze the evidence of using PD-1 and programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitors in the treatment of NMSCs— cSCC, basal cell carcinoma (BCC), Merkel cell carcinomas (MCC), dermatofibrosarcoma protuberans, sebaceous carcinoma, atypical fibroxanthoma, pleomorphic dermal sarcoma, Kaposi sarcoma (KS), leiomyosarcoma, clear cell sarcoma, angiosarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST), cutaneous lymphoma and extramammary Paget's disease.

Methodik

Population:

- Patients with NMSCs (cSCC, basal cell carcinoma (BCC), Merkel cell carcinomas (MCC), dermatofibrosarcoma protuberans, sebaceous carcinoma, atypical fibroxanthoma, pleomorphic dermal sarcoma, Kaposi sarcoma (KS), leiomyosarcoma, clear cell sarcoma, angiosarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST), cutaneous lymphoma and extramammary Paget's disease)

Intervention:

- PD-1 and programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitors

Komparator:

- Keine Angabe

Endpunkte:

- treatment response graded using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 such as CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, DP: disease progression; progression-free survival (PFS) and treatment-related adverse events (AEs).

Recherche/Suchzeitraum:

- A primary literature search was conducted with the databases PubMed, Cochrane Library, Web of Science and CINAHL on October 28, 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Bias risk and methodological quality were assessed according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.
- Studies were graded using the Oxford Center for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 51

Qualität der Studien:

- Keine Angabe

Studienergebnisse:

- Avelumab
 - Avelumab received accelerated FDA-approval based on the JAVELIN Merkel 200 trial, a phase 2 prospective, open-label, multicenter trial (NCT02155647) of 88 subjects with metastatic MCC that reported 11% CR, 22% PR, 10% SD, 36% DP; and PFS of 6-28 weeks (1.4-6.9 months). Grade 3 or 4 AEs occurred in 11% which included lymphopenia and interstitial nephritis.^{42,43,44} Individual case reports described one CR case⁴⁵ and one PR⁴⁶ case for metastatic MCC treated with avelumab.
- Nivolumab
 - A phase 1/2 trial of 25 metastatic MCC patients treated with nivolumab 240 mg every 2 weeks reported 14% CR, 55% PR, 18% SD and 14% DP.⁴⁷ PR was noted in two other metastatic MCC case reports; PFS 32-40 weeks. Grade 3 or 4 AEs occurred in 20%.^{48,49}
- Pembrolizumab
 - A phase 2 multicenter trial of pembrolizumab for 26 patients with advanced MCC, with no prior systemic therapy use, reported 15% CR, 38% PR, 8% DP, PFS 9-39 weeks (2.2-9.7 months). Grade 3 or 4 AEs occurred in 15% which included grade 4 myocarditis.⁵⁰ Five other case reports demonstrated three with CR and two with PR, PFS 12-68 weeks.⁵¹⁻⁵⁵ Therapy was discontinued after 3 cycles in one case where the patient developed oral mucous membrane pemphigoid.⁵⁴ Three cases reported DP.^{56,57}



Authors, Year	Study Design, LOE ^a	Patient Condition, Age, Sex	Intervention	Response ^b , PFS ^c	Adverse Effects
Merkel Cell Carcinoma (MCC)					
Kaufman et al. 2016⁴²; D'Angelo et al. 2018⁴⁴; Kaufman et al. 2018⁴³	multicenter, international, prospective, single-group, open-label phase 2 trial (n=88); LOE 2 [NCT02155647, JAVELIN Merkel 200]	chemotherapy-refractory, stage IV MCC (n=88) 33-88, 65M, 23F	avelumab 10 mg/kg IV q2w	10 (11%) CR, 19 (22%) PR, 9 (10%) SD, 32 (36%) DP 6-28 wks (1.4-6.9 mos)	7 (10.1%) discontinued due to treatment-related AE (ileus, transaminitis) grade 3 (5%): lymphopenia (2), blood creatine phosphokinase increase (1), aminotransferase increase (1), blood cholesterol increase (1); other serious (6%): enterocolitis (1), infusion-related reaction (1), aminotransferase increase (1), chondrocalcinosis (1), synovitis (1), interstitial nephritis (1)
Eshghi et al. 2017⁴⁵	case report (n=1) LOE 5	MCC with liver and lymph node metastasis (n=1) 85, M	avelumab	CR not reported	n/a
Zhao et al. 2017⁴⁶	case report (n=1) LOE 5	MCC with lymph node metastasis (n=1) 73, M	avelumab 10 mg/kg IV q2w	PR 14 wks	central diabetes insipidus that resolved with avelumab discontinuation and desmopressin
Topalian et al. 2017⁴⁷	phase 1/2 trial (n=25) [NCT02488759, CheckMate 358] LOE 2	advanced MCC (n=25) median 66, 17M, 8F	nivolumab 240 mg q2w until progression or unacceptable toxicity	3 (14%) CR, 12 (55%) PR, 4 (18%) SD, 3 (14%) DP 82% PFS at 12 wks	Grade 3 or 4 AEs occurred in 20%, AEs led to discontinuation in 12%
Matrigragada and Birnbaum. 2015⁴⁸	case report (n=1) LOE 5	MCC with metastasis to heart and pancreas (n=1) 42, M	nivolumab 3 mg/kg IV q2w x 12 wks	PR 40 wks	none reported
Walocko et al. 2016⁴⁹	case report (n=1) LOE 5	MCC with metastasis to lymph node, pancreas (n=1) 80s, M	nivolumab 3 mg/kg IV q2w x 12 wks	PR 32 wks	pneumonia and autoimmune hepatitis by 12 weeks managed with IV corticosteroids
^a Level of Evidence (LOE) graded using the Oxford Center for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence ^b Response graded using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1; CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, DP: disease progression ^c Progression-Free Survival (PFS)					
Ngheim et al. 2016⁵⁰	multicenter, noncontrolled, phase 2 trial (n=26) [NCT02267603] LOE 2	advanced MCC with no previous systemic therapy (n=26) 57-91, M/F	pembrolizumab 2 mg/kg q3w	4 (15%) CR, 10 (38%) PR, 2 (8%) DP 9-40 wks (2.2-9.7 mos)	treatment-related adverse events in 77% patients; grade 3 or grade 4 in 15%; grade 4: myocarditis (1), elevated liver enzymes (1)
Xu et al. 2018⁵⁶	case series (n=2) LOE 4	Case A: MCC with metastasis to lymph node, pancreas (n=1) 69, M	pembrolizumab x 10 wks, palliative radiotherapy later added for 12 months	initial DP with pembrolizumab; PR after addition of radiotherapy 68 wks	n/a
Xu et al. 2018⁵⁶	case series (n=2) LOE 4	Case B: MCC with metastasis to lymph node, pancreas (n=1) 72, M	pembrolizumab x 20 weeks, radiotherapy single fraction given after	initial DP with pembrolizumab; PR after addition of radiotherapy 48 wks	n/a
Patnaik et al. 2015⁵¹	case report (n=1) from a phase 1 trial (n=13) LOE 5 [NCT01295827, KEYNOTE-001]	Case D: merkel cell carcinoma previously untreated (n=1) age not reported, M	pembrolizumab 2 mg/kg q3w x 63+ wks	CR 100 wks	treatment related AE in 70% patients; no grade 3 or 4; 10% discontinued due to grade 2 fatigue (1), pneumonitis (1), decreased weight (1); death in 1 case due to cryptococcal infection
Roche et al. 2017⁵⁵	case report (n=1) LOE 5	MCC with metastasis to liver; psoriatic arthritis (n=1) 59, M	pembrolizumab 2 mg/kg q3w x 24+ wks	CR 24 wks	none reported; no flare of psoriatic plaques nor joint symptoms
Winkler et al. 2017⁵³	case report (n=1) LOE 5	MCC with lymph node, intestine and adrenal gland metastasis (n=1) 80, M	pembrolizumab 2 mg/kg q3w x 12 wks, stopped for 16 wks, resumed for 12 wks after DP, therapy-free period of 2 mos	PR 68 wks	autoimmune hyperthyroidism after 1 cycle
Cugley et al. 2018⁵²	case report (n=1) LOE 5	MCC with metastasis to orbit, liver, bone; CLL previously treated; metastatic SCC; hypogammaglobulinemia; CKD due to type II MPGN (n=1); 64, M	pembrolizumab 2 mg/kg IV q3w + external beam radiotherapy after 2 weeks	CR 12 wks	n/a

Haug et al. 2018⁵⁴	case report (n=1) LOE 5	MCC with lymph node metastasis (n=1) 62, M	pembrolizumab 2 mg/kg q3w stopped at 13 weeks	PR 24 wks	oral mucous membrane pemphigoid after 13 weeks
Barker et al. 2018⁵⁷	case report (n=1) LOE 5	recurrent MCC with lymph node metastasis; untreated CLL (n=1) 65, M	pembrolizumab 2 mg/kg q3w x 9 weeks; palliative radiotherapy added later on	DP 0 wks	precipitation of low grade fever within hours of infusion; grade 3 Cytokine Release Syndrome related to addition of palliative radiotherapy

^a Level of Evidence (LOE) graded using the Oxford Center for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

^b Response graded using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1; CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, DP: disease progression

^c Progression-Free Survival (PFS)

Anmerkung/Fazit der Autoren

More investigation is needed to determine the efficacy, tumor responsiveness, and the safety profile of PD-1 and PD-L1 inhibitors in NMSC.

PD-1 and PD-L1 inhibitors exhibit treatment efficacy in a variety of non-melanoma skin cancers.

Kommentare zum Review

Ergebnisse der Qualitätsbewertung nicht erkennbar.

Alle dargestellten Studien waren einarmig. Der für die unkontrollierten, klinischen Studien vergebene LOE von 2 erscheint fragwürdig. Der LOE dieser Studien entspricht eher 4.

3.4 Leitlinien

Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team, 2019 [1].

Alberta Health Services

Merkel cell carcinoma

Fragestellung

GUIDELINE QUESTIONS

- What is the widely accepted staging classification for Merkel cell carcinoma (MCC)?
- What is the most appropriate treatment for MCC Stage I-IV?
- What are the management strategies for recurrence of MCC?
- How should a patient with MCC be followed?

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäres Gremium (surgeons, dermatologists, dermatopathologists, medical oncologists, radiation oncologists, nurses, and researchers), Patientenbeteiligung nicht erwähnt
- Keine einsehbare Darlegung der Interessenkonflikte, finanzielle Unabhängigkeit wird angegeben;
- Systematische Suche dargelegt, Auswahl und Bewertung der Evidenz wird in Handbuch beschrieben, ist in Leitlinie aber nicht dargelegt;
- Formale und informale Konsensusprozesse und sind im Handbuch dargelegt, externes Begutachtungsverfahren ist nicht beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz wird diskutiert;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The MEDLINE, CINAHL, Cochrane, ASCO abstracts and proceedings, and PubMed databases were searched for practice guidelines, systematic reviews, and clinical trials relevant to the topic. In addition, individual guideline organizations were searched for relevant practice guidelines. Search terms included 'Merkel cell carcinoma' and 'skin or cutaneous'. The original search included publications from the year 1966 and onward with subsequent updates covering publications from the date of the last search through the date on which the update was conducted. The latest update searched MEDLINE and PubMed databases (January 2015 through December 2018).

LoE / GoR

- Im Handbuch beschrieben in LL nicht angewendet.

Empfehlungen für das metastasierte Stadium

- Multidisciplinary tumour board consultation to consider: immunotherapy preferred or combination of chemotherapy, radiation therapy or surgery as palliative care.
- Full imaging work up.
- Management should be individually tailored.
- Clinical trial is preferred.

Systemic immunotherapy should be considered as a treatment option for disseminated disease. Phase II of the JAVELIN Merkel 200 trial studied Avelumab in patients with metastatic MCC either as 1st line therapy⁴⁸ or in chemotherapy-refractory MCC⁴⁹⁻⁵¹. In patients with no prior systemic therapy, after a median follow-up of 5.1 months (range 0.3-11.3 months), the overall response rate was 62.1%, and 83% of patients had a duration of response of at least 6 months⁴⁸. In patients treated with avelumab after progression on chemotherapy, the overall response rate was 33.0% after a minimum follow up of 12 months. At the time of data cut-off, 72.4% of responses were ongoing⁵¹. A different phase II trial studied patients with advanced MCC treated with pembrolizumab⁵²; after a median follow up of 33 weeks (range 7-53 weeks) the overall response rate was 56%, with a response duration ranging from 2.2-9.7 months. The ongoing CHECKMATE 358 phase I/II trial is studying nivolumab in patients with resectable MCC⁵³. In patients treated with nivolumab prior to surgery, 80% had tumour regression and 65% had a major pathologic response including 8 complete responses.

Referenzen aus Leitlinie

48. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob JJ, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018 Sep 1;4(9):e180077.
49. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 Oct;17(10):1374-1385.
50. Kaufman HL, Hunger M, Hennessy M, Schlichting M, Bharmal M. Nonprogression with avelumab treatment associated with gains in quality of life in metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol* 2018 Feb;14(3):255-266.
51. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥ 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2018 Jan 19;6(1):x.
52. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2016 Jun 30;374(26):2542-2552.
53. Topalian SL, Bhatia S, Kudchadkar RR, Amin A, Sharfman WH, Lebbe C, et al. Nivolumab (Nivo) as neoadjuvant therapy in patients with resectable Merkel cell carcinoma (MCC) in CheckMate 358. *JCO* 2018;36(15):9505.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2019 [6].

Merkel Cell Carcinoma. Version 1.2020

Fragestellung

The NCCN Non-Melanoma Skin Cancer Panel has developed guidelines outlining treatment of MCC to supplement the squamous cell and basal cell skin cancer guidelines (see [NCCN Guidelines for Basal Cell Skin Cancer](#) and [NCCN Guidelines for Squamous Cell Skin Cancer](#)). MCC is a rare tumor; therefore, prospective, statistically significant data are lacking to verify the validity of prognostic features or treatment outcomes. The panel relied on trends that are documented in smaller individual studies, in meta-analyses, and in their own collective experiences.

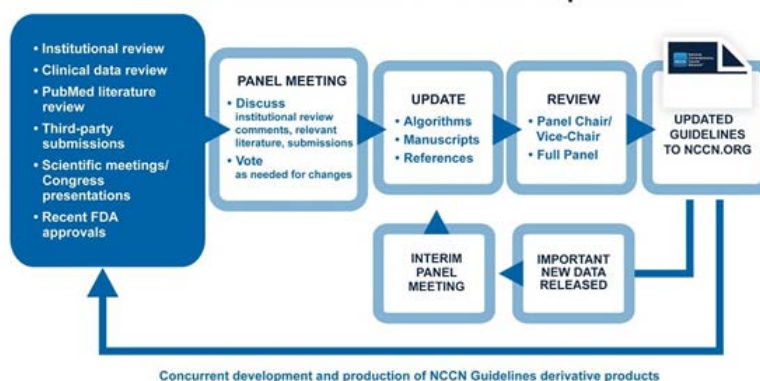
Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinär zusammengesetztes Leitliniengremium; Beteiligung von Patientenvertretung unklar
- Interessenkonflikte dargelegt, auf Website der Organisation allgemeine Policy for disclosure of financial relationships and for management of potential conflicts of interest verfügbar
- Systematische Suche der Literatur (siehe unten)
- Auswahl und Bewertung der Literatur unklar
- Konsensusprozesse unklar
- Kein externes Begutachtungsverfahren
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

NCCN Guidelines® Development



Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic search in PubMed; search terms: merkel AND cell AND (carcinoma OR cancer OR malignancy OR lesion OR tumor)
- Keine Angabe des Recherchedatums

LoE / GoR

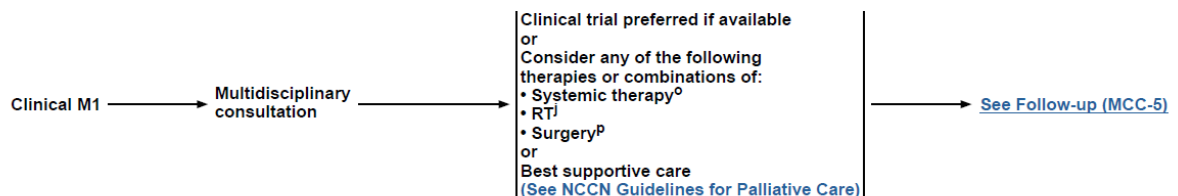
The specific definitions of the NCCN categories for recommendations are included below:

- Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate;
- Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate;
- Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate;
- Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

For the 'uniform NCCN consensus' defined in Category 1 and Category 2A, a majority Panel vote of at least 85% is required. For the 'NCCN consensus' defined in Category 2B, a Panel vote of at least 50% (but less than 85%) is required. Lastly, for recommendations where there is strong Panel disagreement regardless of the quality of the evidence, NCCN requires a Panel vote of at least 25% to include and designate a recommendation as Category 3. The large majority of the recommendations put forth in the Guidelines are Category 2A. Where categories are not specified within the Guidelines, the default designation for the recommendation is Category 2A.

Empfehlungen für die Behandlung des metastasierten Stadiums

TREATMENT OF CLINICAL M1 DISEASE



^j See Principles of Radiation Therapy (MCC-B).

^o See Principles of Systemic Therapy (MCC-D).

^p Under highly selective circumstances, in the context of multidisciplinary consultation, resection of oligometastasis can be considered.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY

General Principles

- Expedient initiation of adjuvant therapy after surgery is preferred as delay has been associated with worse outcomes.
- There is limited evidence supporting dosing recommendations for MCC. Dose ranges provided are based on clinical practice at NCCN Member Institutions and clinical evidence from studies of other types of skin cancer.

General Treatment Information—Primary MCC Tumor Site

- Treatment Information
 - ▶ Bolus is used to achieve adequate skin dose. Wide margins (5 cm) should be used, if possible, around the primary site. If electron beam is used, an energy and prescription isodose should be chosen that will deliver adequate dose to the lateral and deep margins.
- General Dosing Prescription
 - ▶ All doses are at 2 Gy/d standard fractionation.
 - ▶ Palliation: A less protracted fractionation schedule may be used in the palliative setting, such as 30 Gy in 10 fractions.

<u>Following Resection of Primary MCC</u>	<u>Dose Recommendations</u>
Adjuvant RT	
Negative resection margins	50–56 Gy
Microscopically positive resection margins	56–60 Gy
Grossly positive resection margins and further resection not possible	60–66 Gy
or	
Consider observation*	
<u>No Previous Resection of Primary MCC</u>	<u>Dose Recommendations</u>
Unresectable	60–66 Gy
Surgery refused by patient	60–66 Gy
Surgery would result in significant morbidity	60–66 Gy

*Consider observation of the primary site in cases where the primary tumor is small (eg, <1 cm) and widely excised with no other adverse risk factors such as LVI or immunosuppression.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2020, 10/02/19 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MCC-B
1 OF 2

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY

General Treatment Information—Draining Nodal Basin

- Treatment Information
 - ▶ Irradiation of in-transit lymphatics is often not feasible unless the primary site is in close proximity to the nodal bed.
- General Dosing Prescription
 - ▶ All doses are at 2 Gy/d standard fractionation.
 - ▶ In the palliative setting, a wide range of fractionation schedules may be used, including less protracted fractionation schedules ranging from 30 Gy in 10 fractions to 8 Gy in 1 fraction.

	<u>Dose Recommendations</u>
No SLNB or LN dissection	
Clinically evident lymphadenopathy	60–66 Gy ^{1,2}
Clinically node negative, but at risk for subclinical disease	46–50 Gy
SLNB without LN dissection	
SLN negative — RT not indicated, unless at risk for false-negative SLNB ^{3,4,5}	Observation
SLN positive ⁶	50–56 Gy
After LN dissection with multiple involved nodes and/or extracapsular extension ⁷	50–60 Gy

¹ Lymph node dissection is the recommended initial therapy for clinically evident adenopathy, followed by postoperative RT if indicated.

² Shrinking field technique.

³ Consider RT when there is a potential for anatomic (eg, previous WLE), operator, or histologic failure (eg, failure to perform appropriate immunohistochemistry on SLNs) that may lead to a false-negative SLNB.

⁴ In the head and neck region, risk of false-negative SLNB is higher due to aberrant lymphatic drainage and frequent presence of multiple SLN basins. If SLNB is unsuccessful, consider irradiating draining nodal basin for subclinical disease.

⁵ Consider RT to draining nodal basin identified by lymphoscintigraphy in cases of profound immunosuppression (ie, solid organ transplant recipients).

⁶ Microscopic nodal disease (SLN positive) is defined as nodal involvement that is neither clinically palpable nor abnormal by imaging criteria, and microscopically consists of small metastatic foci without extracapsular extension.

⁷ Adjuvant RT following lymph node dissection is only indicated for multiple involved nodes and/or the presence of extracapsular extension. Adjuvant RT following LN dissection is generally not indicated for patients with low tumor burden on SLNB or with a single macroscopic clinically detected lymph node without extracapsular extension.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2020, 10/02/19 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MCC-B
2 OF 2

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY¹

Local Disease:

- Adjuvant chemotherapy is not recommended.
- Recurrent locally advanced
 - ▶ Consider pembrolizumab² if curative surgery and curative RT are not feasible.³

Regional Disease:

- Clinical trial (preferred)
 - For recurrent regional disease, consider pembrolizumab² if curative surgery and curative RT are not feasible.
 - Adjuvant chemotherapy is not routinely recommended for regional disease as survival benefit has not been demonstrated in available retrospective studies, but could be used on a case-by-case basis if clinical judgment dictates.
- Options useful in certain circumstances:
- ▶ Cisplatin ± etoposide
 - ▶ Carboplatin ± etoposide

Disseminated Disease:

- Clinical trial (preferred)
- Preferred interventions:
 - ▶ Avelumab²
 - ▶ Pembrolizumab²
 - ▶ Nivolumab²
- Useful in certain circumstances as clinical judgment dictates for patients with contraindications to checkpoint immunotherapy:
 - ▶ Cisplatin ± etoposide
 - ▶ Carboplatin ± etoposide
 - ▶ Topotecan
 - ▶ Cyclophosphamide, doxorubicin (or epirubicin), and vincristine (CAV)

¹ When available and clinically appropriate, enrollment in a clinical trial is recommended. The literature is not directive regarding the specific chemotherapeutic agent(s) offering superior outcomes, but the literature does provide evidence that MCC is chemosensitive, although the responses are not durable, and the agents listed above have been used with some success.

² Preliminary data from non-randomized trials in patients with MCC demonstrate that rates of durable response are improved with PD-1/PD-L1 blockade compared with cytotoxic therapy. The safety profiles for checkpoint immunotherapies are significantly different from cytotoxic therapies. Consult prescribing information for recommendations on detection and management of immune-related adverse events associated with checkpoint immunotherapies. Clinician and patient education is critical for safe administration of checkpoint immunotherapies.

³ Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et. al. Durable tumor regression and overall survival in patients with advanced Merkel cell carcinoma receiving pembrolizumab as first-line therapy. *J Clin Oncol* 2019;37:693-702.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

cm) around the primary site should be used if possible. If electron beam is used, an energy and prescription isodose should be chosen that will deliver adequate dose to the lateral and deep margins. If RT to the primary site is being used for palliation, a less protracted fractionation schedule may be used, such as 30 Gy in 10 fractions.

NCCN Recommendations for Treatment of Distant Metastatic Disease

The panel recommends multidisciplinary tumor board consultation for patients with distant metastatic disease (M1) to consider options for management. Comprehensive imaging is recommended for all patients with any clinically detected and pathologically proven regional or distant metastases.

In general, the management of patients with distant metastases must be individually tailored. Clinical trial is preferred if available, as little data are available to suggest the best approach for active treatment. The multidisciplinary panel may consider treatment with one or more of the following modalities: systemic therapy, radiation, and surgery. Systemic therapy and RT will likely be the primary treatment options to consider. Surgery may be beneficial in highly selective circumstances for resection of oligometastasis or symptomatic lesions. All patients should receive best supportive care, and depending on the extent of the disease and other case-specific circumstances, palliative care alone may be the most appropriate option for some patients.

Systemic Therapy as Active Treatment for Metastatic or Unresectable Disease

Chemotherapy

Responses to chemotherapy in patients with MCC have been reported for a variety of regimens, including regimens that contain platinum agents (often in combination with etoposide), cyclophosphamide (often in

combination with doxorubicin or epirubicin and vincristine; CAV), cyclophosphamide with methotrexate and 5-fluorouracil (CMF), paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel, ifosfamide, anthracycline, 5-fluorouracil, topotecan, gemcitabine, irinotecan, and a variety of other agents.^{189,236,277-281} In analyses including more than 20 patients, reported overall response rates to chemotherapy for patients with MCC were usually around 40% to 60%, but in several studies the response rate appeared to depend on the number of prior chemotherapy regimens already attempted, with some studies reporting response rates up to 70% for first-line chemotherapy, and as low as 9% to 20% in patients who received one or more prior lines of chemotherapy.^{189,236,277-282} Reported responses to chemotherapy were fairly short-lived, with a median duration ranging from approximately 2 to 9 months.^{189,236,278-282} Reported rates of toxic death in patients receiving chemotherapy for MCC were between 3% and 10%, with elderly patients being at higher risk.^{189,236,278}

Immunotherapy

In addition to case reports of patients with MCC responding to checkpoint immunotherapies,²⁸³⁻²⁸⁸ phase I/II trials are currently evaluating response to avelumab, an anti-PD-L1 agent, and to the anti-PD-1 agents pembrolizumab and nivolumab, in patients with advanced MCC with measurable disease.²⁸⁹⁻²⁹³

A phase II, single-arm multicenter trial (NCT02267603) tested pembrolizumab in patients with either distant metastatic (n = 24) or recurrent locoregional (n = 2) MCC not amenable to definitive surgery or RT and no prior systemic treatment for unresectable disease.²⁹² After a median follow-up of 33 weeks (range, 7–53), the overall response rate for pembrolizumab was 56%. Further follow-up is needed to assess durability of response and PFS, although based on this early analysis response duration ranged from at least 2.2 months to at least 9.7 months.²⁹²



The JAVELIN Merkel 200 trial (NCT02155647) is an open-label multicenter trial testing avelumab in patients with histologically confirmed and measurable stage IV distant MCC.²⁸⁹⁻²⁹¹ In an interim analysis of patients with no prior systemic therapy for metastatic MCC (median follow-up, 5.1 months; range, 0.3–11.3 months), overall response rate to avelumab was 62% among those with at least 3 months follow-up (n = 29), and confirmed response rate was 71% among those with at least 6 months follow-up.²⁹¹ Further follow-up is needed to determine response duration, but the preliminary calculation of median PFS of 9.1 months appears promising compared with previously published retrospective analyses in which PFS after first-line chemotherapy ranged from 3 to 5 months.^{279,280} However, influence of chemotherapy on PFS could be negatively affected by the inherent biases of patient selection associated with retrospective studies.

The JAVELIN Merkel 200 trial also included a cohort of patients treated with avelumab after progression on one or more prior lines of systemic therapy.^{289,290} After a minimum 12-month follow-up (median, 16.4 months; range, 12.1–25.4), overall response rate was 33% in this cohort, and although follow-up was insufficient to determine median duration of response, an estimated 93% of responses will last at least 6 months and 74% will last at least 1 year.²⁹⁰ This response rate for avelumab is within the same range (9%–45%) reported in retrospective studies of patients who received second- or subsequent-line chemotherapy for MCC.^{189,279-281} However, retrospective analyses of patients with MCC treated with second- or subsequent-line chemotherapy report short-lived responses, with median duration of response ranging from 1.7 to 3.4 months.²⁷⁹⁻²⁸¹ For the cohort of patients in the JAVELIN Merkel 200 trial treated with avelumab for MCC refractory to previous lines of chemotherapy, median PFS was 2.7 months,²⁹⁰ which is within the same range (median 2–3 months) as reported in retrospective studies of patients receiving second-line or subsequent chemotherapy for MCC.²⁷⁹⁻²⁸¹ However, the Kaplan-

Meier PFS curve for avelumab appears to suggest that a notable fraction of the patients may experience long-term responses.²⁹⁰ Although the data need to mature, median OS was estimated to be 12.9 months for patients treated with avelumab as second-line or subsequent systemic therapy for MCC, and the Kaplan-Meier curve for OS appears to suggest that long-term survival may be possible.²⁹⁰ Previous retrospective studies reported median OS ranging from 4.4 to 5.7 months for patients with MCC treated with multiple lines of chemotherapy.²⁷⁹⁻²⁸¹

Results from the JAVELIN Merkel 200 trial led to FDA approval of avelumab for treatment of metastatic MCC. Although the label only includes data from the cohort of patients who received avelumab for previously treated metastatic disease, the FDA approved avelumab for all patients (aged 12 years or older) with metastatic MCC, regardless of treatment history.²⁹⁴ This indication was approved under accelerated approval based on response rate and duration of response, but continued approval may be contingent on results from confirmatory trials.

Preliminary results from the Checkmate 358 phase I/II trial that were reported in a conference abstract suggest that MCC is also sensitive to nivolumab.²⁹³ For 22 evaluable patients treated with nivolumab for MCC and measurable disease, ORR was 68% after a median follow-up of 26 weeks (range, 5–35 weeks).²⁹³ Although small sample sizes preclude meaningful statistical comparisons, ORR was slightly higher for patients without prior systemic treatment (n = 14) compared with those who had 1 or 2 prior systemic therapies (n = 8): 71% versus 63%.

Based on the preliminary analyses of phase I/II trials previously described, toxicity profiles in patients with MCC were similar for avelumab, pembrolizumab, and nivolumab, with treatment-related adverse events (AEs) occurring in 68% to 77% of patients, and grade 3 or 4 AEs occurring in 5% to 21%.^{289,291-293} Immune-related AEs were seen in <20% of patients receiving avelumab, and were all grade 1 or 2.^{289,291}

Version 1.2020, 10/02/19 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

NCCN Recommendations for Selection of Systemic Therapy for Distant Metastatic Disease

Clinicians should exercise independent medical judgment in choosing the systemic therapy regimen. Although the NCCN Panel recognized that MCC is a rare disease that precludes robust randomized studies, enrollment in clinical trials is encouraged whenever available and appropriate. Clinical trials testing therapies shown to be effective against other metastatic cancers (eg, melanoma) should be considered.²⁹⁵⁻²⁹⁹

Preliminary data demonstrate an early promising signal for anti-PD-L1 (avelumab) and anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) checkpoint immunotherapy in patients with metastatic MCC and measurable disease. Although there are no randomized comparative trials demonstrating superiority of checkpoint immunotherapy compared with chemotherapy, checkpoint immunotherapies provide response rates similar to those previously reported for chemotherapy, and may provide greater durability of response. Therefore, avelumab, nivolumab, and pembrolizumab are included as recommended systemic therapy options for treatment of disseminated disease, and use of cytotoxic therapies in this setting is discouraged unless the patient has contraindications to checkpoint immunotherapy or has experienced relapse or progression during or after previous treatment with checkpoint immunotherapy. Of these 3 checkpoint immunotherapies (avelumab, pembrolizumab, and nivolumab) recommended by NCCN as options for metastatic MCC, only avelumab has been FDA-approved for use in this setting.^{294,300,301}

The safety profiles for checkpoint immunotherapies are significantly different from cytotoxic therapies, so clinician and patient education is critical for safe administration of checkpoint immunotherapies. It is important to consult the prescribing information for recommendations regarding contraindications to checkpoint immunotherapy as well as the detection and management of immune-related AEs.^{294,300,301}

MS-25

For patients with contraindications to checkpoint immunotherapy (including lack of durable response), cytotoxic therapies may be considered depending on the clinical circumstances, because these therapies are highly toxic and unlikely to offer lasting clinical benefit for patients with disseminated MCC. Due to lack of comparative trials, the literature is not directive regarding which cytotoxic therapies provide superior outcomes. However, there are data to support that MCC is chemosensitive, although the responses are not durable. For select cases, the multidisciplinary team may consider the following cytotoxic options for which at least some limited data show activity in MCC: cisplatin with or without etoposide, carboplatin with or without etoposide, topotecan, or the CAV combination therapy regimen (cyclophosphamide, doxorubicin [or epirubicin], and vincristine). There are no data regarding the optimal sequence of systemic therapies. Ongoing clinical trials are testing targeted therapies (eg, crizotinib) and other checkpoint immunotherapies in patients with MCC.

Follow-up and Recurrence

Patterns of Recurrence and Metastases

As described previously, several large studies (n > 100) document the development of recurrence in approximately 25% to 50% of all cases of MCC.^{5,15,18,25,26,30} Large meta-analyses have shown that at least half of patients with MCC develop lymph node metastases and nearly one third develop distant metastases.²³⁻²⁶ Smaller but more recent studies have reported similar or higher rates.²⁷⁻²⁹ Based on data from large retrospective analyses (n > 100), the median time to recurrence in patients with MCC is about 8 to 9 months, with 90% of the recurrences occurring within 24 months.^{5,30,32,179} Time to local recurrence is generally shorter than for regional recurrence, and time to distant metastasis is longer.^{15,18,30,239} Distant metastases have been shown to arise in a wide range of anatomic locations, as described in the previous section entitled *Detection of Distant Metastatic Disease*. Due to the fast-growing nature of the disease, detection of multiple distant metastases at once is not uncommon.¹⁶⁷

Version 1.2020, 10/02/19 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

MS-26

Referenzen aus Leitlinie

189. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999;85:2589-2595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10375107>.

236. Fenig E, Brenner B, Katz A, et al. The role of radiation therapy and chemotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1997;80:881-885. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9307187>.



275. National Institutes of Health. Adjuvant Therapy of Completely Resected Merkel Cell Carcinoma With Immune Checkpoint Blocking Antibodies Versus Observation (ADMEC-O). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02196961>. Accessed May 3, 2018.
276. National Institutes of Health. Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer (ADAM). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03271372>. Accessed May 3, 2018.
277. Sharma D, Flora G, Grunberg SM. Chemotherapy of metastatic Merkel cell carcinoma: case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1991;14:166-169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2028925>.
278. Tai PT, Yu E, Winquist E, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000;18:2493-2499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856110>.
279. Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med* 2016;5:2294-2301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27431483>.
280. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, et al. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol* 2017;13:1699-1710. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28605939>.
281. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget* 2017;8:79731-79741. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29108353>.
290. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥ 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2018;6:7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29347993>.
291. D'Angelo SP, Russell J, Lebke C, et al. Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic Merkel cell carcinoma: A preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29566106>.
292. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374:2542-2552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27093365>.
293. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, et al. Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC) [abstract]. Presented at the American Association for Cancer Research Annual Meeting, Washington, DC. Abstract CT074.
294. Prescribing information: BAVENCIO (avelumab) injection, for intravenous use 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761049s002b1.pdf. Accessed May 3, 2018.
295. National Institutes of Health. A Study of T-VEC (Talimogene Laherparepvec) With or Without Radiotherapy for Melanoma, Merkel Cell Carcinoma, or Other Solid Tumors. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02819843>. Accessed May 3, 2018.
296. National Institutes of Health. Talimogene Laherparepvec and Nivolumab in Treating Patients With Refractory Lymphomas or Advanced or Refractory Non-melanoma Skin Cancers. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02978625>. Accessed May 3, 2018.
282. Satpute SR, Ammakkanavar NR, Einhorn LH. Role of platinum-based chemotherapy for Merkel cell tumor in adjuvant and metastatic settings. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:9049-9049. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.9049.
283. Mantripragada K, Birnbaum A. Response to anti-PD-1 therapy in metastatic Merkel cell carcinoma metastatic to the heart and pancreas. *Cureus* 2015;7:e403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26824006>.
284. Patnaik A, Kang SP, Rasco D, et al. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2015;21:4286-4293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25977344>.
285. Walocko FM, Scheier BY, Harms PW, et al. Metastatic Merkel cell carcinoma response to nivolumab. *J Immunother Cancer* 2016;4:79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27879975>.
286. Winkler JK, Bender C, Kratochwil C, et al. PD-1 blockade: a therapeutic option for treatment of metastatic Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2017;176:216-219. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27038231>.
287. Winkler JK, Dimitrakopoulou-Strauss A, Sachpekidis C, et al. Ipilimumab has efficacy in metastatic Merkel cell carcinoma: a case series of five patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28256019>.
288. Heppt MV, Schlaak M, Eigentler TK, et al. Checkpoint blockade for metastatic melanoma and Merkel cell carcinoma in HIV-positive patients. *Ann Oncol* 2017;28:3104-3106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28256019>.
289. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1374-1385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27592805>.
297. National Institutes of Health. Randomized Study of Nivolumab+Ipilimumab+/- SBRT for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03071406>. Accessed May 3, 2018.
298. National Institutes of Health. Pembrolizumab With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced or Metastatic Merkel Cell Cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03304639>. Accessed May 3, 2018.
299. National Institutes of Health. T-VEC in Non-melanoma Skin Cancer (20139157 T-VEC). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03458117>. Accessed May 3, 2018.
300. Prescribing information: KEYTRUDA (pembrolizumab) for injection, for intravenous use. 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s031b1.pdf. Accessed May 3, 2018.
301. Prescribing information: OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125554s058b1.pdf. Accessed May 3, 2018.
302. Haymerle G, Janik S, Fochtmann A, et al. Expression of Merkelcell polyomavirus (MCPyV) large T-antigen in Merkel cell carcinoma lymph node metastases predicts poor outcome. *PLoS One* 2017;12:e0180426. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28763479>.

**Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), Deutsche Krebsgesellschaft,
Deutsche Dermatologische Gesellschaft, 2018 [2].**

S2k -Leitlinie -Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut) –Update
2018

Fragestellung

Das Merkelzellkarzinom ist ein äußerst bösartiger Tumor des Menschen. Daher ist die Erstellung einer Leitlinie zur Harmonisierung und Optimierung der Behandlung dieser Erkrankung sinnvoll. Aufgrund des Vorliegens neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse sowie der Zulassung neuer therapeutischer Substanzen ist eine Aktualisierung dringend erforderlich.

Zielorientierung der Leitlinie

Leitlinien zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachbehandlung sollen dazu beitragen, den Wissensstand der behandelnden Ärztinnen und Ärzte* zu aktualisieren und damit die Ergebnisqualität bei der Versorgung von Patienten mit dieser Erkrankung zu verbessern. Insbesondere soll der Anteil nicht sachgerecht exzidiertes und lokoregional nachbehandelter Merkelzellkarzinome und damit die Lokalrezidivrate, gesenkt werden.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche und Auswahl der Evidenz;
- keine Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren (externe Begutachtung erfolgte im Rahmen der Publikation der Leitlinie im Fachjournal JDDG) dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert (gültig vom 31.12.2018 bis 30.12.2021)

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in den PubMed und PubAtlas Datenbanken unter den Begriffen „Merkel cell carcinoma“, „MCC“, „Merkelzellkarzinom“, „MZK“, „Cutaneous neuroendocrine carcinoma“, „Primary neuroendocrine carcinoma of the skin“, „Trabecular carcinoma of the skin“, „Merkel cell polyomavirus“ und „MCPyV“.
- Keine Angabe des Recherchedatums

LoE

- Es wurden keine Evidenzlevel vergeben.

GoR

Beschreibung	Ausdrucksweise
Starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
Empfehlung offen	kann

Die Konsensstärke wurde in dieser Leitlinie nach folgender prozentualen Zustimmung festgelegt:

- Starker Konsens > 95 % der Stimmberechtigten
- Konsens > 75 – 95 % der Stimmberechtigten
- Mehrheitliche Zustimmung > 50 – 75 % der Stimmberechtigten

Empfehlungen

4 Operative Verfahren

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei Primärtumoren ohne Hinweise auf das Vorliegen von Organmetastasen soll eine vollständige chirurgische Exzision mit adäquatem Sicherheitsabstand durchgeführt werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Wegen der Häufigkeit einer lymphogenen Metastasierung und zur besseren Einschätzung der Prognose soll bei klinischer und bildgebender N0-Situation eine Schildwächterlymphknotenbiopsie erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei positivem Schildwächterlymphknoten sollte eine therapeutische Lymphknotendissektion der betroffenen Region durchgeführt werden.	↑	Starker Konsens (100%)
Bei Lokalrezidiven soll die chirurgische R0-Resektion erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen soll eine bildgebende Untersuchung, im Zweifel mit anschließender diagnostischer Lymphadenektomie erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen soll eine therapeutische Lymphknotendissektion der betroffenen Lymphknotenregion durchgeführt werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Die operative Sanierung von Fernmetastasen kann im Einzelfall dann erwogen werden, wenn mit für den Patienten vertretbarem Aufwand eine klinische R0-Situation erreichbar erscheint.	○	Starker Konsens (100%)

4.3 Lokalrezidive, in transit Metastasen und Fernmetastasen

Bei Lokalrezidiven, in transit Metastasen, oder bereits klinisch evidenten Lymphknotenmetastasen ist die chirurgische Resektion oder Strahlentherapie unter

Berücksichtigung der operativen Belastung und des übrigen Gesundheitszustandes zu diskutieren [84]. In jedem Fall sollte die Intervention mit kurativer Intention vorgenommen werden.

Bei Vorliegen von solitären Organmetastasen wird eine chirurgische Intervention empfohlen. Bei multiplen Metastasen wird eine systemische Therapie empfohlen (Kapitel 6).

5 Strahlentherapie

Statement	Zustimmung
<p>Im Stadium der Fernmetastasierung wird die Bestrahlung im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte neben der chirurgischen Exzision und/oder einer systemischen Chemo- oder Immuntherapie eingesetzt. Dieses Vorgehen ist im Einzelfall abzuwägen und wird in der Regel in palliativer Intention durchgeführt.</p>	<p>Starker Konsens (100%)</p>

5.2 Therapeutische Strahlentherapie

Nicht operable, klinisch manifeste Metastasen können mit einer primären Strahlentherapie lokal kontrolliert werden [93,96]. Im Stadium der Fernmetastasierung kann die Bestrahlung im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte neben chirurgischer Exzision und/oder einer systemischen Chemo- oder Immuntherapie eingesetzt werden. Dieses Vorgehen ist im Einzelfall abzuwägen und wird in der Regel in palliativer Intention durchgeführt [97].

6 Systemische Therapie

Statement	Zustimmung
Für das MCC gibt es bisher keine etablierte systemische Therapie, für die in einer prospektiv-randomisierten Studie eine Verbesserung des Rezidiv-freien Überlebens (PFS) oder des Gesamtüberlebens (OS) demonstriert werden konnte.	Starker Konsens (100%)
Eine Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1 Blockade erscheint einer Chemotherapie sowohl in der Toxizität als auch in der Dauer des Ansprechens überlegen.	Starker Konsens (100%)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Im Falle einer Fernmetastasierung oder einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, die nicht durch operative oder strahlentherapeutische Interventionen kontrolliert werden kann, soll die Indikation zur Systemtherapie geprüft werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Im Falle einer Fernmetastasierung oder einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, die nicht durch operative oder strahlentherapeutische Interventionen kontrolliert werden kann, sollte die Indikation zur Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1 Blockade geprüft werden	↑	Starker Konsens (100%)
Bei Progress der Erkrankung unter einer Immuntherapie oder Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie sollte die Indikation eine Chemotherapie geprüft werden	↑	Starker Konsens (100%)

Die Empfehlungen zur systemische Therapie des fortgeschrittenen MCCs basierten bis vor kurzem auf in der Regel unizentrischen, retrospektiven Datenanalysen, Deduktion von anderen Tumorentitäten und persönlichen Erfahrungen [1]. Trotz wesentlicher Fortschritte im Verständnis der Biologie der Erkrankung sowie systematischen retrospektiven Datenerhebungen und ersten prospektiven Therapiestudien basieren auch die aktuellen Empfehlungen nicht auf prospektiv randomisierten Studien.

6.1 Immuntherapie

Die Rationale für die Immuntherapie mit Immuncheckpointinhibitoren beim metastasierten MCC beruht bei Virus-positiven Tumoren auf der Expression viraler Antigene und bei Virus-negativen Tumoren auf der hohen Mutationslast [103]. Prospektive einarmige Studien liegen für gegen PD1 und PD-L1 gerichtete Antikörper vor. In der ersten publizierten Phase II Studie zur Therapie des metastasierten MCC mit anti-PD1-Antikörpern (Pembrolizumab) wurden 26 therapie-naive Patienten behandelt [104]. Unter 25 auswertbaren Patienten zeigte sich bei 14 Patienten ein objektives Ansprechen mit vier Komplettremissionen (CR+PR: 56% [95% CI 35-76]). Das geschätzte progressionsfreie Überleben (mediane Nachbeobachtungszeit von 33 Wochen) lag nach sechs Monaten bei 67% [95% CI, 49-86]. In einer zweiten Phase I/II Studie wurden 25 vor- oder unbehandelte Patienten mit dem anti-PD-1-Antikörper Nivolumab therapiert. Von den 15 unbehandelten Patienten erreichten 73% ein objektives Ansprechen, bei den übrigen

vorthapierten Patienten waren es 50%. Drei Viertel der Remissionen waren nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von einem Jahr noch andauernd.

In einer weiteren Phase II Studien wurde das Ansprechen des anti-PD-L1-Antikörpers Avelumab bei Patienten, die bereits mindestens eine zytostatische Therapie erhalten hatten, evaluiert [105]. Unter 88 Patienten wurde bei acht Patienten eine Komplettremission und bei 20 Patienten eine partielle Remission erreicht (objektives Ansprechen 31.8% [95 CI: 21.9-43.1]) [106]. Die Ansprechrate lag für Patienten, die nur eine Vortherapie erhalten hatten, mit 40% deutlich höher als bei Patienten mit zwei und mehr Vortherapien (22%). Die Studie wurde nachfolgend um Patienten in der ersten Therapielinie erweitert. Bei 29 auswertbaren Patienten mit mehr als drei Monaten Nachbeobachtung zeigte sich hier eine Ansprechrate von 62% (95%CI 42-79); 16 der 18 Ansprecher waren bereits zum ersten Staging nach sechs Wochen beobachtet worden [107]. Aufgrund dieser Daten wurde Avelumab zur Therapie des fortgeschrittenen MCCs von der FDA und EMA zugelassen. Alle genannten Studien zeichnet aus, dass ein klinisches Ansprechen unabhängig vom Virusstatus und der PD-L1 Expression beobachtet wurde. Wenn auch bei hoher Tumorlast ein Ansprechen möglich ist, erweist sich der frühzeitige Einsatz der Immuntherapie durchgehend als günstiger.

6.2 Chemotherapie

Das MCC ist in der Regel ein chemosensitiver Tumor, der allerdings zu einer raschen Resistenzentwicklung neigt [108]. Eingesetzte Therapieschemata orientieren sich aufgrund histomorphologischer Ähnlichkeiten oft am kleinzelligen Bronchialkarzinom; die Wirksamkeit dieser Therapien wurde aber nicht in kontrollierten Studien überprüft. Anthrazykline, Antimetabolite, Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, und Platinderivate entweder als Monotherapie oder in Zweifach- bzw. seltener Dreifachkombination gelten als wirksame Therapien. Ein umfassendes systematisches Review zur zytostatischen Therapie des fortgeschrittenen MCC identifizierte 35 Publikationen [108], darunter größtenteils Fallserien. Die Ansprechraten in diesen Publikationen lagen zwischen 23 und 61%, mit höheren Ansprechraten in der ersten Therapielinie (53–61%) im Gegensatz zur Zweitliniensituation (23–45%). Die Ansprechdauer lag sowohl in der Erst- als auch in der Zweitliniensituation unter 8 Monaten [109,110]. Aufgrund der teilweise hohen Toxizität insbesondere der Kombinationstherapien müssen diese vor allem für ältere Patienten aufgrund häufig eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sowie Knochenmarksreserve auf den individuellen Fall angepasst werden. Die Prinzipien der geriatrischen Onkologie sind unbedingt ebenso wie die aktuell gültige Version der S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ zu berücksichtigen.

Referenzen aus Leitlinien

84. Veness M, Howle J. Radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: The Westmead Hospital experience of 41 patients. *Austral J Dermatol* 2014;56:19–24.
93. Fang LC, Lemos B, Douglas J, et al. Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2010;116:1783–90.
94. Iyer JG, Storer BE, Paulson KG, et al. Relationships among primary tumor size, number of involved nodes, and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:637–43.
95. Lok B, Khan S, Mutter R, et al. Selective radiotherapy for the treatment of head and neck Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2011;118:3937–44.
96. Bishop AJ, Garden AS, Gunn GB, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: Favorable outcomes with radiotherapy. *Head Neck* 2015;38:E452–8.
97. Hennes S, Vereecken P. Management of Merkel tumours: An evidence-based review. *Curr Opin Oncol* 2008;20:280–6.
103. Terheyden P, Becker JC. New developments in the biology and the treatment of metastatic Merkel cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2017.
104. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with Pembrolizumab in advanced Merkel cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374:2542–52.
105. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1374-1385

106. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥ 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):e7.
107. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C, et al. efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage iv metastatic merkel cell carcinoma: a preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(9)e1800077
108. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, et al. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol* 2017;13:1263–79.
109. Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med* 2016;5:2294–301.
110. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget* 2017;8:79731–41.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2019) am 19.11.2019

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Merkel Cell] explode all trees
2	(merkel* OR merkle*):ti,ab,kw AND (cell*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
	5 with Cochrane Library publication date from Nov 2014 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 19.11.2019

#	Suchfrage
1	carcinoma, merkel cell[mh]
2	(merkel*[tiab] OR merkle*[tiab]) AND (cell[tiab] OR cells[tiab])
3	(((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malign*[tiab]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab]

	OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	(#6) AND ("2014/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.11.2019

#	Suchfrage
1	carcinoma, merkel cell[mh]
2	(merkel*[tiab] OR merkle*[tiab]) AND (cell[tiab] OR cells[tiab])
3	(cutaneous[ti] OR skin[ti])
4	((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malign*[tiab]
5	(#2 OR #3) AND #4
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
8	(#7) AND ("2014/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team.** Merkel cell carcinoma [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2019. [Zugriff: 19.11.2019]. (Clinical practice guideline; CU-004 Version 6). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu004-merkel-cell.pdf>.
2. **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Dermatologische Gesellschaft.** S2k -Leitlinie - Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut): Update 2018 [online]. AWMF-Registernummer 032/023. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 19.11.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-023l_S2k_Merkelzellkarzinom_2018-12.pdf.
3. **Choi FD, Kraus CN, Eisensohn AN, Carley SK, Lehmer LM, Nguyen RT, et al.** PD-1 and PD-L1 inhibitors in the treatment of non-melanoma skin cancer: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2019.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) - Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom [online]. 17.10.2019. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 19.11.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-569/AM-RL-VI-Off-label-2019-10-17.pdf>.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 - Avelumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 19.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-316/2018-03-16_Geltende-Fassung_Avelumab_D-308.pdf.
6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Merkel Cell Carcinoma. Version 1.2020 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2019. [Zugriff: 19.11.2019]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf.