



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Avelumab

Vom 16. März 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14
5. Beschluss.....	16
6. Anhang.....	23
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	23
B. Bewertungsverfahren	29
1. Bewertungsgrundlagen.....	29
2. Bewertungsentscheidung	29
2.1 Nutzenbewertung	29
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	29
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	29
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
2.1.4 Therapiekosten.....	29
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	34
3- Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	35
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	35
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	36
5.1 Stellungnahme der Merck Serono GmbH	36
5.2 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	156
5.3 Stellungnahme der Dr. Felix Kiecker, Charité Universitätsmedizin Berlin.....	279

5.4	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	303
5.5	Stellungnahme der medac GmbH.....	315
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (dgho)	317
5.7	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	347
D.	Anlagen	383
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	384

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 11 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 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Avelumab ist der 1. Oktober 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 27. September 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Avelumab zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-09), der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Avelumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avelumab (Bavencio®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Nutzenbewertung von Avelumab liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (EMR100070-003, JAVELIN) und die supportive Studie Obs001 Part A und Part B vor.

Bei der Studie JAVELIN handelt es sich um eine noch laufende, einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie, in der Patienten mit histologisch bestätigtem Merkelzellkarzinom im metastasierten Stadium eingeschlossen werden. Die Studienteilnehmer müssen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einen ECOG-Performance Status von < 2 und eine geschätzte Lebenserwartung von mehr als 12 Wochen aufweisen. Avelumab wird in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen verabreicht.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Die Studie JAVELIN untergliedert sich in die Studienteile A und B. Im Studienteil A wird die Sicherheit und Wirksamkeit von Avelumab bei 88 Patienten mit einem Progress nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium untersucht. Die Nutzenbewertung für den Studienteil A erfolgt auf der Grundlage von Daten zum 18- (Datenschnitt: 24. März 2017) und 24-Monats-Follow-up (Datenschnitt: 26. September 2017). Letzterer wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingereicht.

Der noch laufende Studienteil B untersucht Avelumab bei Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium. Insgesamt ist der Einschluss von 112 Patienten geplant. Die Grundlage der Nutzenbewertung des Studienteils B bilden ebenfalls die Datenschnitte vom 24. März 2017 und 26. September 2017 mit Daten zu 39 bzw. 74 Patienten, die mit mindestens einer Dosis Avelumab behandelt wurden. Bezogen auf beide Datenschnitte betrug die mediane Beobachtungsdauer im Studienteil B 5,1 Monate bzw. 6,7 Monate. Der Datenschnitt vom 26. September 2017 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht.

In beiden Studienteilen der JAVELIN werden u.a. Endpunkte zum Tumoransprechen, das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Aufgrund des offen, nicht-vergleichenden Studiendesigns der JAVELIN-Studie liegt ein hohes Verzerrungspotential vor. Zusätzlich sind die zugrundeliegenden Daten für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium (Studienteil B), unter Berücksichtigung der kurzen Beobachtungsdauer, mit weiteren Unsicherheiten behaftet.

Angesichts des einarmigen Designs der Studie JAVELIN wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend ein naiver indirekter Vergleich anhand retrospektiver Daten der Beobachtungsstudie Obs001 Part A und Part B in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität vorgelegt.

Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung zog der pharmazeutische Unternehmer als historische Kontrolle Patientendaten aus dem US Oncology Network heran (Obs001 Part A). Als historische Kontrolle für Patienten mit einem Progress nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium wertete der pharmazeutische Unternehmer Daten des deutschsprachigen MCC-Registers aus (Obs001 Part B).

In einem Vergleich der Ergebnisse zum Tumoransprechen von Chemotherapie-vorbehandelten Patienten zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen dem deutschsprachigen und dem US-amerikanischen Register (Objektive Ansprechrate: 10,3 % versus 28,6 %). Diese weisen auf große Unsicherheiten hinsichtlich der Verwertbarkeit der historischen Kontrollen zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens hin.

Des Weiteren ist insbesondere die Vergleichbarkeit zwischen den Studienpopulationen in Bezug auf den Gesundheitszustand und die geschätzte Lebenserwartung nicht gegeben. Demnach weisen ca. 70 % der Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium (Studienteil B) der JAVELIN einen ECOG-Performance Status von 0 auf, wohingegen dies lediglich bei 22 % der Patienten des US-amerikanischen Registers der Fall war. Weiterhin liegen keine Informationen zum ECOG-Performance Status der Patienten aus dem deutschsprachigen MCC-Register vor. Aufgrund der Relevanz des Gesundheitszustands (und der damit einhergehenden Lebenserwartung) für das Gesamtüberleben, ist von einer Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben auszugehen.

Daneben fehlen weitere Informationen zu den Patientencharakteristika der historischen Kontrollen, um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und damit des Krankheitsverlaufs sicherzustellen. Hierzu zählen z.B. das Ausmaß der Metastasierung, die bisherige Krankheitsdauer, die Zeit seit der Diagnose des metastasierten Stadiums, das Vorhandensein tumorinfiltrierender Lymphozyten und vorangegangene Therapien.

Zusammenfassend stellen die vorgelegten Daten der historischen Kontrolle aufgrund der genannten Limitationen keine hinreichend geeignete Datengrundlage für einen naiven indirekten Vergleich dar. Darüber hinaus liegt das Ausmaß der beobachteten Effekte nicht in einer Größenordnung, mit der ausgeschlossen werden kann, dass die Effekte allein auf systematischer Verzerrung oder Zufallsbefunden beruhen, weshalb der G-BA die vorgelegten naiven indirekten Vergleiche als nicht geeignet für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avelumab erachtet.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Avelumab wie folgt bewertet:

- a) Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium
nicht quantifizierbar

- b) Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium
nicht quantifizierbar

Begründung:

- a) Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie JAVLIN als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Gabe von Avelumab und dem Tod jeglicher Ursache operationalisiert.

Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung war das mediane Gesamtüberleben mit Datenschnitt vom 26. September 2017 und einer medianen Beobachtungsdauer von 6,7 Monaten noch nicht erreicht. Zu diesem Zeitpunkt waren 78,4 % der Patienten noch nicht verstorben.

Morbidität

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wurde in der Studie JAVELIN unter anderem mittels der Endpunkte Bestätigtes Bestes Ansprechen und Objektive Ansprechrates erhoben.

Die Erfassung des Tumoransprechens erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien. Im Fall von Hautläsionen fand zusätzlich auch eine Erfassung mittels Farbfotografien unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes statt.

Die Erhebung der Krankheitsprogression auf Grundlage der RECIST-Kriterien erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden weder Angaben bezüglich der Charakteristika der zu Studienbeginn vorliegenden Hautläsionen (z.B. Lokalisation, Ausmaß der Läsion, Ulzerationsgrad bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) noch zu deren Veränderungen unter der Therapie mit Avelumab gemacht (z.B. Ausmaß der Läsion oder des Ulzerationsgrades). Wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse des Tumoransprechens fehlen damit.

Insgesamt werden die Endpunkte zum Tumoransprechen in der vorliegenden Bewertung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.

Eine Validierung des Tumoransprechens als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat, operationalisiert. Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien.

Mit Datenschnitt vom 26. September 2017 lag das mediane PFS für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung bei 4,2 Monaten (95%-Konfidenzintervall (KI): 2,9; 12,7).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Progression der Erkrankung" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar besten Gesundheitszustand) ein. Der Gesundheitszustand wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.

In den Auswertungen zum Gesundheitszustand mit Datenschnitt vom 24. März 2017 bleibt die Definition der angegebenen Rücklaufquote auf Basis der erwarteten Fragebögen unklar. Es wird davon ausgegangen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich die unter Behandlung stehende Population betrachtet wurde. Offen bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, welche die maßgeblichen Erhebungswochen noch nicht erreicht hatten, die Studienmedikation abgebrochen haben oder verstorben waren. Die Auswertungen beruhen folglich nicht auf der ITT-Population.

Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zum Anteil der Patienten nachgereicht, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, welcher Mindestzeitraum der Datenerhebung notwendig war, um für die Analysen berücksichtigt zu werden. Auch fehlen Informationen dazu, wie fehlende Werte definiert wurden. Auf Basis der Unterlagen wird angenommen, dass die nachgereichten Responderanalysen nicht den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten repräsentieren.

Vielmehr ist anzunehmen, dass das zweimalige Ausfüllen des Fragebogens ohne relevante Verschlechterung ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterungen gewertet zu werden. Die Nichtbeantwortung des Fragebogens im weiteren Studienverlauf führte hierbei nicht zu einer Klassifikation als „fehlend“. Die nachgereichten Analysen zum EQ-5D VAS werden aus diesen Gründen als nicht verwertbar betrachtet.

Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der unzureichenden Validität der nachgereichten Responderanalysen als nicht verwertbar angesehen.

Lebensqualität

FACT-M

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-M Fragebogens ermittelt. Dieser wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.

Die im Zusammenhang mit dem EQ-5D VAS genannten Einschränkungen hinsichtlich des fehlenden Bezugs zur ITT-Population als auch zu den Auswertungen zu Patienten, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten, treffen gleichermaßen auf den FACT-M zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Gesundheitszustand“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 36,5 % der Patienten beobachtet, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 37,8 % der Patienten auf. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ereigneten sich bei 18,9 % der Patienten. Als *UE von besonderem Interesse* wurden bei 17,6 % der Patienten immunvermittelte UE und bei 27,0 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen beobachtet.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegen für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

b) Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie JAVLIN als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Gabe von Avelumab und dem Tod jeglicher Ursache operationalisiert.

Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie lag das mediane Gesamtüberleben mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei 12,6 Monaten (95%-KI: 7,5; 17,1).

Morbidität

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wurde in der Studie JAVELIN unter anderem mittels der Endpunkte Bestätigtes Bestes Ansprechen und Objektive Ansprechrare erhoben.

Die Erfassung des Tumoransprechens erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien. Im Fall von Hautläsionen fand zusätzlich auch eine Erfassung mittels Farbfotografien unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes statt.

Die Erhebung der Krankheitsprogression auf Grundlage der RECIST-Kriterien erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden weder Angaben bezüglich der Charakteristika der zu Studienbeginn vorliegenden Hautläsionen (z.B. Lokalisation, Ausmaß der Läsion, Ulzerationsgrad bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) noch zu deren Veränderungen unter der Therapie mit Avelumab gemacht (z.B. Ausmaß der Läsion oder des Ulzerationsgrades). Wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse des Tumoransprechens fehlen damit.

Insgesamt werden die Endpunkte zum Tumoransprechen in der vorliegenden Bewertung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.

Eine Validierung des Tumoransprechens als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat, operationalisiert. Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien.

Mit Datenschnitt vom 26. September 2017 lag das mediane PFS für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie bei 2,7 Monaten (95%-KI: 1,4; 6,9).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Progression der Erkrankung" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der Gesundheitszustand wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.

In den Auswertungen zum Gesundheitszustand mit Datenschnitt vom 24. März 2017 bleibt die Definition der angegebenen Rücklaufquote auf Basis der erwarteten Fragebögen unklar. Es wird davon ausgegangen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich die unter Behandlung stehende Population betrachtet wurde. Offen bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, welche die maßgeblichen Erhebungswochen noch nicht erreicht hatten, die Studienmedikation abgebrochen haben oder verstorben waren. Die Auswertungen beruhen folglich nicht auf der ITT-Population.

Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zum Anteil der Patienten nachgereicht, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, welcher Mindestzeitraum der Datenerhebung notwendig war, um für die Analysen berücksichtigt zu werden. Auch fehlen Informationen dazu, wie fehlende Werte definiert wurden. Auf Basis der Unterlagen wird angenommen, dass die nachgereichten Responderanalysen nicht den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten repräsentieren.

Vielmehr ist anzunehmen, dass das zweimalige Ausfüllen des Fragebogens ohne relevante Verschlechterung ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterungen gewertet zu werden. Die Nichtbeantwortung des Fragebogens im weiteren Studienverlauf führte hierbei nicht zu einer Klassifikation als „fehlend“. Die nachgereichten Analysen zum EQ-5D VAS werden aus diesen Gründen als nicht verwertbar betrachtet.

Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der unzureichenden Validität der nachgereichten Responderanalysen als nicht verwertbar angesehen.

Lebensqualität

FACT-M

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-M Fragebogens ermittelt. Dieser wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.

Die im Zusammenhang mit dem EQ-5D VAS genannten Einschränkungen hinsichtlich des fehlenden Bezugs zur ITT-Population als auch zu den Auswertungen zu Patienten, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten, treffen gleichermaßen auf den FACT-M zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Gesundheitszustand“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.

Semistrukturierte Patienteninterviews

Der pharmazeutische Unternehmer stellte für die Subpopulation der Chemotherapievorbehandelten Patienten ergänzend die Ergebnisse semistrukturierter Patienteninterviews dar. In diesen mussten die Patienten Fragen zur Erkrankung (Symptome, Einfluss auf das tägliche Leben) und zu den empfundenen Behandlungseffekten beantworten. Die Teilnehmerquote lag unter 25 %. Insgesamt werden die Daten als nicht verwertbar angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen von Avelumab für die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzuleiten.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 51,1 % der Patienten beobachtet, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 71,6 % Patienten auf. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ereigneten sich bei 9,1 % der Patienten. Als UE von besonderem Interesse wurden bei 19,3 % der Patienten immunvermittelte UE und bei 21,6 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen beobachtet.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegen für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

2.1 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die im Beschluss genannten Spannen berücksichtigen die Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Hierbei sind die minimalen Werte und die maximalen Werte mit Unsicherheiten behaftet.

Unsicherheiten liegen aufgrund der für die Bestimmung der Untergrenze und Obergrenze herangezogenen Metastasierungsraten vor. Diese führen zu einer Unterschätzung der Untergrenze und zu Unsicherheiten hinsichtlich der Obergrenze. Weitere Unsicherheiten ergeben sich unter anderem hinsichtlich der Aktualität und Übertragbarkeit der zugrunde gelegten Überlebensraten von Patienten mit Merkelzellkarzinom und dem Anteil der Patienten, die im Krankheitsverlauf Fernmetastasen entwickeln.

2.2 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bavencio® (Wirkstoff: Avelumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004338/WC500236647.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avelumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Merkelzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Informationsmaterial sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen. Das Informationsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Avelumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.3 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. Februar 2018).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Da sich sowohl die Behandlungsdauer als auch der Verbrauch von Avelumab in den jeweiligen Teilpopulationen a) und b) nicht unterscheiden, wird in den entsprechenden Tabellen aus Gründen der Übersichtlichkeit keine Unterteilung in die Teilpopulationen vorgenommen.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Avelumab	1 x alle 2 Wochen	26	1	26

Verbrauch:

Die Dosierung von Bavencio erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts (KG) in mg pro kg KG. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des KG wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg)².

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Avelumab	10 mg/kg KG	763 mg	4 x 200 mg	26	104 DFL mit 200 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Avelumab	1 165,88 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	1 100,17 € [1,77 € ³ ; 63,94 € ⁴]

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Laut der Fachinformation von Avelumab ist vor den ersten 4 Infusionen von Avelumab eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich.

In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 5.11.2014. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. [Zugriff: 23.11.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 27. September 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Avelumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Februar 2018 statt.

Der G-BA hat eine ergänzende Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten durchgeführt und ein diesbezügliches Amendment zur Dossierbewertung am 9. Februar 2018 fertiggestellt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	30. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Februar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung, ergänzende Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Februar 2018 27. Februar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

Vom 16. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2018 (BAnz AT 16.04.2018 B2), wie folgt zu ändern:

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Avelumab wie folgt ergänzt:

Avelumab

Beschluss vom: 16. März 2018
In Kraft getreten am: 16. März 2018
BAnz AT 25.04.2018 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. September 2017):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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.

a) Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

b) Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

a) Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium

Studie JAVELIN Merkel 200 (JAVELIN) Teil B:

Endpunktkategorie Endpunkt	JAVELIN Teil B	
	Avelumab (N = 74) ^a	
	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Mortalität^b		
Gesamtüberleben	n.e. [10,8; n.e.] 16 (21,6)	
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben ^c	4,2 [2,9; 12,7] 33 (44,6)	
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)	<i>Keine verwertbaren Daten</i>	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität (FACT-M)	<i>Keine verwertbaren Daten</i>	
Endpunktkategorie Endpunkt	JAVELIN Teil B	
	Avelumab (N = 74) ^a	
	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Nebenwirkungen^d		
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
UE (gesamt)	67 (90,5)	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	28 (37,8)	
Schwerwiegende UE (SUE)	27 (36,5)	
Therapieabbruch aufgrund von UE	14 (18,9)	
UE von besonderem Interesse Preferred Term		
	Alle Grade	CTCAE-Grad ≥ 3
Immunvermittelte UE	13 (17,6)	3 (4,1)
Immunvermittelter Rash	8 (10,8)	0
Immunvermittelte Kolitis	0	0
Immunvermittelte Pneumonitis	0	0
Immunvermittelte Hepatitis	2 (2,7)	2 (2,7)

(Fortsetzung)

¹ Soweit nicht anders angegeben, Daten aus: Amendment zur Nutzenbewertung vom 9. Februar 2018

Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	1 (1,4)	1 (1,4)
Immunvermittelte Endokrino-pathien (Schilddrüsenfunktionsstörungen)	2 (2,7)	0
Andere immunvermittelte Myositis	1 (1,4)	0
Andere immunvermittelte Ereignisse (Autoimmun-erkrankungen)	0	0
Infusionsbedingte Reaktionen ^e	20 (27,0)	1 (1,4)
<p>a Datenschnitt: 26. September 2017 b Beobachtungsdauer in Monaten (Median [min; max]): 6,7 [0,2; 17,4] c Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zur Nutzenbewertung vom 2. Januar 2018 d Behandlungsdauer in Wochen (Median [min; max]): 10,0 [2,0; 76,0] e Basierend auf MedDRA-PT Infusionsreaktion, Medikamentenüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, Hypersensibilität, Typ 1 Überempfindlichkeit und zusätzliche potentielle Symptome der Infusionsreaktionen.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.e.: nicht erreicht; PT: Preferred Term; VAS: visuelle Analogskala</p>		

b) Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium

JAVELIN Merkel 200 (JAVELIN) Teil A:

Endpunktkategorie Endpunkt	JAVELIN Teil A
	Avelumab (N = 88) ^a
	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Mortalität^b	
Gesamtüberleben	12,6 [7,5; 17,1] 56 (63,6)
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben ^c	2,7 [1,4; 6,9] 58 (65,9)
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)	<i>Keine verwertbaren Daten</i>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Lebensqualität (FACT-M)	<i>Keine verwertbaren Daten</i>

(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	JAVELIN Teil A	
	Avelumab (N = 88) ^a	
	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen ^d		
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
UE (gesamt)	86 (97,7)	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	63 (71,6)	
Schwerwiegende UE (SUE)	45 (51,1)	
Therapieabbruch aufgrund von UE	8 (9,1)	
UE von besonderem Interesse Preferred Term		
	Alle Grade	CTCAE-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 Endokrino-pathien (Schilddrüsenfunktions- störungen)	6 (6,8)	1 (1,1)
Andere immunvermittelte Myositis	0	0
Andere immunvermittelte Ereignisse (Autoimmun-erkrankungen)	1 (1,1)	1 (1,1)
Infusionsbedingte Reaktionen ^e	19 (21,6)	0
<p>a Datenschnitt: 26. September 2017</p> <p>b Beobachtungsdauer in Monaten (Median [min; max]): 29,2 [24,8; 38,1]</p> <p>c Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zur Nutzenbewertung vom 2. Januar 2018</p> <p>d Behandlungsdauer in Wochen (Median [min; max]): 17,0 [2,0; 158,0]</p> <p>e Basierend auf MedDRA-PT Infusionsreaktion, Medikamentenüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, Hypersensibilität, Typ 1 Überempfindlichkeit und zusätzliche potentielle Symptome der Infusionsreaktionen.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.e.: nicht erreicht; PT: Preferred Term; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium
ca. 50 – 120 Patienten
- b) Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium
ca. 110 – 290 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bavencio® (Wirkstoff: Avelumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004338/WC500236647.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avelumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Merkelzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Informationsmaterial sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen. Das Informationsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Avelumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Avelumab	114 417,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Avelumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €

b) Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Avelumab	114 417,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Avelumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €

- **Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2018 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Avelumab**

Vom 16. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2018 (BAnz AT 16.04.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Avelumab wie folgt ergänzt:

Avelumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. September 2017):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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. Halbsatz 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.

a) Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

b) Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

a) Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium

Studie JAVELIN Merkel 200 (JAVELIN) Teil B:

Endpunktkategorie Endpunkt	JAVELIN Teil B	
	Avelumab (N = 74) ^a	
	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität^b		
Gesamtüberleben	n.e. [10,8; n.e.] 16 (21,6)	
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben ^c	4,2 [2,9; 12,7] 33 (44,6)	
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)	Keine verwertbaren Daten	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Lebensqualität (FACT-M)	Keine verwertbaren Daten	

Endpunktkategorie Endpunkt	JAVELIN Teil B	
	Avelumab (N = 74) ^a	
	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen^d		
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
UE (gesamt)	67 (90,5)	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	28 (37,8)	
Schwerwiegende UE (SUE)	27 (36,5)	
Therapieabbruch aufgrund von UE	14 (18,9)	
UE von besonderem Interesse Preferred Term		
	Alle Grade	CTCAE-Grad ≥ 3
Immunvermittelte UE	13 (17,6)	3 (4,1)
Immunvermittelter Rash	8 (10,8)	0
Immunvermittelte Kolitis	0	0
Immunvermittelte Pneumonitis	0	0
Immunvermittelte Hepatitis	2 (2,7)	2 (2,7)
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	1 (1,4)	1 (1,4)
Immunvermittelte Endokrinopathien (Schilddrüsenfunktionsstörungen)	2 (2,7)	0
Andere immunvermittelte Myositis	1 (1,4)	0
Andere immunvermittelte Ereignisse (Autoimmunerkrankungen)	0	0
Infusionsbedingte Reaktionen ^e	20 (27,0)	1 (1,4)

¹ Soweit nicht anders angegeben, Daten aus: Amendment zur Nutzenbewertung vom 9. Februar 2018



- a Datenschnitt: 26. September 2017
- b Beobachtungsdauer in Monaten (Median [min; max]): 6,7 [0,2; 17,4]
- c Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zur Nutzenbewertung vom 2. Januar 2018
- d Behandlungsdauer in Wochen (Median [min; max]): 10,0 [2,0; 76,0]
- e Basierend auf MedDRA-PT Infusionsreaktion, Medikamentenüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, Hypersensibilität, Typ 1 Überempfindlichkeit und zusätzliche potentielle Symptome der Infusionsreaktionen.

Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.e.: nicht erreicht; PT: Preferred Term; VAS: visuelle Analogskala

b) Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium

JAVELIN Merkel 200 (JAVELIN) Teil A:

Endpunktkategorie Endpunkt	JAVELIN Teil A	
	Avelumab (N = 88) ^a	
	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität^b		
Gesamtüberleben	12,6 [7,5; 17,1] 56 (63,6)	
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben ^c	2,7 [1,4; 6,9] 58 (65,9)	
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)	Keine verwertbaren Daten	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität (FACT-M)	Keine verwertbaren Daten	
Endpunktkategorie Endpunkt	JAVELIN Teil A	
	Avelumab (N = 88) ^a	
	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen^d		
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
UE (gesamt)	86 (97,7)	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	63 (71,6)	
Schwerwiegende UE (SUE)	45 (51,1)	
Therapieabbruch aufgrund von UE	8 (9,1)	
UE von besonderem Interesse Preferred Term		
	Alle Grade	CTCAE-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 Myositis	0	0



Endpunktkategorie Endpunkt	JAVELIN Teil A	
	Avelumab (N = 88) ^a	
	Patienten mit Ereignis n (%)	
Andere immunvermittelte Ereignisse (Autoimmunerkrankungen)	1 (1,1)	1 (1,1)
Infusionsbedingte Reaktionen ^b	19 (21,6)	0

a Datenschnitt: 26. September 2017

b Beobachtungsdauer in Monaten (Median [min; max]): 29,2 [24,8; 38,1]

c Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zur Nutzenbewertung vom 2. Januar 2018

d Behandlungsdauer in Wochen (Median [min; max]): 17,0 [2,0; 158,0]

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

Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.e.: nicht erreicht; PT: Preferred Term; VAS: visuelle Analogskala

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium

50 bis 120 Patienten

b) Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium

110 bis 290 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bavencio[®] (Wirkstoff: Avelumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004338/WC500236647.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avelumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Merkelzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Informationsmaterial sowie ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Der Patient ist aufgefordert, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen. Das Informationsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Avelumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Avelumab	114 417,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Avelumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €



b) Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Avelumab	114 417,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Februar 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Avelumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €

II.

Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Avelumab zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. September 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Avelumab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 9. Februar 2018 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Avelumab
- **Handelsname:** Bavencio®
- **Therapeutisches Gebiet:** Neuroendokrine Tumoren (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Merck Serono GmbH/Pfizer Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-308)

- [Modul 1 \(386,4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2088/2017-09-22_Modul1_Avelumab.pdf)
- [Modul 2 \(623,7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2089/2017-09-22_Modul%202_Avelumab.pdf)
- [Modul 3A \(717,0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2090/2017-09-22_Modul3A_Avelumab.pdf)
- [Modul 3B \(720,8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2091/2017-09-22_Modul3B_Avelumab.pdf)
- [Modul 4A \(1,7 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2092/2017-09-22_Modul4A_Avelumab.pdf)

- [Modul 4B \(2,9 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2093/2017-09-22_Modul4B_Avelumab.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1,1 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2094/2017-10-10_Nutzenbewertung-G-BA_Avelumab_D-308.pdf)

- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(114,2 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2095/2017-10-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Avelumab_D-308.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2018
- Mündliche Anhörung: 05.02.2018

Bitte melden Sie sich bis zum 29.01.2018 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Avelumab%20-%202017-10-01-D-308>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Avelumab - 2017-10-01-D-308). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/316/>

02.01.2018

Die mündliche Anhörung wird am 05.02.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.01.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.02.2018 um 10.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Avelumab**

Stand: 04.02.2018

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Merck Serono GmbH	23.01.2108
Pfizer GmbH	23.01.2018
Dr. Felix Kiecker, Charité Universitätsmedizin Berlin	15.01.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2018
medac GmbH	19.01.2018
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	23.01.2018
Arbeitsgemeinschaft Dermatologisch Onkologie (ADO)	26.01.2018

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Merck Serono GmbH						
Schlichting Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Osowski, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Steinbach-Büchert, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Baum, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer GmbH						
Glastetter, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Schmitter, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Melchior, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
medac GmbH						
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arbeitsgemeinschaft Dermatologisch Onkologie (ADO)						
Gutzmer, Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	23. Januar 2018
Stellungnahme zu	Avelumab (Bavencio®)
Stellungnahme von	<i>Merck Serono GmbH</i> <u>Hinweis:</u> Der Wirkstoff Avelumab wird in einer Zusammenarbeit der pharmazeutischen Unternehmen Merck und Pfizer entwickelt. Die Pfizer Pharma GmbH gibt eine inhaltsgleiche Stellungnahme ab.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der folgenden Stellungnahme nimmt Merck Serono GmbH zu folgenden Punkten des G-BA Berichts Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Das Merkelzellkarzinom ist eine äußerst seltene Erkrankung mit schlechter Prognose.2. Der hohe therapeutische Bedarf beim Merkelzellkarzinom konnte bisher nicht gedeckt werden, da keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung stand.3. Avelumab ist das erste zugelassene Arzneimittel für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms.4. Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist die größte interventionelle Studie beim Merkelzellkarzinom.5. Neuer Datenschnitt vom 26. September 2017 zeigt erneut die gute Wirksamkeit und lange Wirkungsdauer von Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom.6. Die Therapiesicherheit in der Studie JAVELIN Merkel 200 ist konsistent zum bekannten Sicherheitsprofil.7. Anmerkung zu einzelnen Punkten des G-BA	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Das Merkelzellkarzinom ist eine äußerst seltene Erkrankung mit schlechter Prognose</p> <p>Das metastasierte Merkelzellkarzinom gilt aufgrund der geringen Patientenzahl in der EU als eine äußerst seltene Erkrankung [1]. Die geschätzte Obergrenze der Anzahl der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet lag in Deutschland im Jahr 2017 bei 412 vorbehandelten und nicht-vorbehandelten GKV-Patienten. Das Merkelzellkarzinom wird als eine äußerst aggressive und lebensbedrohliche Tumorerkrankung mit sehr schlechter Prognose im metastasierten Stadium eingestuft und weist eine hohe Rate an Rezidiven auf [2, 3]. Die Letalität ist doppelt so hoch wie beim bösartigen Melanom [4]. In einer Registerstudie von Lemos et al., die mit 5.823 Merkelzellkarzinom-Patienten die größte Untersuchung in dieser Indikation darstellt, wurde prospektiv das Gesamtüberleben unabhängig von der Therapie erhoben. Das relative 1-Jahres-Überleben lag hierbei für Patienten mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung bei 44% und das relative 5-Jahres-Überleben für Patienten mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung bei 18% [5]. In Beobachtungsstudien betrug die Überlebensrate bei Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden, nach einem Jahr 0% [6].</p> <p>2. Der hohe therapeutische Bedarf beim Merkelzellkarzinom konnte bisher nicht gedeckt werden, da keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung stand.</p> <p>Die hohe Sterberate bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom im Stadium IV ist auf das Fehlen effektiver</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapien zurückzuführen. Bis zur Zulassung von Avelumab gab es weder in Europa noch in den USA für das metastasierte Merkelzellkarzinom zugelassene Arzneimittel oder einen allgemein gültigen Therapiestandard [3, 7, 8]. Die eingesetzten Chemotherapie-Schemata leiten sich hauptsächlich von der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms ab, sind jedoch nicht für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassen. Zudem konnte bislang kein Überlebensvorteil für die Chemotherapie bei Merkelzellkarzinom-Patienten mit Fernmetastasen belegt werden, [3]. Dies liegt vor allem daran, dass das Ansprechen auf eine Chemotherapie mit einer medianen Ansprechdauer von 2 bis 7 Monaten meist nur kurz ist [6, 9-13] und von Therapielinie zu Therapielinie sinkt [10]. Das Gesamtüberleben liegt ab Beginn einer Erstlinien-Chemotherapie im Median zwischen 9 und 10 Monaten [6, 10, 13]. In einer Studie von Iyer et al. lag das mediane Gesamtüberleben bei 5,7 Monaten für die Zweitlinientherapie, nach 2,4 Jahren waren in dieser Studie alle Patienten verstorben [10].</p> <p>Zur Beschreibung der aktuellen Versorgungssituation werden Daten aus der im Dossier dargestellten Beobachtungsstudie 100070-Obs001 (Obs001) in den USA (Part A) sowie in Deutschland, Österreich und der Schweiz (Part B) herangezogen. Im US-amerikanischen Teil der Obs001 wurden Daten für vorbehandelte und nicht-vorbehandelte Patienten erhoben. Im deutschsprachigen Teil der Obs001 wurden nur Daten für vorbehandelte Patienten erhoben.</p> <p>Im Avelumab Dossier wurden für das Anwendungsgebiet B, metastasierte Patienten mit Vorbehandlung, die Daten aus dem deutschsprachigen Teil der Obs001 Studie (Part B) dargestellt, da diese</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse auf Basis der hauptsächlich in Deutschland generierten Daten die bessere Grundlage für eine Einordnung innerhalb des deutschen Versorgungskontextes darstellen. Die Ansprechrate lag bei 10,3% und das mediane Gesamtüberleben lag bei 5,3 Monaten. Nach 12 Monaten war keiner der Patienten mehr am Leben [6]. Gemeinsam mit den Daten von Iyer et al [10] ist somit davon auszugehen, dass die Erkrankung rasch zum Tode führt. Für die Gegenüberstellung der Daten in Anwendungsgebiet A, metastasierte Patienten ohne Vorbehandlung, wurde auf die Daten der nicht-vorbehandelten Patienten aus dem US-amerikanischen Teil der Obs001 Studie (Part A) zurückgegriffen. Für die Erstlinientherapie wird dort ein medianes Gesamtüberleben von 10,5 Monaten und eine Ansprechdauer von 6,7 Monaten berichtet [6].</p> <p>3. Avelumab ist das erste zugelassene Arzneimittel für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms</p> <p>Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs sprechen sich die deutschen, europäischen und amerikanischen Leitlinien dafür aus, Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom primär im Rahmen klinischer Studien zu versorgen [3, 8, 14]. Um Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom schnell eine zugelassene, wirksame Therapie zu ermöglichen, gewährte die EMA Avelumab ein conditional approval - die FDA erteilte Avelumab die breakthrough designation und ließ einen priority review zu [12, 15]. Am 23. März 2017 erteilte die FDA Avelumab accelerated approval [15]. Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) bestätigte am 25. Juli 2017 den Orphan Drug-Status von Avelumab in der Indikation Merkelzellkarzinom [2]. Avelumab ist damit das erste und einzige zugelassene Arzneimittel zur</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom weltweit.</p> <p>Das einarmige Studiendesign für Teil A (vorbehandelte Patienten) der Studie JAVELIN Merkel 200 wurde von den Zulassungsbehörden als angemessen und akzeptabel bewertet [12]. Gemäß den europäischen, deutschen oder US-amerikanischen Leitlinien existiert kein Therapiestandard in der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms [3, 8, 14].</p> <p>Das einarmige Studiendesign für Teil B (nicht-vorbehandelte Patienten) der Studie JAVELIN Merkel 200 wurde mit den Zulassungsbehörden diskutiert. Auch bei nicht-vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom existiert gemäß deutscher, europäischer und US-amerikanischer Leitlinien kein Therapiestandard [3, 8, 14]. Seit der Veröffentlichung eines Editorials im September 2016, in dem die Ergebnisse zum primären Endpunkt der Studie JAVELIN Merkel 200 sowie Daten zur Anwendung von Pembrolizumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom publiziert wurden, ist eine gegen Chemotherapie randomisierte Studie nicht länger umsetzbar [11, 16, 17]. Aufgrunddessen wie auch aufgrund der extremen Seltenheit der Erkrankung stimmten sowohl EMA als auch FDA dem einarmigen Studiendesign zu [12]. Die EMA erkennt den Teil B der Studie JAVELIN Merkel 200 als konfirmatorisch für die Zulassung an [12].</p>	

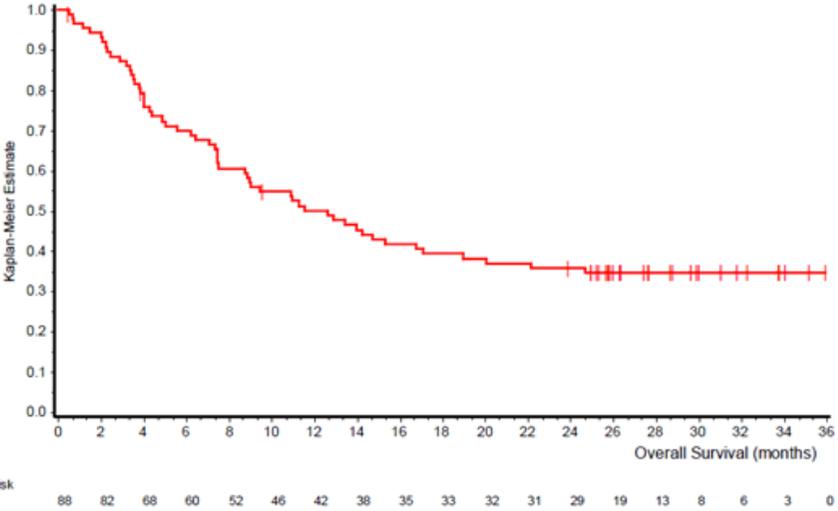
Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist die größte interventionelle Studie beim Merkelzellkarzinom.</p> <p>Mit dem geplanten Einschluss von insgesamt 200 Patienten (88 vorbehandelte Patienten (Teil A) und 112 nicht vorbehandelte Patienten (Teil B)) handelt es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 um die bisher größte prospektive, interventionelle Studie in dieser Indikation [3, 8]. Die Ergebnisse der Studie JAVELIN Merkel 200 stellen damit die derzeit bestverfügbare Evidenz dar.</p> <p>In enger Absprache mit EMA und FDA wurden sowohl das Design der Zulassungsstudie als auch die Endpunkte festgelegt und folgen damit den Guidelines von EMA und FDA zur Entwicklung onkologischer Wirkstoffe [18, 19]. Dementsprechend hat das CHMP die Erhebung der Objektiven Ansprechrates nach RECIST-Kriterien basierend auf externen Review als primären Endpunkt empfohlen [12]. Gleiches gilt für die Empfehlungen der FDA [18]. Die EMA begründete ihren Zulassungsbeschluss auf den Ergebnissen zur Objektiven Ansprechrates und der langanhaltenden Dauer des Ansprechens und sieht diese als valide an [12]. Aus diesem Grund wurden im Dossier Ergebnisse zum Tumoransprechen verwendet, um das Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens einzuschätzen.</p> <p>Da das Fortschreiten der Krebserkrankung und die darauf folgende Therapieumstellung potenziell immer mit einer weiteren Belastung der individuellen Lebensumstände einhergehen, ist davon auszugehen,</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass ein Ausbleiben des Ansprechens oder der Nachweis eines Progresses mit der daraus folgenden Konsequenz eines Wechsels auf eine Chemotherapie ebenfalls einen deutlichen Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten haben [20]. Auf Basis der Daten aus der Studie JAVELIN Merkel 200 konnte zudem eine Korrelation zwischen dem Fortschreiten der Erkrankung und der Lebensqualität gezeigt werden. Patienten ohne Progress zeigten einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil beim FACT-M gegenüber Patienten mit einer fortschreitenden Erkrankung [21].</p> <p>Als patientenrelevanten Zusatznutzen für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom weist ein Tumoransprechen auf einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben hin. Dieser Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und dem Ansprechen auf eine Therapie mit Avelumab ist Inhalt der Publikation von d'Angelo et al., in der die Daten aus der Studie JAVELIN Merkel 200 hinsichtlich dieser Korrelation analysiert wurden [22]. Es zeigte sich, dass Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom, die auf eine Therapie mit Avelumab teilweise oder komplett ansprechen, langfristig profitieren. Von den Patienten mit einem Tumoransprechen innerhalb von 7 Wochen waren 18 Monate nach Behandlungsbeginn noch 90% (95%-KI: [65,6; 97,4]) am Leben. Von den Patienten ohne Ansprechen innerhalb von 7 Wochen betrug die 18-Monats-Überlebensrate 26,2% (95%-KI: [15,7; 37,8]) [22].</p> <p>5. Der Datenschnitt vom 26. September 2017 zeigt erneut die gute Wirksamkeit und lange Wirkungsdauer von Avelumab</p>	<p>Zu „5. Der Datenschnitt vom 26. September 2017 zeigt erneut die gute Wirksamkeit und lange Wirkungsdauer von Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom.“</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beim metastasierten Merkelzellkarzinom.</p> <p>Im Rahmen des Renewal-Verfahrens der EMA werden die Daten des Datenschnitts vom 26. September 2017 bei der EMA eingereicht. Diese Daten werden mit dieser Stellungnahme vorgelegt, damit dem G-BA die gleichen Informationen wie der EMA vorliegen. Insgesamt erhöhen die neuen Daten die Aussagekraft und Ergebnissicherheit.</p> <p><i>Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200 (mit mindestens einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom)</i></p> <p><u>Gesamtüberleben:</u> Mit dem neuen Datenschnitt vom 26. September 2017 liegt für alle Patienten aus Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200 der 24-Monats-Follow-up vor ([23] Anhang A: Ergebnisse Patienten mit Vorbehandlung). Die Patienten wurden inzwischen bis zu 38 Monaten nachbeobachtet; die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 29,2 Monate. Von den 88 eingeschlossen vorbehandelten Patienten stehen - wie auch in dem im Dossier präsentierten Datenschnitt - noch 29 Patienten unter Beobachtung, davon erhalten 9 Patienten weiterhin Avelumab.</p> <p>Die 24-Monate-Follow-up-Daten zeigen eine 2-Jahres-Überlebensrate von 36% (95%-KI: [26%; 46%]). Die Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben weist ein Plateau auf (siehe Abbildung 1).</p>	<p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Avelumab liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (EMR100070-003, JAVELIN) und die supportive Studie Obs001 Part A und Part B vor.</p> <p>Bei der Studie JAVELIN handelt es sich um eine noch laufende, einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie, in der Patienten mit histologisch bestätigtem Merkelzellkarzinom im metastasierten Stadium eingeschlossen werden. Die Studienteilnehmer müssen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einen ECOG-Performance Status von < 2 und eine geschätzte Lebenserwartung von mehr als 12 Wochen aufweisen. Avelumab wird in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen verabreicht.</p> <p>Die Studie JAVELIN untergliedert sich in die Studienteile A und B. Im Studienteil A wird die Sicherheit und Wirksamkeit von Avelumab bei 88 Patienten mit einem Progress nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium untersucht. Die Nutzenbewertung für den Studienteil A erfolgt auf der Grundlage von Daten zum 18-Monats-Follow-up (Datenschnitt: 24. März 2017) und 24-Monats-Follow-up (Datenschnitt: 26. September 2017). Letzterer wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingereicht.</p> <p>Der noch laufende Studienteil B untersucht Avelumab bei Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium. Insgesamt ist der Einschluss von 112 Patienten geplant. Die Grundlage der Nutzenbewertung des Studienteils B bilden ebenfalls die Datenschnitte vom 24. März 2017 und 26. September 2017 mit Daten zu 39 bzw. 74 Patienten, die mit mindestens einer Dosis Avelumab behandelt wurden. Bezogen auf beide Datenschnitte betrug die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Figure 15.2.4.19: Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival - ITT Analysis Set Product-Limit Survival Estimate (N=88)</p>  <p>Abbildung 1: Kaplan Meier Schätzer für Gesamtüberleben – Vorbehandelte Patienten</p> <p><u>Ansprechen</u>: Der Anteil der Patienten, die mindestens ein teilweises Ansprechen erreichen konnten (ORR), lag unverändert bei 33%. Die mediane Dauer des Ansprechens bei Patienten mit beständigem Ansprechen (N=29) war auch zu diesem Follow-up noch nicht erreicht; die 18- und 24-Monats-Kaplan-Meier-Schätzung liegt jeweils bei 67%. Die 12-Monats-Kaplan-Meier-Schätzung liegt bei 71%.</p> <p>Das <u>progressionsfreie Überleben (PFS)</u> war kaum verändert gegenüber der vorherigen Analyse. Die 12- und die 18-Monats-PFS-Raten lagen</p>	<p>mediane Beobachtungsdauer im Studienteil B 5,1 Monate bzw. 6,7 Monate. Der Datenschnitt vom 26. September 2017 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht.</p> <p>In beiden Studienteilen der JAVELIN werden u.a. Endpunkte zum Tumoransprechen, das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.</p> <p>[...]</p> <p>(siehe S. 3 und 4 der Tragenden Gründe, TG)</p> <p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie JAVLIN als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Gabe von Avelumab und dem Tod jeglicher Ursache operationalisiert.</p> <p>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie lag das mediane Gesamtüberleben mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei 12,6 Monaten (95%-KI: 7,5; 17,1).</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><u>Tumoransprechen</u></p> <p>Das Tumoransprechen wurde in der Studie JAVELIN unter anderem mittels der Endpunkte Bestätigtes Bestes Ansprechen und Objektive Ansprechraten erhoben.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>konstant bei 29%. Die 24-Monats-PFS-Rate lag bei 26% (95%-KI: [16; 36]).</p> <p>Insgesamt zeigte sich die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Avelumab in der 2-Jahres-Überlebensrate von 36% (siehe Abbildung 1) hauptsächlich getragen durch das dauerhafte Ansprechen.</p> <p><u>Patientenberichtete Endpunkte:</u> Die ITT-Analysen zum Gesundheitszustand zeigen, dass sich die Lebensqualität der Patienten mit Vorbehandlung stabilisieren konnte. Die Mehrzahl der Patienten hatten im Verlauf der Behandlung mit Avelumab keine relevante Verschlechterung gegenüber der Ausgangslage.</p> <p>Für den EQ-5D VAS ergab die ITT-Analyse eine Rate von 44,3% der Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde, bezugnehmend auf einem minimalem MID von 7 Scorepunkten. Legt man einen maximalen MID von 10 Scorepunkten zugrunde so lag die Rate bei 46,6% (Tabelle A-13).</p> <p>Für den FACT-M und den entsprechenden Subskalen, ergab die ITT-Analyse einen Ratenbereich von 27,3% (FACT-M Physical Well Being) bis 40,9% (FACT-M Melanoma Surgical Scale) von Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde bezugnehmend auf einem minimalem MID (Tabelle A-15). Legt man einen maximalen MID zugrunde, so lag der Bereich zwischen 42,0% (FACT-M Physical Well Being) und 53,4 % (FACT-M Emotional Well Being) (Tabelle A-14).</p>	<p>Die Erfassung des Tumoransprechens erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien. Im Fall von Hautläsionen fand zusätzlich auch eine Erfassung mittels Farbfotografien unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes statt.</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsprogression auf Grundlage der RECIST-Kriterien erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden weder Angaben bezüglich der Charakteristika der zu Studienbeginn vorliegenden Hautläsionen (z.B. Lokalisation, Ausmaß der Läsion, Ulzerationsgrad bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) noch zu deren Veränderungen unter der Therapie mit Avelumab gemacht (z.B. Ausmaß der Läsion oder des Ulzerationsgrades). Wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse des Tumoransprechens fehlen damit.</p> <p>Insgesamt werden die Endpunkte zum Tumoransprechen in der vorliegenden Bewertung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.</p> <p>Eine Validierung des Tumoransprechens als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wurde als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat, operationalisiert. Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien.</p> <p>Mit Datenschnitt vom 26. September 2017 lag das mediane PFS für</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei 48,9% der Patienten kam es zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer Verschlechterung der Schmerz-Symptomatik (FACT-M Variable „I have pain“). Auch das über den FACT-M abgefragte Symptom Fatigue blieb im Verlauf der Studie stabil, so kam es bei 44,3% der Patienten mit Vorbehandlung zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer relevanten Verschlechterung der Fatigue (FACT-M Variable „I feel fatigued“) (Tabelle A-16).</p> <p><u>Sicherheit:</u> Bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigten sich die Ergebnisse konsistent zu denen der vorherigen Analyse (18-Monats-Follow-up) und entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Avelumab.</p> <p><i>Teil B der Studie JAVELIN Merkel 200 (nicht-vorbehandelte Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom)</i></p> <p>Aus Teil B der Studie JAVELIN Merkel 200 liegen mit dem neuen Datenschnitt vom 26. September 2017 Daten von 74 Patienten ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting vor ([24] Anhang B: Ergebnisse Patienten ohne Vorbehandlung). Davon wurden 50 Patienten über 3 Monate und 39 Patienten über 6 Monate nachbeobachtet. Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts stehen 56 der 74 bereits eingeschlossenen Patienten unter Beobachtung, davon werden 43 noch mit Avelumab behandelt; 16 Patienten sind verstorben (13 aufgrund von fortschreitender Erkrankung). Die Rekrutierung (geplant 112 Patienten) und Nachbeobachtung dauern derzeit noch an. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zur Zeit des neuen</p>	<p>Patienten nach mindestens einer Chemotherapie bei 2,7 Monaten (95%-KI: 1,4; 6,9).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Progression der Erkrankung" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der Gesundheitszustand wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>In den Auswertungen zum Gesundheitszustand mit Datenschnitt vom 24. März 2017 bleibt die Definition der angegebenen Rücklaufquote auf Basis der erwarteten Fragebögen unklar. Es wird davon ausgegangen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich die unter</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Datenschnitts 6,7 Monate.</p> <p><u>Gesamtüberleben:</u> Die 6-Monats-Überlebensrate nach Kaplan-Meier lag bei 82%; die 12-Monats-Überlebensrate bei 58%. Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit war noch nicht erreicht.</p> <p><u>Ansprechen:</u> Auch die im Zulassungsverfahren als vielversprechend eingestuft Ergebnisse zum dauerhaften Ansprechen bestätigen sich. Zwar reduziert sich die objektive Ansprechrate (ORR) gegenüber der Auswertung des ersten Datenschnitts leicht (50% gegenüber 62,1% im vorherigen Datenschnitt), jedoch weisen die Zeit bis zum Ansprechen und die Dauer des Ansprechens in dieselbe Richtung wie die Daten aus Teil A für vorbehandelte Patienten: Die 6-Monats-Kaplan-Meier-Schätzung lag bei 73%, bei Patienten mit einem bestätigten Ansprechen und bei einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens 3 Monaten (N=25) betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 6 Wochen; die mediane Ansprechdauer lag bei 11,3 Monaten. Die Ergebnisse sind detailliert im (Anhang B: Ergebnisse Patienten ohne Vorbehandlung) zu finden.</p> <p><u>Patientenberichtete Endpunkte:</u> Die ITT-Analysen zum Gesundheitszustand zeigen, dass sich die Lebensqualität der Patienten ohne Vorbehandlung stabilisieren konnte. Die Mehrzahl der Patienten hatten im Verlauf der Behandlung mit Avelumab keine relevante Verschlechterung gegenüber der Ausgangslage.</p> <p>Für den EQ-5D VAS ergab die ITT-Analyse eine Rate von 70,3% der Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde, bezugnehmend auf einem minimalem MID von 7 Scorepunkten. Legt man einen maximalen</p>	<p>Behandlung stehende Population betrachtet wurde. Offen bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, welche die maßgeblichen Erhebungswochen noch nicht erreicht hatten, die Studienmedikation abgebrochen haben oder verstorben waren. Die Auswertungen beruhen folglich nicht auf der ITT-Population.</p> <p>Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zum Anteil der Patienten nachgereicht, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, welcher Mindestzeitraum der Datenerhebung notwendig war, um für die Analysen berücksichtigt zu werden. Auch fehlen Informationen dazu, wie fehlende Werte definiert wurden. Auf Basis der Unterlagen wird angenommen, dass die nachgereichten Responderanalysen nicht den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten repräsentieren.</p> <p>Vielmehr ist anzunehmen, dass das zweimalige Ausfüllen des Fragebogens ohne relevante Verschlechterung ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterungen gewertet zu werden. Die Nichtbeantwortung des Fragebogens im weiteren Studienverlauf führte hierbei nicht zu einer Klassifikation als „fehlend“. Die nachgereichten Analysen zum EQ-5D VAS werden aus diesen Gründen als nicht verwertbar betrachtet.</p> <p>Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der unzureichenden Validität der nachgereichten Responderanalysen als nicht verwertbar angesehen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MID von 10 Scorepunkten zugrunde so lag die Rate bei 73.0% (Tabelle B-15).</p> <p>Für den FACT-M und die entsprechenden Subskalen, ergab die ITT-Analyse einen Ratenbereich von 47,3% (FACT-M Physical Well Being) bis 66,2% (FACT-M Melanoma Surgical Scale) von Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde, bezugnehmend auf einem minimalem MID (Tabelle B-17). Legt man einen maximalen MID zugrunde, so lag der Bereich zwischen 64,9% (FACT-M Physical Well Being) und 78,4% (FACT-M Emotional Well Being) (Tabelle B-16).</p> <p>In 67,6% der Patienten ohne Vorbehandlung kam es zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer Verschlechterung der Schmerz-Symptomatik (FACT-M Variable „I have pain“). Das über den FACT-M abgefragte Symptom Fatigue blieb im Verlauf der Studie stabil, so kam es in 59,5% der Patienten zu keiner Verschlechterung der Fatigue zu keinem Zeitpunkt der Studie (FACT-M Variable „I feel fatigued“) (Tabelle B-18).</p> <p><u>Sicherheit:</u> Bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigten sich die Ergebnisse konsistent zu denen der vorherigen Analyse und entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Avelumab.</p> <p>6. Die Therapiesicherheit in der Studie JAVELIN Merkel 200 ist konsistent zum bekannten Sicherheitsprofil.</p> <p>Die Betrachtung des neuen Datenschnitts bestätigt das akzeptable Sicherheitsprofil von Avelumab. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse (UE), die während der Behandlungsphase (definiert als</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>FACT-M</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-M Fragebogens ermittelt. Dieser wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>Die im Zusammenhang mit dem EQ-5D VAS genannten Einschränkungen hinsichtlich des fehlenden Bezugs zur ITT-Population als auch zu den Auswertungen zu Patienten, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten, treffen gleichermaßen auf den FACT-M zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Gesundheitszustand“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.</p> <p><i>Semistrukturierte Patienteninterviews</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellte für die Subpopulation der Chemotherapie-vorbehandelten Patienten ergänzend die Ergebnisse semistrukturierter Patienteninterviews dar. In diesen mussten die Patienten Fragen zur Erkrankung (Symptome, Einfluss auf das tägliche Leben) und zu den empfundenen Behandlungseffekten beantworten. Die Teilnehmerate lag unter 25 %. Insgesamt werden die Daten als nicht verwertbar angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen von Avelumab für die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzuleiten.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse traten mit Datenschnitt vom 26. September</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beginn der Studienbehandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Start einer neuen Krebstherapie minus 1 Tag, je nachdem was zuerst eintrat) auftraten oder sich verschlechterten, analysiert und die Anzahl der betroffenen Patienten mit mindestens einem UE angegeben. Wie bereits im Datenschnitt vom 24. März 2017, handelt es sich auch im neuen Datenschnitt (26. September 2017) bei den am häufigsten berichteten UE um Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (vor allem Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (vor allem Fatigue).</p> <p>Unabhängig vom Vorbehandlungsstatus war der überwiegende Anteil an schwerwiegenden UE (SUE) und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 nicht therapieassoziiert.</p> <p>Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts vom 26. September 2017 trat bei 27 Patienten (36,5%) ohne Vorbehandlung und 45 Patienten (51,1%) mit Vorbehandlung des Safety-Analysesets (N=74 bzw. 88) mindestens ein SUE auf. UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 traten entsprechend bei 28 (37,8%) bzw. 63 Patienten (71,6%) auf. Bei 14 Patienten (18,9%) ohne bzw. 8 Patienten (9,1%) mit Vorbehandlung führten UE zu einem Therapieabbruch (Tabelle A-19 und Tabelle B-21). Der Anteil der Patienten, bei denen immunvermittelte UE auftraten, lag bei 17,6% der Patienten ohne bzw. 19,3% der Patienten mit Vorbehandlung; der Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine infusionsbedingte Reaktion dokumentiert wurde, lag entsprechend bei 27,0% bzw. 21,6%. Der Großteil der immunvermittelten Reaktionen unter Therapie mit Avelumab war von milder oder moderater Ausprägung.</p> <p>Wie bereits im vorangegangenen Datenschnitt waren die unter Therapie</p>	<p>2017 bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 51,1 % der Patienten beobachtet, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 71,6 % Patienten auf. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ereigneten sich bei 9,1 % der Patienten. Als UE von besonderem Interesse wurden bei 19,3 % der Patienten immunvermittelte UE und bei 21,6 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen beobachtet.</p> <p><i>(siehe S. 8 - 10 der TG)</i></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegen für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.</p> <p>Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Avelumab in der Studie auftretenden infusionsbedingten Reaktionen, mit Ausnahme einer infusionsbedingten Reaktion, von milder oder moderater Ausprägung (CTCAE-Grad ≤ 2) (siehe Tabelle A-17 und Tabelle B-19).</p> <p>Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass bei der Erhebung der UE auch krankheitsbedingte UE berücksichtigt wurden. So traten zwar im September-Datenschnitt bei 37.8% der Patienten ohne Vorbehandlung (Patienten mit Vorbehandlung 71.6%) Nebenwirkungen Grad ≥ 3 auf, allerdings wurden diese nur bei 13.5% (Zweitlinie 11.4%) der Patienten mit der Avelumab Therapie in Verbindung gebracht. Die Daten aus der Basket-Studie (Phase-I-Studie EMR100070-001) an über 1.650 Patienten mit soliden Tumoren, die mit Avelumab behandelt wurden, zeigen vergleichbare Ergebnisse und bestätigen das akzeptable und gut handhabbare Sicherheitsprofil von Avelumab [12, 14, 21, 25].</p> <p>Das Nebenwirkungsprofil von Avelumab ist zudem vergleichbar mit dem anderer Checkpoint-Inhibitoren in anderen Tumorentitäten und für erfahrene Onkologen gut handhabbar [26]. Für Patienten ist hier vor allem von Bedeutung, dass sich die unter Therapie mit Avelumab dokumentierten Nebenwirkungen nicht im klinisch relevanten Maße negativ auf deren Lebensqualität auswirken.</p> <p>Die EMA bestätigt Avelumab ein akzeptables und handhabbares Sicherheitsprofil. Maßnahmen zur Risikominimierung des Auftretens immunvermittelter Reaktionen wurden in den Risk-Management-Plan aufgenommen [12]. Entsprechende Warnhinweise und</p>	<p>der Ergebnisse nicht zulässt.</p> <p>Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p><i>(siehe S. 10 der TG)</i></p> <p>a) <u>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie JAVLIN als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Gabe von Avelumab und dem Tod jeglicher Ursache operationalisiert.</p> <p>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung war das mediane Gesamtüberleben mit Datenschnitt vom 26. September 2017 und einer medianen Beobachtungsdauer von 6,7 Monaten noch nicht erreicht. Zu diesem Zeitpunkt waren 78,4 % der Patienten noch nicht verstorben.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorsichtsmaßnahmen sind in der Fachinformation enthalten. Zudem wurde, gemäß der Auflage des CHMP, eine nicht-interventionelle Studie initiiert, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Avelumab in Patienten mit Merkelzellkarzinom nach der Marktzulassung unter realen Bedingungen im klinischen Alltag beurteilen zu können [27].</p> <p>Insgesamt kann das Nebenwirkungsprofil, vor allem im Kontext der Schwere der Erkrankung und angesichts der im Rahmen der palliativen Therapie häufig eingesetzten Chemotherapeutika, als akzeptabel für die Patienten eingeschätzt werden.</p> <p>Gesamtfazit</p> <p>Vor dem Hintergrund des dringenden therapeutischen Bedarfs an effektiven und verträglichen Behandlungsoptionen für das metastasierte Merkelzellkarzinom, stellt eine Therapie mit Avelumab vor allem aufgrund des langen Therapieansprechens und der Korrelation des Ansprechens mit einem verlängerten Gesamtüberleben, verbunden mit der in der Regel therapeutisch handhabbaren Verträglichkeit der Therapie bei guter Behandelbarkeit der Nebenwirkungen, für den Patienten einen relevanten Nutzen dar.</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Tumoransprechen</i></p> <p>Das Tumoransprechen wurde in der Studie JAVELIN unter anderem mittels der Endpunkte Bestätigtes Bestes Ansprechen und Objektive Ansprechrate erhoben.</p> <p>Die Erfassung des Tumoransprechens erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien. Im Fall von Hautläsionen fand zusätzlich auch eine Erfassung mittels Farbfotografien unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes statt.</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsprogression auf Grundlage der RECIST-Kriterien erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden weder Angaben bezüglich der Charakteristika der zu Studienbeginn vorliegenden Hautläsionen (z.B. Lokalisation, Ausmaß der Läsion, Ulzerationsgrad bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) noch zu deren Veränderungen unter der Therapie mit Avelumab gemacht (z.B. Ausmaß der Läsion oder des Ulzerationsgrades). Wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse des Tumoransprechens fehlen damit.</p> <p>Insgesamt werden die Endpunkte zum Tumoransprechen in der vorliegenden Bewertung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.</p> <p>Eine Validierung des Tumoransprechens als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wurde als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat, operationalisiert. Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien.</p> <p>Mit Datenschnitt vom 26. September 2017 lag das mediane PFS für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung bei 4,2 Monaten (95%-Konfidenzintervall (KI): 2,9; 12,7).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Progression der Erkrankung" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesundheitszustand) ein. Der Gesundheitszustand wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>In den Auswertungen zum Gesundheitszustand mit Datenschnitt vom 24. März 2017 bleibt die Definition der angegebenen Rücklaufquote auf Basis der erwarteten Fragebögen unklar. Es wird davon ausgegangen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich die unter Behandlung stehende Population betrachtet wurde. Offen bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, welche die maßgeblichen Erhebungswochen noch nicht erreicht hatten, die Studienmedikation abgebrochen haben oder verstorben waren. Die Auswertungen beruhen folglich nicht auf der ITT-Population.</p> <p>Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zum Anteil der Patienten nachgereicht, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, welcher Mindestzeitraum der Datenerhebung notwendig war, um für die Analysen berücksichtigt zu werden. Auch fehlen Informationen dazu, wie fehlende Werte definiert wurden. Auf Basis der Unterlagen wird angenommen, dass die nachgereichten Responderanalysen nicht den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten repräsentieren.</p> <p>Vielmehr ist anzunehmen, dass das zweimalige Ausfüllen des Fragebogens ohne relevante Verschlechterung ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterungen gewertet zu werden. Die Nichtbeantwortung des Fragebogens im weiteren Studienverlauf führte hierbei nicht zu einer Klassifikation als „fehlend“. Die nachgereichten Analysen zum EQ-5D VAS werden aus diesen Gründen als nicht</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verwertbar betrachtet.</p> <p>Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der unzureichenden Validität der nachgereichten Responderanalysen als nicht verwertbar angesehen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>FACT-M</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-M Fragebogens ermittelt. Dieser wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>Die im Zusammenhang mit dem EQ-5D VAS genannten Einschränkungen hinsichtlich des fehlenden Bezugs zur ITT-Population als auch zu den Auswertungen zu Patienten, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten, treffen gleichermaßen auf den FACT-M zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Gesundheitszustand“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse traten mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 36,5 % der Patienten beobachtet, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 37,8 % der Patienten auf. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>führten, ereigneten sich bei 18,9 % der Patienten. Als <i>UE von besonderem Interesse</i> wurden bei 17,6 % der Patienten immunvermittelte UE und bei 27,0 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen beobachtet.</p> <p>[...]</p> <p>(siehe S. 5 - 7 der TG)</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegen für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.</p> <p>Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.</p> <p>Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p><i>(siehe S. 7 der TG)</i></p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 33, Zeilen 15-23, S. 34, Tabelle 14	<p align="center">7.Anmerkungen zu einzelnen Punkten des G-BA</p> <p><u>Anmerkung:</u> Im Hinblick auf die von dem pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Rücklaufquoten (Anzahl erwartet/erhalten) der VAS des EQ-5D merkt der G-BA an, dass keine Angaben darüber gemacht wurden, wie die Anzahl erwarteter Fragebögen definiert wurde. Weiter führt der G-BA aus, dass unter Berücksichtigung der Protokollangaben zur Erhebung der VAS des EQ-5D angenommen wird, dass sich die Anzahl erwarteter Fragebögen zu den einzelnen Zeitpunkten nur auf die unter Behandlung stehenden Patienten bezieht. Laut G-BA <i>„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.</i></p> <p><i>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.</i></p>	<p align="center">Zu „5. Anmerkungen zu einzelnen Punkten des G-BA“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>a) <u>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesundheitszustand</u></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der Gesundheitszustand wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>In den Auswertungen zum Gesundheitszustand mit Datenschnitt vom 24. März 2017 bleibt die Definition der angegebenen Rücklaufquote auf Basis der erwarteten Fragebögen unklar. Es wird</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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 des EQ-5D-VAS in der G-BA-Nutzenbewertung nicht dargestellt.“</i></p> <p>Die FACT-M-Ergebnisse kritisiert der G-BA ebenfalls aus den eben genannten Gründen: <i>„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.“</i></p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmers:</u> In der Niederschrift zum Beratungsgespräch 2015-B-112 verweist der G-BA darauf, dass der für die geplante Studie vorgesehene Fragebogen FACT-M im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht validiert sei [7]. Bezugnehmend auf diese Anregung seitens des G-BA wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine umfangreiche Validierung des FACT-M für die Anwendung beim metastasierten Merkelzellkarzinom initiiert.</p> <p>So wurde im Kontext der Studie JAVELIN Merkel 200 zum ersten Mal überhaupt eine systematische und prospektive Analyse der Lebensqualität bei Patienten mit metastasiertem</p>	<p>davon ausgegangen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich die unter Behandlung stehende Population betrachtet wurde. Offen bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, welche die maßgeblichen Erhebungswochen noch nicht erreicht hatten, die Studienmedikation abgebrochen haben oder verstorben waren. Die Auswertungen beruhen folglich nicht auf der ITT-Population.</p> <p>Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zum Anteil der Patienten nachgereicht, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, welcher Mindestzeitraum der Datenerhebung notwendig war, um für die Analysen berücksichtigt zu werden. Auch fehlen Informationen dazu, wie fehlende Werte definiert wurden. Auf Basis der Unterlagen wird angenommen, dass die nachgereichten Responderanalysen nicht den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten repräsentieren.</p> <p>Vielmehr ist anzunehmen, dass das zweimalige Ausfüllen des Fragebogens ohne relevante Verschlechterung ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterungen gewertet zu werden. Die Nichtbeantwortung des Fragebogens im weiteren Studienverlauf führte hierbei nicht zu einer Klassifikation als „fehlend“. Die nachgereichten Analysen zum EQ-5D VAS werden aus diesen Gründen als nicht verwertbar betrachtet.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Merkelzellkarzinom vorgenommen.</p> <p>Die psychometrischen Eigenschaften des FACT-M bei der Anwendung in der Population der Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom wurden systematisch erhoben. Neben der Konstruktvalidität ist hier insbesondere auch die ‚Sensitivity to Change‘ zu nennen, die bezüglich Lebensqualität zwischen Therapierespondern und Patienten mit Krankheitsprogress konsistent bessere Werte für Therapieresponder anzeigt und häufig in einem Bereich klinischer Relevanz vorliegt (siehe Abbildung 2).</p>	<p>Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der unzureichenden Validität der nachgereichten Responderanalysen als nicht verwertbar angesehen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>FACT-M</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-M Fragebogens ermittelt. Dieser wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>Die im Zusammenhang mit dem EQ-5D VAS genannten Einschränkungen hinsichtlich des fehlenden Bezugs zur ITT-Population als auch zu den Auswertungen zu Patienten, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten, treffen gleichermaßen auf den FACT-M zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Gesundheitszustand“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.</p> <p>[...]</p> <p>(siehe S. 6 und 7 der TG)</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																																																																																																								
	<p>Table 2. Difference in the evolution of HRQoL scores over the course of the trial between disease progressed and nonprogressed patients.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">FACT-M subscales and summary scores</th> <th rowspan="3">n</th> <th colspan="4">LS means (overall response status by IERC per RECIST)</th> <th rowspan="3">Difference in estimate</th> <th rowspan="3">p-value</th> <th rowspan="3">Published MID¹s in melanoma population</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Nonprogressed (CR/PR/SD)</th> <th colspan="2">Progressed (PD)</th> </tr> <tr> <th>Estimate</th> <th>p-value</th> <th>Estimate</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9">FACT-G subscales</td> </tr> <tr> <td>Physical well-being (PWB)</td> <td>172</td> <td>-0.39</td> <td>0.544</td> <td>-1.57</td> <td>0.023*</td> <td>1.18</td> <td>0.080</td> <td>2.00–3.00¹</td> </tr> <tr> <td>Social/family well-being (SWB)</td> <td>172</td> <td>-1.83</td> <td>0.005*</td> <td>-1.89</td> <td>0.009*</td> <td>0.06</td> <td>0.941</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Emotional well-being (EWB)</td> <td>172</td> <td>1.70</td> <td>0.001*</td> <td>0.18</td> <td>0.743</td> <td>1.52</td> <td>0.008*</td> <td>2.00¹</td> </tr> <tr> <td>Functional well-being (FWB)</td> <td>172</td> <td>0.67</td> <td>0.279</td> <td>-1.12</td> <td>0.101</td> <td>1.79</td> <td>0.015*</td> <td>2.00–3.00¹</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Melanoma-specific subscales</td> </tr> <tr> <td>Melanoma subscale (MS)</td> <td>172</td> <td>1.49</td> <td>0.081</td> <td>-1.30</td> <td>0.162</td> <td>2.79</td> <td>0.005*</td> <td>2.00–4.00¹</td> </tr> <tr> <td>Melanoma surgery scale (M55)</td> <td>172</td> <td>-0.05</td> <td>0.953</td> <td>-1.52</td> <td>0.070</td> <td>1.48</td> <td>0.089</td> <td>1.00–2.00¹</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Summary scales</td> </tr> <tr> <td>FACT-M TOI</td> <td>172</td> <td>1.66</td> <td>0.360</td> <td>-4.01</td> <td>0.039*</td> <td>5.68</td> <td>0.004*</td> <td>5.00–9.00¹</td> </tr> <tr> <td>FACT-G total score</td> <td>172</td> <td>-0.07</td> <td>0.970</td> <td>-4.44</td> <td>0.020*</td> <td>4.37</td> <td>0.022*</td> <td>3.00–7.00¹</td> </tr> <tr> <td>FACT-M total score</td> <td>174</td> <td>1.39</td> <td>0.558</td> <td>-5.64</td> <td>0.027*</td> <td>7.03</td> <td>0.006*</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td colspan="9">EQ-5D</td> </tr> <tr> <td>Visual analog Scale (VAS)</td> <td>174</td> <td>4.39</td> <td>0.024*</td> <td>-2.64</td> <td>0.325*</td> <td>7.04</td> <td>0.024*</td> <td>7.00¹</td> </tr> <tr> <td>Utility (US value set)</td> <td>172</td> <td>-0.01</td> <td>0.780</td> <td>-0.08</td> <td>0.002*</td> <td>0.07</td> <td>0.003*</td> <td>0.06¹</td> </tr> </tbody> </table> <p>Results from linear mixed models with the lowest Akaike's Information Criteria adjusting for time of questionnaire completion, baseline score and overall response status. Overall response status is based on IERC assessment according to RECIST 1.1 and include the following categories: complete responder or partial responder or stable disease and progressive disease. ¹Denotes p-values which were statistically significant (p < 0.05). p-values were calculated from Student's t-test. ¹Cella et al. ²Askeew et al. ³Pickard et al. CR: Complete responder; EQ-5D: EuroQol – 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; IERC: Independent Endpoint Review Committee; LS: Least square; MID: Minimal important difference; PD: Progressive disease; PR: Partial responder; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: Stable disease; TOI: Trial outcome index.</p> <p>Abbildung 2: Differenz bezüglich Lebensqualitätsparameter zwischen Therapierespondern und Patienten mit Krankheitsprogress</p> <p>Sowohl die psychometrischen Eigenschaften [28] als auch die Daten zum Gewinn an Lebensqualität bei fehlender Progression des Tumors [21] liegen zwischenzeitlich in publizierter Form vor.</p>	FACT-M subscales and summary scores	n	LS means (overall response status by IERC per RECIST)				Difference in estimate	p-value	Published MID ¹ s in melanoma population	Nonprogressed (CR/PR/SD)		Progressed (PD)		Estimate	p-value	Estimate	p-value	FACT-G subscales									Physical well-being (PWB)	172	-0.39	0.544	-1.57	0.023*	1.18	0.080	2.00–3.00 ¹	Social/family well-being (SWB)	172	-1.83	0.005*	-1.89	0.009*	0.06	0.941	–	Emotional well-being (EWB)	172	1.70	0.001*	0.18	0.743	1.52	0.008*	2.00 ¹	Functional well-being (FWB)	172	0.67	0.279	-1.12	0.101	1.79	0.015*	2.00–3.00 ¹	Melanoma-specific subscales									Melanoma subscale (MS)	172	1.49	0.081	-1.30	0.162	2.79	0.005*	2.00–4.00 ¹	Melanoma surgery scale (M55)	172	-0.05	0.953	-1.52	0.070	1.48	0.089	1.00–2.00 ¹	Summary scales									FACT-M TOI	172	1.66	0.360	-4.01	0.039*	5.68	0.004*	5.00–9.00 ¹	FACT-G total score	172	-0.07	0.970	-4.44	0.020*	4.37	0.022*	3.00–7.00 ¹	FACT-M total score	174	1.39	0.558	-5.64	0.027*	7.03	0.006*	–	EQ-5D									Visual analog Scale (VAS)	174	4.39	0.024*	-2.64	0.325*	7.04	0.024*	7.00 ¹	Utility (US value set)	172	-0.01	0.780	-0.08	0.002*	0.07	0.003*	0.06 ¹	<p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesundheitszustand</u></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der Gesundheitszustand wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>In den Auswertungen zum Gesundheitszustand mit Datenschnitt vom 24. März 2017 bleibt die Definition der angegebenen Rücklaufquote auf Basis der erwarteten Fragebögen unklar. Es wird davon ausgegangen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich die unter Behandlung stehende Population betrachtet wurde. Offen bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, welche die maßgeblichen Erhebungswochen noch nicht erreicht hatten, die Studienmedikation abgebrochen haben oder verstorben waren. Die</p>
FACT-M subscales and summary scores	n			LS means (overall response status by IERC per RECIST)							Difference in estimate	p-value	Published MID ¹ s in melanoma population																																																																																																																																													
				Nonprogressed (CR/PR/SD)		Progressed (PD)																																																																																																																																																				
		Estimate	p-value	Estimate	p-value																																																																																																																																																					
FACT-G subscales																																																																																																																																																										
Physical well-being (PWB)	172	-0.39	0.544	-1.57	0.023*	1.18	0.080	2.00–3.00 ¹																																																																																																																																																		
Social/family well-being (SWB)	172	-1.83	0.005*	-1.89	0.009*	0.06	0.941	–																																																																																																																																																		
Emotional well-being (EWB)	172	1.70	0.001*	0.18	0.743	1.52	0.008*	2.00 ¹																																																																																																																																																		
Functional well-being (FWB)	172	0.67	0.279	-1.12	0.101	1.79	0.015*	2.00–3.00 ¹																																																																																																																																																		
Melanoma-specific subscales																																																																																																																																																										
Melanoma subscale (MS)	172	1.49	0.081	-1.30	0.162	2.79	0.005*	2.00–4.00 ¹																																																																																																																																																		
Melanoma surgery scale (M55)	172	-0.05	0.953	-1.52	0.070	1.48	0.089	1.00–2.00 ¹																																																																																																																																																		
Summary scales																																																																																																																																																										
FACT-M TOI	172	1.66	0.360	-4.01	0.039*	5.68	0.004*	5.00–9.00 ¹																																																																																																																																																		
FACT-G total score	172	-0.07	0.970	-4.44	0.020*	4.37	0.022*	3.00–7.00 ¹																																																																																																																																																		
FACT-M total score	174	1.39	0.558	-5.64	0.027*	7.03	0.006*	–																																																																																																																																																		
EQ-5D																																																																																																																																																										
Visual analog Scale (VAS)	174	4.39	0.024*	-2.64	0.325*	7.04	0.024*	7.00 ¹																																																																																																																																																		
Utility (US value set)	172	-0.01	0.780	-0.08	0.002*	0.07	0.003*	0.06 ¹																																																																																																																																																		

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der wissenschaftliche Wert dieser Analyse ist vor diesem Hintergrund der erstmaligen datengestützten Bearbeitung des Themas Lebensqualität bei metastasierten Merkelzellkarzinom als sehr hoch einzuschätzen.</p> <p>Der G-BA kam in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass „der FACT-M-Fragebogen grundsätzlich zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit metastasierten Merkelzellkarzinom herangezogen werden“ kann und hat den Fragebogen als patientenrelevant anerkannt.</p> <p>Zu den vom G-BA angemerkten Rücklaufquoten ergibt sich im Einzelnen folgendes Bild:</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS zur Dokumentation des Gesundheitszustandes (im Hinblick auf die morbiditätsbezogene Symptomatik) sowie der FACT-M zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der in der Studie JAVELIN Merkel 200 behandelten Patienten herangezogen.</p> <p>In der Studie JAVELIN Merkel 200 war eine Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität jeweils zum Zeitpunkt des Screenings, in Woche 7 und danach alle 6 Wochen während der Behandlungsphase und zur Visite zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) vorgesehen. Eine Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität mittels des EQ-5D VAS und dem FACT-M über die letzte Visite nach Behandlungsende hinaus war</p>	<p>Auswertungen beruhen folglich nicht auf der ITT-Population.</p> <p>Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zum Anteil der Patienten nachgereicht, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, welcher Mindestzeitraum der Datenerhebung notwendig war, um für die Analysen berücksichtigt zu werden. Auch fehlen Informationen dazu, wie fehlende Werte definiert wurden. Auf Basis der Unterlagen wird angenommen, dass die nachgereichten Responderanalysen nicht den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten repräsentieren.</p> <p>Vielmehr ist anzunehmen, dass das zweimalige Ausfüllen des Fragebogens ohne relevante Verschlechterung ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterungen gewertet zu werden. Die Nichtbeantwortung des Fragebogens im weiteren Studienverlauf führte hierbei nicht zu einer Klassifikation als „fehlend“. Die nachgereichten Analysen zum EQ-5D VAS werden aus diesen Gründen als nicht verwertbar betrachtet.</p> <p>Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der unzureichenden Validität der nachgereichten Responderanalysen als nicht verwertbar angesehen.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht vorgesehen.</p> <p>Die Symptomatik und Lebensqualität wurde bei Patienten erhoben, die unter Avelumab-Behandlung standen und 28 Tage nach der letzten Behandlung. Die Frage nach dem Zusatznutzen von Avelumab bei der Symptomatik und Lebensqualität ist nur für die Zeit bis zum Abbruch der Avelumab-Behandlung adäquat.</p> <p>Die berechnete Rücklaufquote zu einem bestimmten Bewertungszeitpunkt ergab sich aus der Anzahl der Patienten die mindestens einen Fragebogen ausgefüllt haben und der Anzahl der Patienten von denen erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen würden. Erwartet wurde das für solche Patienten, die die Behandlung noch nicht beendet hatten. Bei Patienten, die die Behandlung beendet hatten, wurde für solche Visiten ein Fragebogen erwartet, bei denen das Datum, zu dem die Visite hätte stattfinden sollen (gemäß Visiten-Schema) vor dem Datum des Behandlungsendes lag. Lag das Behandlungsende mehr als 28 Tage vor dem Zeitpunkt des Daten-cut-off, so wurde ebenfalls ein Fragebogen erwartet.</p> <p>Die so berechneten Rücklaufquoten liegen sowohl für die VAS des EQ-5D als auch für den FACT-M-Fragebogen zur Woche 13 bei 73,7% in Teil A und 90% in Teil B vor. Erst zum Behandlungsende (ab Woche 43) wurden geringere Rücklaufquoten beobachtet. Lebensqualitäts-Ergebnisse sind zur Einordnung der positiven Therapieeffekte beim dauerhaften Tumoransprechen und</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>FACT-M</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-M Fragebogens ermittelt. Dieser wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>Die im Zusammenhang mit dem EQ-5D VAS genannten Einschränkungen hinsichtlich des fehlenden Bezugs zur ITT-Population als auch zu den Auswertungen zu Patienten, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten, treffen gleichermaßen auf den FACT-M zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Gesundheitszustand“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.</p> <p><i>Semistrukturierte Patienteninterviews</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellte für die Subpopulation der Chemotherapie-vorbehandelten Patienten ergänzend die Ergebnisse semistrukturierter Patienteninterviews dar. In diesen mussten die Patienten Fragen zur Erkrankung (Symptome, Einfluss auf das tägliche Leben) und zu den empfundenen Behandlungseffekten beantworten. Die Teilnahmerate lag unter</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Überleben wichtig. In dieser Indikation wurden bisher noch gar keine Untersuchungen zur Lebensqualität durchgeführt. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers sind daher die Ergebnisse zur Lebensqualität unter Therapie mit Avelumab bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. In der vorliegenden Stellungnahme (Tabelle A-13 bis Tabelle A-16 und Tabelle B-15 bis Tabelle B-18) werden die Ergebnisse zu PROs für die ITT-Population dargestellt und jeweils der Anteil der Patienten mit stabilem Gesundheitszustand (ohne relevante Verschlechterung) im Vergleich zum Behandlungsbeginn berichtet. Insgesamt zeigte sich hier, dass sich die Lebensqualität der Patienten stabilisieren konnte.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der G-BA erkennt den hohen wissenschaftlichen Wert der ersten systematischen und prospektiven Lebensqualitätserhebung beim metastasiertem Merkelzellkarzinom und die durchgeführte Validierung des FACT-M Fragebogens für die Population der Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom an.</p> <p>Die Ergebnisse der ITT-Analysen zur Symptomatik und Lebensqualität anhand der VAS des EQ-5D und des FACT-M-Fragebogens werden bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Avelumab berücksichtigt.</p>	<p>25 %. Insgesamt werden die Daten als nicht verwertbar angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen von Avelumab für die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzuleiten.</p> <p>[...]</p> <p>(siehe S. 9 der TG)</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 43, Zeilen 35-40	<p><u>Anmerkung:</u> In der zusammenfassenden Einschätzung zur Wirksamkeit kritisiert der G-BA, dass in der Kategorie Morbidität keine validen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen. <i>„Die Endpunkte zum Tumoransprechen 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.“</i></p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmers:</u> Das Profil von Avelumab zeichnet sich durch ein Ansprechen jedes zweiten unvorbehandelten Patienten bzw. jedes dritten vorbehandelten Patienten aus. Die Tumorantwort hält über einen längeren Zeitraum an und stabilisiert sich. Dieses Ansprechen zeigt sich auch in einem besseren Überleben dieser Patienten. Am deutlichsten wird dies im neuen Datenschnitt vom 26. September 2017 der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) in der 24-Monats-Überlebensrate von 36% (18-Monats-Überlebensrate 39%). Dieses spezifische Profil von Avelumab findet sich auch in den Morbiditätsendpunkten wieder. Bezogen auf die Gesamtpopulation</p>	<p>Zu „S. 43, Zeilen 35-40 <u>Anmerkung:</u>“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens [...]</p> <p>a) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u> [...]</p> <p><u>Morbidität</u> <i>Tumoransprechen</i> Das Tumoransprechen wurde in der Studie JAVELIN unter anderem mittels der Endpunkte Bestätigtes Bestes Ansprechen und Objektive Ansprechrage erhoben. Die Erfassung des Tumoransprechens erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien. Im Fall von Hautläsionen fand zusätzlich auch eine Erfassung mittels Farbfotografien unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes statt. Die Erhebung der Krankheitsprogression auf Grundlage der RECIST-Kriterien erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden weder Angaben</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200 (N=88), zeigten 30,6% ein Ansprechen, das mindestens 6 Monate anhielt, bei 23,9% der Patienten dauerte das Ansprechen mindestens 12 Monate an. Unter den Patienten mit Ansprechen (N=29) zeigen 67% die Response sogar auch noch nach 24 Monaten – ein Aspekt der zweifellos als relevant für Patienten einzuschätzen ist.</p> <p>Zudem ergibt sich durch die starke Assoziation ($p < 0.0001$) von objektiven Ansprechen und dem Gesamtüberleben [22] ein direkter Zusammenhang von Ansprechen und Überleben, was die Patientenrelevanz der Morbiditätsendpunkte in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) und den daraus ableitbaren quantifizierbaren Zusatznutzen weiter unterstreicht.</p> <p>Zuletzt konnte im Kontext der erstmaligen systematischen Lebensqualitätsanalyse beim metastasierten Merkelzellkarzinom ein klarer Lebensqualitätsvorteil bei Patienten mit Ansprechen vs. Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung gezeigt werden [28].</p> <p>Damit zeigt Avelumab in der Gesamtschau einen quantifizierbaren Zusatznutzen, welcher sich am deutlichsten in der 2-Jahres-Überlebensrate in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) zeigt, sich jedoch auch in den Morbiditätsendpunkten und der Lebensqualität ausdrückt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>bezüglich der Charakteristika der zu Studienbeginn vorliegenden Hautläsionen (z.B. Lokalisation, Ausmaß der Läsion, Ulzerationsgrad bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) noch zu deren Veränderungen unter der Therapie mit Avelumab gemacht (z.B. Ausmaß der Läsion oder des Ulzerationsgrades). Wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse des Tumoransprechens fehlen damit.</p> <p>Insgesamt werden die Endpunkte zum Tumoransprechen in der vorliegenden Bewertung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.</p> <p>Eine Validierung des Tumoransprechens als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.</p> <p>[...]</p> <p>(siehe S. 5 der TG)</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegen für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Studienendpunkt Ansprechen wird vom G-BA als relevant für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom anerkannt. Insbesondere durch die Analyse der Dauer der Response bzw. der ‚Durable Response Rate‘ d.h. der über 6 Monate anhaltenden Response-Rate, verstärkt sich die für den Patienten wahrnehmbare Komponente dieses relevanten Endpunktes. Avelumab zeigt ein ausgewogenes Nutzenprofil in alle drei Dimensionen: Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, welches als Grundlage für die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens herangezogen wird.</p> <p>Der G-BA erkennt die Quantifizierbarkeit des Nutzens vor dem Hintergrund des sicher tödlichen Krankheitsverlaufes bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom an.</p>	<p>Merkel 200 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.</p> <p>Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.</p> <p>Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. (siehe S. 7 der TG)</p> <p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Tumoransprechen</i></p> <p>Das Tumoransprechen wurde in der Studie JAVELIN unter anderem mittels der Endpunkte Bestätigtes Bestes Ansprechen und Objektive Ansprechrare erhoben.</p> <p>Die Erfassung des Tumoransprechens erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien. Im Fall von Hautläsionen fand zusätzlich auch eine Erfassung mittels Farbfotografien unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes statt.</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsprogression auf Grundlage der RECIST-Kriterien erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden weder Angaben bezüglich der Charakteristika der zu Studienbeginn vorliegenden</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hautläsionen (z.B. Lokalisation, Ausmaß der Läsion, Ulzerationsgrad bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) noch zu deren Veränderungen unter der Therapie mit Avelumab gemacht (z.B. Ausmaß der Läsion oder des Ulzerationsgrades). Wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse des Tumoransprechens fehlen damit.</p> <p>Insgesamt werden die Endpunkte zum Tumoransprechen in der vorliegenden Bewertung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.</p> <p>Eine Validierung des Tumoransprechens als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.</p> <p>[...]</p> <p><i>(siehe S. 8 der TG)</i></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegen für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.</p> <p>Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.</p> <p>Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p><i>(siehe S. 10 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29, Zeilen 3-5 und S.30, Tabelle 11	<p><u>Anmerkung:</u> <i>„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).“</i></p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmers:</u> Die Baseline Charakteristika der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) sind im EPAR (S. 56 ff) ausführlich dargestellt [12]. Auszüge aus der entsprechenden Tabelle sind in Anhang 0 abgebildet. Bezüglich der Baseline Charakteristika von Teil B der Studie JAVELIN Merkel 200 ist einschränkend zu vermerken, dass diese Studie noch nicht vollständig rekrutiert ist. Basierend auf den bisher eingeschlossenen Patienten (Datenschnitt 26. September 2017) ergibt sich das in Anhang 0 dargestellte Bild. Die Bestimmung des MCV-Status und der PD-L1-Expression werden zur Primäranalyse, geplant 15 Monate nach Einschluss des letzten Patienten, erfolgen. Die Proben zur Analyse des MCV-Status und der PD-L1-Expression werden erst zu diesem Zeitpunkt ausgewertet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Umfangreiche Baseline Charakteristika zu Teil A der Studie liegen</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vor. Der Datensatz von Teil B der Studie ist im Hinblick auf die derzeit noch laufende Rekrutierung noch nicht vollständig, jedoch liegen auch zu dieser Studie umfangreiche Baseline Charakteristika vor.	
S. 40, Zeilen 7-9	<p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA beschreibt das Design und die Methodik der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (3.2 Design und Methodik der Studie). Hierbei führt der G-BA unter anderem aus, dass über die Hälfte der Patienten zu Studienbeginn viszerale Metastasen aufwiesen, allerdings keine Informationen über die Gesamtanzahl der Metastasen vorliegen.</p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmers:</u> Im EPAR wird auf die Summe des Durchmessers der Zielläsionen Bezug genommen. Der Fokus auf die Größe der Zielläsionen ist ein im Bereich der Dermatoonkologie anerkanntes und weitverbreitetes Vorgehen und damit auch im vorliegenden Kontext hinreichend valide [12]. Die RECIST-Kriterien beziehen sich ebenfalls auf den Durchmesser der Zielläsionen. Beispielsweise wird von einer Progression gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1 bei einer mindestens 20% igen Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, bezogen auf die kleinste beobachtete Summe, ausgegangen. Zusätzlich muss die Summe der Durchmesser um</p>	<p>Zu „S. 40, Zeilen 7-9 <u>Anmerkung:</u>“ Siehe oben: Zu „Lebensqualität“ 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens [...] a) <u>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium</u> [...] <u>Morbidität</u> [...] <u>Tumoransprechen</u> (siehe S. 5 der TG) [...]</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mindestens 5 mm zunehmen. Auch das Erscheinen neuer Läsionen wird als Progression gesehen [29].</p> <p>Weiterhin hat die kürzlich durchgeführte Analyse zur Korrelation von Ansprechen und Gesamtüberleben (siehe Abbildung 3: Analyse zur Korrelation von Ansprechen und Gesamtüberleben</p> <p>) [22] beim metastasierten Merkelzellkarzinom gezeigt, dass neben der Ansprechrate das Vorliegen viszeraler Metastasen signifikant mit dem Überleben korreliert, was die Relevanz dieses Kriteriums weiter stärkt. Die Ausbildung von Fernmetastasen des ursprünglichen Tumors, die über den Befall von Lymphknoten oder anderer Hautstellen hinausgeht und sich auf (viszerale) Organe wie Lunge, Leber oder das Gehirn erstreckt, ist einer der Hauptfaktoren für den letztendlich tödlichen Ausgang bei Krebs und gilt somit als negativer prognostischer Faktor [30-32].</p> <p>Daher sind, nach Ansicht des pharmazeutischen Unternehmers, mit der Summe des Durchmessers der Zielläsionen und dem Vorliegen viszeraler Metastasen, die relevanten Charakteristika zur Beschreibung der Patientenpopulation in der Studie JAVELIN Merkel 200 dargestellt worden.</p>	<p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Tumoransprechen</u></p> <p>[...]</p> <p>(siehe S. 8 der TG)</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																											
	<p>Table 1. Regression output from Cox regression model with response as time-varying covariate</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th colspan="3">Hazard ratio</th> <th rowspan="2">p-value</th> </tr> <tr> <th>Estimate</th> <th>Lower limit 95% CI</th> <th>Upper limit 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Unadjusted model</td> </tr> <tr> <td>Response: yes vs no</td> <td>0.064</td> <td>0.022</td> <td>0.181</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Adjusted model</td> </tr> <tr> <td>Response: yes vs no</td> <td>0.052</td> <td>0.018</td> <td>0.152</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>Age (per year)</td> <td>1.011</td> <td>0.986</td> <td>1.036</td> <td>0.3941</td> </tr> <tr> <td>Visceral metastases at baseline: yes vs no</td> <td>1.995</td> <td>1.102</td> <td>3.613</td> <td>0.0226</td> </tr> <tr> <td>No. of prior therapies: >1 vs 1</td> <td>1.037</td> <td>0.596</td> <td>1.802</td> <td>0.8981</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>CI, confidence interval</small></p> <p>Abbildung 3: Analyse zur Korrelation von Ansprechen und Gesamtüberleben</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Summe des Durchmessers der Zielläsionen sowie das Vorliegen viszeraler Metastasen sind als wesentliche Charakteristika bei der Beschreibung der Patientenpopulation in der Studie JAVELIN Merkel 200 erhoben worden.</p>	Parameter	Hazard ratio			p-value	Estimate	Lower limit 95% CI	Upper limit 95% CI	Unadjusted model					Response: yes vs no	0.064	0.022	0.181	<0.0001	Adjusted model					Response: yes vs no	0.052	0.018	0.152	<0.0001	Age (per year)	1.011	0.986	1.036	0.3941	Visceral metastases at baseline: yes vs no	1.995	1.102	3.613	0.0226	No. of prior therapies: >1 vs 1	1.037	0.596	1.802	0.8981	
Parameter	Hazard ratio			p-value																																									
	Estimate	Lower limit 95% CI	Upper limit 95% CI																																										
Unadjusted model																																													
Response: yes vs no	0.064	0.022	0.181	<0.0001																																									
Adjusted model																																													
Response: yes vs no	0.052	0.018	0.152	<0.0001																																									
Age (per year)	1.011	0.986	1.036	0.3941																																									
Visceral metastases at baseline: yes vs no	1.995	1.102	3.613	0.0226																																									
No. of prior therapies: >1 vs 1	1.037	0.596	1.802	0.8981																																									

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 42, Zeilen 32-36	<p><u>Anmerkung:</u> <i>„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.“</i></p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmers:</u></p> <p>Das Einschlusskriterium einer Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen in der Studie JAVELIN Merkel 200 hat aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers keinen verzerrenden selektiven Einfluss auf die Patientenpopulation. Es ist bei onkologischen klinischen Studien (indikationsunabhängig) üblich als Ein-/Ausschlusskriterium eine Mindestlebenserwartung von 12 Wochen zu definieren. Zudem handelt es sich hierbei um ein Einschlusskriterium, das auf der subjektiven Einschätzung des Arztes beruht. Trotz der spezifischen Einschlusskriterien sind auch im Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200 innerhalb der ersten 12 Wochen 11 Patienten (13%) verstorben, was verdeutlicht, wie gering die Verzerrung durch dieses Einschlusskriterium ist.</p>	<p>Zu „S. 42, Zeilen 32-36 <u>Anmerkung:</u>“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Avelumab liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (EMR100070-003, JAVELIN) und die supportive Studie Obs001 Part A und Part B vor.</p> <p>Bei der Studie JAVELIN handelt es sich um eine noch laufende, einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie, in der Patienten mit histologisch bestätigtem Merkelzellkarzinom im metastasierten Stadium eingeschlossen werden. Die Studienteilnehmer müssen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einen ECOG-Performance Status von < 2 und eine geschätzte Lebenserwartung von mehr als 12 Wochen aufweisen.</p> <p>[...]</p> <p>(siehe S. 3 der TG)</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Durch das Einschlusskriterium einer Mindestlebenserwartung von 12 Wochen ergibt sich keine Verzerrung des Gesamtergebnisses zum Gesamtüberleben.</p>	
S.39, Zeilen 5-8	<p><u>Anmerkung:</u> <i>„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.“</i></p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmers:</u> Der Anteil der immunsupprimierten Patienten beim Merkelzellkarzinom beträgt 8 bis 10% der gesamten Population [33, 34]. Bei Organ-transplantierten Patienten herrscht Einigkeit darüber, keine Behandlung mit Avelumab durchzuführen [35]. Bei allen anderen immunsupprimierten Patienten erfolgt eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung. Im Rahmen des französischen early access Programms wurden 10 immunsupprimierte Patienten mit Avelumab behandelt. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitsbedenken.</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Um weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei immunsupprimierten Patienten zu generieren, ist in Deutschland die nicht-interventionelle Register-Studie MS100070_0031 geplant. Dies war eine Auflage des <i>conditional approval</i> der EMA [27]. Patienten mit Autoimmunerkrankungen, einer aktiven Infektion mit HIV, Hepatitis B oder C wurden in den Risk-Management-Plan (RMP) aufgenommen und in der Fachinformation wird auf deren Ausschluss in der Studie verwiesen .</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> keine</p>	
S. 40, Zeilen 20-21	<p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in Abschnitt 3.2 Design und Methodik der Studie an, dass keine Angaben darüber gemacht wurden welche Folgetherapien die Patienten nach der Avelumab Behandlung erhielten.</p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmers:</u> Die nach der Therapie mit Avelumab eingesetzten Folgetherapien im Rahmen der Studie JAVELIN Merkel 200 sind in Tabelle 1 dargestellt. Bei den am häufigsten eingesetzten Folgetherapien</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>handelte es sich um antineoplastische Therapien.</p> <p>Tabelle 1: Antitumorale Folgetherapie nach Level 2 ATC-Codes – Vorbehandelte Patienten</p> <table border="1" data-bbox="277 703 1164 1358"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 703 822 842">Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)</th> <th data-bbox="822 703 1164 842">Avelumab N=88 n (%)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="277 842 822 927">ITT-Analyseset</th> <th data-bbox="822 842 1164 927">Datenschnitt 26. Sept. 2017</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 927 822 1002">Patienten mit mindestens einer antitumoralen Folgetherapie</td> <td data-bbox="822 927 1164 1002">20 (22,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1002 822 1358">Antineoplastische Therapien</td> <td data-bbox="822 1002 1164 1358">19 (21,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1050 822 1098"> Pembrolizumab</td> <td data-bbox="822 1050 1164 1098">4 (4,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1098 822 1145"> Carboplatin mit Etoposid</td> <td data-bbox="822 1098 1164 1145">3 (3,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1145 822 1193"> Pazopanib</td> <td data-bbox="822 1145 1164 1193">3 (3,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1193 822 1241"> Cyclophosphamid mit Doxorubicin/Vincristin</td> <td data-bbox="822 1193 1164 1241">2 (2,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1241 822 1289"> Evorolimus</td> <td data-bbox="822 1241 1164 1289">2 (2,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1289 822 1358"> Nivolumab</td> <td data-bbox="822 1289 1164 1358">2 (2,3)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 n (%)	ITT-Analyseset	Datenschnitt 26. Sept. 2017	Patienten mit mindestens einer antitumoralen Folgetherapie	20 (22,7)	Antineoplastische Therapien	19 (21,6)	Pembrolizumab	4 (4,5)	Carboplatin mit Etoposid	3 (3,4)	Pazopanib	3 (3,4)	Cyclophosphamid mit Doxorubicin/Vincristin	2 (2,3)	Evorolimus	2 (2,3)	Nivolumab	2 (2,3)	
Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 n (%)																					
ITT-Analyseset	Datenschnitt 26. Sept. 2017																					
Patienten mit mindestens einer antitumoralen Folgetherapie	20 (22,7)																					
Antineoplastische Therapien	19 (21,6)																					
Pembrolizumab	4 (4,5)																					
Carboplatin mit Etoposid	3 (3,4)																					
Pazopanib	3 (3,4)																					
Cyclophosphamid mit Doxorubicin/Vincristin	2 (2,3)																					
Evorolimus	2 (2,3)																					
Nivolumab	2 (2,3)																					

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Paclitaxel	2 (2,3)	
	Pegyliertes liposomales Doxorubicinhydrochlorid	2 (2,3)	
	Topotecan	2 (2,3)	
	Amrubicin	1 (1,1)	
	Avelumab	1 (1,1)	
	Carboplatin	1 (1,1)	
	Carboplatin mit Paclitaxel	1 (1,1)	
	Cisplatin	1 (1,1)	
	Kombinationen von antineoplastischen Therapien	1 (1,1)	
	Cyclophosphamid	1 (1,1)	
	Sunitinib malat	1 (1,1)	
	Temozolomid	1 (1,1)	
	Chemotherapien	2 (2,3)	
	Paclitaxel	2 (2,3)	
	Immunsuppressiva	2 (2,3)	
	Evorolimus	2 (2,3)	
	Prüfpräparate	2 (2,3)	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Avelumab Cisplatin	1 (1,1) 1 (1,1)	
	Hypophysäre und hypothalamische Hormone und Analoga Octreotid Somatostatin acetat	2 (2,3) 1 (1,1) 1 (1,1)	
	Andere unkodierte Therapien Unbekannt	1 (1,1) 1 (1,1)	
	Patienten mit mehr als einer Folgetherapie mit einem Wirkstoff innerhalb einer ATC-Wirkstoffklasse wurden einmalig in dieser ATC-Wirkstoffklasse gezählt. Preferred terms wurden der jeweiligen ATC-Gruppe zugeordnet.		
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine		

Literaturverzeichnis

1. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG Text von Bedeutung für den EWR. 2014.
2. European Medicines Agency. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Bavencio (avelumab) for the treatment of Merkel cell carcinoma (EMA/569222/2017). 2017.
3. Becker JC, Assaf C, Vordermark D, Reske SN, Hense J, Dettenborn T, et al. S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2012. 2012.
4. Schadendorf D, Lebbe C, Zur Hausen A, Avril MF, Hariharan S, Bharmal M, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. Eur J Cancer. 2017;71:53-69. Epub 2016/12/17.
5. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system for this cancer. J Am Acad Dermatol. 2010;63(5):751-61. Epub 2010/07/22.
6. Merck KGaA. Observational Study Report: Retrospective Observational Study to Evaluate Treatment Outcomes in Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma Following Chemotherapy (100070-Obs001). 2016.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-112 Avelumab zur Behandlung metastasierter Merkelzell-Karzinom. 2015.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma - Version 1.2017 - 3. Oktober 2016.
9. Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options J Skin Cancer. 2013;2013:327150. Epub 2013/03/12.
10. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabadkar ES, Anderson A, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer Med. 2016;5(9):2294-301. Epub 2016/07/20.
11. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2016;374(26):2542-52. Epub 2016/04/20.
12. European Medicines Agency. Assessment Report. Bavencio. Procedure No.: EMEA/H/C/004338/0000. 2017.
13. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer. 1999;85(12):2589-95. Epub 1999/06/22.

14. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvey J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2396-403. Epub 2015/08/11.
15. U.S. Food and Drug Administration. Avelumab (BAVENCIO). 2017. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm547965.htm>. [Zugriff am: 12.12.2017]
16. Hauschild A, Schadendorf D. Checkpoint inhibitors: a new standard of care for advanced Merkel cell carcinoma? *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1337-9. Epub 2016/09/07.
17. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1374-85. Epub 2016/09/07.
18. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Food and Drug Administration (FDA). 2007:1-19.
19. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Draft 2016 (EMA/CHMP/205/95 Rev.5).
20. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. *Recent Results in Cancer Research*. 2014;197:11-29. Epub 2013/12/07.
21. 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*. 2017. Epub 2017/12/09.
22. d'Angelo S, Hunger M, Schlichting M, Hennessy M, Bharmal M. Association between objective responses (OR) and overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC) treated with avelumab. 2017.
23. Merck KGaA. Zusatzauswertungen der Studie JAVELIN Merkel 200 Teil A (Datenschnitt 26. September 2017). 2017.
24. Merck KGaA. Zusatzauswertungen der Studie JAVELIN Merkel 200 Teil B (Datenschnitt 26. September 2017). 2017.
25. Merck Serono Europe Limited. Fachinformation Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Dezember 2017.
26. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95. Epub 2017/11/23.
27. Merck KGaA. Non-interventional cohort registry study to assess characteristics and management of patients with Merkel Cell Carcinoma in Germany. 2017.
28. Bharmal M, Fofana F, Dias Barbosa C, Mahnke L, Schlichting M. Psychometric Validation of the FACT-M Questionnaire in Patients with Merkel Cell Carcinoma. ISPOR 22nd Annual International Meeting; Boston 2017.

29. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47. Epub 2008/12/23.
30. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(2):325-34. Epub 2014/08/12.
31. Leonard RC, Rodger A, Dixon JM. ABC of breast diseases. Metastatic breast cancer. *BMJ*. 1994;309(6967):1501-4. Epub 1994/12/03.
32. Bichakjian CK, Nghiem P, Johnson TM, Wright CL, Sober AJ. Merkel Cell Carcinoma. *AJCC Cancer Staging Manual* 2017.
33. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Penas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):375-81. Epub 2008/02/19.
34. Paulson KG, Iyer JG, Byrd DR, Nghiem P. Pathologic nodal evaluation is increasingly commonly performed for patients with Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4):653-4. Epub 2013/09/17.
35. Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ, Beebe TM, Gross TG, Alloway RR, et al. Immunosuppression and Merkel cell cancer. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1780-1. Epub 2002/08/15.

8. Allgemeine Anmerkungen

Die Zulassungsstudie zu Avelumab, JAVELIN Merkel 200 war zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers noch nicht abgeschlossen. Auch zum jetzigen Zeitpunkt dauert die Nachbeobachtung der Patienten an. Für den später auf Anregung der FDA initiierten Teil B der Studie, der Avelumab bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Stadium untersucht, ist die Rekrutierung noch nicht vollständig abgeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt die Möglichkeit wahr, im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens neue Erkenntnisse vorzulegen und stellt hier nun Ergebnisse eines neuen Datenschnitts der Studie JAVELIN Merkel 200 dar, der am 26. September 2017 für das EMA Renewal initiiert wurde und somit einen Tag vor Einreichung des Dossiers beim G-BA erfolgte.

In Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200 wurden 88 vorbehandelte mMCC Patienten eingeschlossen. Die primäre Analyse basierte auf dem 6-Monats-Follow-up; der im Zulassungsverfahren nachgereichte 18-Monats-Follow-up (Datenschnitt vom 24. März 2017) wurde bereits im Nutzendossier präsentiert. Mit dem neuen Datenschnitt werden nun die 24-Monats-Follow-up-Daten dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt stehen noch 29 Patienten unter Beobachtung, davon erhalten 9 Patienten weiterhin die Avelumab Behandlung. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug zur Zeit des neuen Datenschnittes 29,2 Monate.

Teil B der Studie untersucht Avelumab bei Patienten mit mMCC ohne Vorbehandlung im metastasierten Stadium. Für das Nutzendossier wurden Auswertungen zum Datenschnitt vom 24. März 2017 präsentiert. Zum diesem Zeitpunkt waren 39 Patienten eingeschlossen und wurden behandelt. Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts waren von den geplanten 112 Patienten 74 Patienten eingeschlossen, wovon 50 eine Nachbeobachtungsdauer von ≥ 13 Wochen hatten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts stehen 56 Patienten unter Beobachtung, 43 von ihnen werden noch mit Avelumab behandelt. Die mediane Follow-up Zeit betrug zur Zeit des neuen Datenschnittes 6,7 Monate.

Für beide Studienteile ist eine Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens bis maximal 5 Jahre nach Beenden der Studienmedikation des letzten Patienten vorgesehen.

Die Ergebnisse der Auswertung für den neuen Datenschnitt werden jeweils zusammen mit denen des im Nutzendossier dargestellten Datenschnittes präsentiert.

Zweit- und Folgelinientherapie (Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200) - Zusammenfassung

- Der Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab an MCC Patienten mit einem Progress nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium
- Mit dem neuen Datenschnitt liegt für alle 88 Patienten der 24-Monats-Follow-up vor.
- Das mediane Überleben lag bei 12,6 Monaten; der Kaplan-Meier Schätzer für die 24-Monats-Überlebensrate lag bei 36%. Die Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben bildet beginnend ab Monat 25 ein Plateau.
- Die Kaplan-Meier-Schätzung für die PFS-Raten zu 12, 18 und 24 Monaten sind weiterhin bei 29%; die Kaplan-Meier Kurve bilden ein Plateau, was im Wesentlichen zurückzuführen ist auf die Patienten mit dauerhaftem Ansprechen.
- Ansprechraten, Dauer des Ansprechens und ‚Durable Response Rate‘ verändern sich nicht.

- Die mediane Dauer des Ansprechens ist noch nicht erreicht; die 18- und 24 Monate Kaplan-Meier-Schätzer liegen konsistent bei 67% d.h. es zeigt sich eine Plateaubildung.
- Bezogen auf die Gesamtpopulation erreichten 30,6% der Patienten (95%-KI: [21,0; 40,3]) ein dauerhaftes Ansprechen im Sinne eines Ansprechens, das für mindestens 6 Monate andauerte. 23,9% (95%-KI: [15,4; 34,1]) erreichten ein Ansprechen, das mindestens 12 Monate andauerte.
- Die ITT-Analysen zum Gesundheitszustand zeigen, dass sich die Lebensqualität der Patienten mit Vorbehandlung stabilisieren konnten. Die Mehrzahl der Patienten hatten im Verlauf der Behandlung mit Avelumab keine relevante Verschlechterung gegenüber der Ausgangslage.
- Für den EQ-5D VAS ergab die ITT-Analyse eine Rate von 44,3% der Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde, bezugnehmend auf einem minimalem MID von 7 Scorepunkten. Legt man einen maximalen MID von 10 Scorepunkten zugrunde so lag die Rate bei 46,6%.
- Für den FACT-M und den entsprechenden Subskalen, ergab die ITT-Analyse einen Ratenbereich von 27,3% (FACT-M Physical Well Being) bis 40,9% (FACT-M Melanoma Surgical Scale) von Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde bezugnehmend auf einem minimalem MID. Legt man einen maximalen MID zugrunde, so lag der Bereich zwischen 42,0% (FACT-M Physical Well Being) und 53,4% (FACT-M Emotional Well Being).
- In 48,9% der Patienten kam es zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer Verschlechterung der Schmerz-Symptomatik (FACT-M Variable „I have pain“). Auch das über den FACT-M abgefragte Symptom Fatigue blieb im Verlauf der Studie stabil, so kam es in 44,3% der Patienten mit Vorbehandlung zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer relevanten Verschlechterung der Fatigue (FACT-M Variable „I feel fatigued“).
- Bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigten sich die Ergebnisse konsistent zur vorherigen Analyse (18-Monats-Follow-up) und entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Avelumab.

- Subgruppenanalysen: Mit Ausnahme des Faktors Krankheitslast (Summe des längsten Durchmessers \leq bzw. $>$ Median) für den Endpunkt Gesamtüberleben, (16,8 vs. 6,2 Monate für Patienten mit geringerer gegenüber Patienten mit höherer Krankheitslast) und PD-L1 Expressionsstatus (cut-off 5%) für den Endpunkt Tumoransprechen (57,9% vs. 23,6% für PD-L1 Positive gegenüber PD-L1 Negativen) zeigten die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, geografischer Region, Anzahl systemischer Vorbehandlungen, Krankheitslast zu Studienbeginn, dem Vorhandensein viszeraler Metastasen zu Studienbeginn, PD-L1 Expressionsstatus (cut-off 5% und 1%) und IHC-MCV Status zu Studienbeginn weitgehend konsistente Ergebnisse für die betrachteten Endpunkte. Es ist zu beachten, dass die Ergebnisse einerseits aufgrund der begrenzten Zahl an Fällen bzw. Ereignissen andererseits wegen der fehlenden Differenzierbarkeit zwischen prognostischen und prädiktiven Faktoren und möglichen überlagerten Effekten von prognostisch relevanten Faktoren aufgrund des einarmigen Studiendesigns vorsichtig zu interpretieren sind. Hinsichtlich der Bedeutung des PD-L1 als Biomarker gibt das CHMP zu bedenken, dass angesichts der klinisch bedeutsamen Ansprechraten über alle Subgruppen hinweg der klinische Nutzen von PD-L1 als prädiktiver Marker nicht belegt ist.

Erstlinientherapie (Teil B der Studie JAVELIN Merkel 200) - Zusammenfassung

- Der Teil B der Studie JAVELIN Merkel 200 untersucht Avelumab bei MCC Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium.
- Von den geplanten 112 Patienten liegen mit dem neuen Datenschnitt Daten von 74 Patienten vor.
- Von den 74 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts - 56 Patienten unter Beobachtung, wovon 43 noch mit Avelumab behandelt wurden. Die mediane Follow-up Zeit betrug zur Zeit des neuen Datenschnittes 6,7 Monate. 50 Patienten haben eine Nachbeobachtungszeit von über 13 Wochen; 39 Patienten wurden über mindestens 6 Monate nachbeobachtet.
- Die mediane Überlebenszeit war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls für das mediane Überleben betrug 10,8 Monate. Die 6-Monats-Überlebensrate nach Kaplan-Meier lag bei 82%; die 12-Monatsrate bei 58%.
- Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts vom 26. September 2017 lag die mediane progressionsfreie Zeit nach Kaplan-Meier-Schätzung bei 4,2 Monaten (95%-KI: [2,9; 12,7]).
- Die frühen Anzeichen auf ein dauerhaftes Ansprechen aus dem vorherigen Datenschnitt bestätigten sich in der neuen Analyse. Die beobachteten Ansprechraten (nach 3 und 6 Monaten) sind niedriger als in der ersten Interimsanalyse, jedoch im Rahmen der Erwartungen. Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens folgen jedoch einem einheitlichen Muster und weisen in die selbe Richtung wie bei den vorbehandelten Patienten.
- Von den 39 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten befanden sich nach 6 Monaten 41% der Patienten im Ansprechen (41% 95%-KI: [25,6; 57,9]). Der Anteil der Patienten, die ein dauerhaftes Ansprechen erreichten konnten (Ansprechdauer \geq 6 Monate), lag bei 37,4% (95%-KI: [21,8; 53,0]).

- Die ITT-Analysen zum Gesundheitszustand zeigen, dass sich die Lebensqualität der Patienten stabilisieren konnten. Die Mehrzahl der Patienten hatten im Verlauf der Behandlung mit Avelumab keine relevante Verschlechterung gegenüber der Ausgangslage.
- Für den EQ-5D VAS ergab die ITT-Analyse eine Rate von 70,3% der Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde, bezugnehmend auf einem minimalem MID von 7 Scorepunkten. Legt man einen maximalen MID von 10 Scorepunkten zugrunde so lag die Rate bei 73,0%.
- Für den FACT-M und die entsprechenden Subskalen, ergab die ITT-Analyse einen Ratenbereich von 47,3% (FACT-M Physical Well Being) bis 66,2% (FACT-M Melanoma Surgical Scale) von Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde bezugnehmend auf einem minimalem MID. Legt man einen maximalen MID zugrunde, so lag der Bereich zwischen 64,9% (FACT-M Physical Well Being) und 78,4% (FACT-M Emotional Well Being).
- In 67,6% der Patienten ohne Vorbehandlung kam es zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer Verschlechterung der Schmerz-Symptomatik (FACT-M Variable „I have pain“). Auch das über den FACT-M abgefragte Symptom Fatigue blieb im Verlauf der Studie stabil, so kam es in 59,5% der Patienten zu keiner Verschlechterung der Fatigue zu keinem Zeitpunkt der Studie (FACT-M Variable „I feel fatigued“).
- Bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigten sich die Ergebnisse konsistent zur vorherigen Interimsanalyse und entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Avelumab.
- Subgruppenergebnisse: Die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, geografischer Region, Krankheitslast zu Studienbeginn und dem Vorhandensein viszeraler Metastasen zu Studienbeginn zeigten weitgehend konsistente Ergebnisse für die betrachteten Endpunkte. Es gab keine Hinweise auf statistisch signifikante Unterschiede in den Subgruppenkategorien zum 5% Niveau. Bei der Interpretation von Subgruppenergebnissen ist einerseits die begrenzte Zahl an Patienten bzw. Ereignissen andererseits die fehlende Differenzierbarkeit zwischen prognostischen und prädiktiven Faktoren und möglichen überlagerten Effekten von prognostisch relevanten Faktoren aufgrund des einarmigen Studiendesigns zu berücksichtigen. Subgruppenergebnisse nach Biomarkern (PD-L1 Expressionsstatus und IHC-MCV Status) liegen für diesen Teil der Studie noch nicht vor. Die Auswertung der Biomarker ist für die erste Primäranalyse 15 Monate nach Einschluss des letzten Patienten geplant.

Anhang A: Ergebnisse Patienten mit Vorbehandlung

Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle A-1: Behandlungsstatus – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	91
<u>Tabelle A-2: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	91
<u>Tabelle A-3: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	96
<u>Tabelle A-4: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	97
<u>Tabelle A-5: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Progressionsfreies Überleben gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	99
<u>Tabelle A-6: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	100
<u>Tabelle A-7: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Tumoransprechen gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	101
<u>Tabelle A-8: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	102
<u>Tabelle A-9: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Dauer des Ansprechens gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	103
<u>Tabelle A-10: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (in Wochen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	103
<u>Tabelle A-11: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zum Ansprechen (in Wochen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	104
<u>Tabelle A-12: Ergebnisse für das Dauerhafte Ansprechen (≥ 6 Monate bzw. ≥ 12 Monate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	105
<u>Tabelle A-13: Ergebnisse für Verschlechterungen des Gesundheitszustandes zur Ausgangslage gemessen anhand der MID des EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	106
<u>Tabelle A-14: Ergebnisse für Verschlechterungen der Lebensqualität zur Ausgangslage gemessen anhand der maximalen MID des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	107
<u>Tabelle A-15: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Verschlechterungen der Lebensqualität zur Ausgangslage gemessen anhand der minimalen MID des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	109
<u>Tabelle A-16: Ergebnisse für Verschlechterungen der Symptome Fatigue und Schmerz gemessen anhand des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	110
<u>Tabelle A-17: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten</u>	110
<u>Tabelle A-18: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen und Unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred</u>	

<u>Term mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Vorbehandelte Patienten</u>	111
<u>Tabelle A-19: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen die zum Therapieabbruch führten - Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Vorbehandelte Patienten</u>	113
<u>Tabelle A-20: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; FAS – Vorbehandelte Patienten</u> ..	114
<u>Tabelle A-21: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; FAS – Vorbehandelte Patienten</u>	116
<u>Tabelle A-22: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; RECIST Version 1.1, IERC-Auswertung, FAS – Vorbehandelte Patienten</u>	118
<u>Tabelle A-23: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; FAS – Vorbehandelte Patienten</u>	120
<u>Tabelle A-24: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegende unerwünschten Ereignissen, Unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Vorbehandelte Patienten</u>	121
<u>Tabelle A-25: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Immunvermittelte UE und Infusionsbedingte Reaktionen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Vorbehandelte Patienten</u>	123

Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung A 1: Kaplan-Meier-Schätzer für Gesamtüberleben – Vorbehandelte Patienten (Datenschnitt 26. September 2017)</u>	96
<u>Abbildung A-2: Kaplan Meier Schätzer für progressionsfreies Überleben nach IERC Bewertung – Vorbehandelte Patienten</u>	98
<u>Abbildung A-3: Zeit bis zum Tumoransprechen (CR/PR) und Dauer des Tumoransprechens (CR/PR) gemäß IERC-Bewertung, ITT-Analyseset – Vorbehandelte Patienten</u>	104

Patientendisposition

Zu Zeitpunkt des 24-Monats-Follow-ups des Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200 stehen von den 88 eingeschlossenen, mit Avelumab behandelten Patienten noch 29 unter Beobachtung, davon erhalten 9 Patienten weiterhin die Avelumab Behandlung (Tabelle A-1).

Tabelle A-1: Behandlungsstatus – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
Anzahl Patienten mit einer Dosis Studienmedikation, n (%)	88 (100,0)	88 (100,0)
Behandlung laufend	15 (17,0)	9 (10,2)
Behandlung beendet	73 (83,0)	79 (89,8)
Behandlung beendet aber noch unter Beobachtung	14 (15,9)	20 (22,7)

A 1: Demographie und Baseline Charakteristika

Demographie, krankheitsbezogenen Daten und Vortherapien der in Teil A eingeschlossen Patienten wurden bereits im Dossier beschrieben und sind in Tabelle A-2 nochmals aufgeführt. Lediglich die Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer sind aktualisiert.

Tabelle A-2: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. Sept. 2017
Geschlecht, n (%)		keine neuen Daten zu Baseline Charakteristika
Frauen	23 (26,1)	
Männer	65 (73,9)	
Alter (in Jahren)		
N (%)	88 (100)	
Mittelwert ± STD	69,7 ± 10,71	
Median	72,5	
Minimum; Maximum	33; 88	

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. Sept. 2017
Alterskategorien, n (%) <65 Jahre ≥65 Jahre <72,5 Jahre ^a ≥72,5 Jahre ^a	22 (25,0) 66 (75,0) 44 (50,0) 44 (50,0)	
Gewicht (kg) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	88 (100) 83,09 ± 19,151 82,85 47,0; 153,1	
BMI (kg/m²) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	87 (98,9) 28,16 ± 6,025 27,50 19,0; 56,2	
Ethnische Zugehörigkeit, n (%) Weiß Schwarz oder afroamerikanisch Asiatisch Nicht erhoben am Zentrum Unbekannt	81 (92,0) 0 3 (3,4) 3 (3,4) 1 (1,1)	
Geografische Region, n (%) Nordamerika Lateinamerika Westeuropa Osteuropa Australien Asien Fehlend	51 (58,0) 0 29 (33,0) 0 5 (5,7) 3 (3,4) 0	keine neuen Daten zu Baseline Charakteristika
Gepoolte geografische Region Nordamerika Europa Rest der Welt	51 (58,0) 29 (33,0) 8 (9,1)	
ECOG-PS, n (%) 0 1	49 (55,7) 39 (44,3)	

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. Sept. 2017
Lage Primärtumor, n (%) Haut Lymphknoten Andere Fehlend	67 (76,1) 12 (13,6) 2 (2,3) 7 (8,0)	
Metastasierungsstatus zu Studienbeginn, n (%) M0 M1	0 88 (100)	
Summe der Durchmesser der Zielläsionen (in mm) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	77 (87,5) 101,0 ± 76,01 79,0 16; 404	
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers), n (%) ≤Median >Median Fehlend	39 (44,3) 38 (43,2) 11 (12,5)	
Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (in Monaten) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	88 (100) 16,4 ± 21,14 10,2 1,5; 156,7	
Zeit seit letzter Progression vor Studieneinschluss (in Monaten) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	84 (95,5) 1,6 ± 1,47 1,3 0,1; 11,5	
Status Lymphozytenzahl bei Studieneintritt, n (%) Normal Erniedrigt Erhöht	35 (39,8) 53 (60,2) 0	

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. Sept. 2017
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn		
Ja	47 (53,4)	
Nein	41 (46,6)	
PD-L1-Expression $\geq 1\%$, n (%)		
Positiv	58 (65,9)	
Negativ	16 (18,2)	
Nicht auswertbar	14 (15,9)	
PD-L1-Expression $\geq 5\%$, n (%)		
Positiv	19 (21,6)	
Negativ	55 (62,5)	
Nicht auswertbar	14 (15,9)	
MCPyV, n (%)		
Positiv	46 (52,3)	
Negativ	31 (35,2)	
Nicht auswertbar	11 (12,5)	
Kombinierter PD-L1- ($\geq 1\%$)/MCPyV-Status, n (%)		
PD-L1 positiv/MCPyV positiv	36 (40,9)	
PD-L1 positiv/MCPyV negativ	19 (21,6)	
PD-L1 negativ/MCPyV positiv	9 (10,2)	
PD-L1 negativ/MCPyV negativ	7 (8,0)	
Nicht auswertbar	17 (19,3)	
Art der Vorbehandlung insgesamt, n (%)		keine neuen Daten zu Baseline Charakteristika
Chemotherapie für metastasierte Erkrankung, darunter die häufigsten ($\geq 10\%$):	88 (100)	
Etoposid	61 (69,3)	
Carboplatin	45 (51,1)	
Cisplatin	25 (28,4)	
Doxorubicin	9 (10,2)	
Anzahl Vorbehandlungen für metastasiertes Stadium (Linien), n (%)		
1	57 (64,8)	
2	27 (30,7)	
3	3 (3,4)	
≥ 4	1 (1,1)	

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. Sept. 2017
Behandlungsdauer (in Monaten)^{b,c}		
N (%)	88 (100)	88 (100)
Mittelwert ± STD	8,04 ± 8,47	8,8±9,96
Median	3,9	3,9
Minimum; Maximum	0,5; 30,3	0,5; 36,3
Beobachtungsdauer (in Monaten)^c		
N (%)	88 (100)	88 (100)
Mittelwert ± STD	23,7 ± 3,14	29,8 ±3,14
Median	23,0	29,2
Minimum; Maximum	18,7; 32,0	24,8; 38,1
<p>a: 72,5 Jahre entsprechen dem Median der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A). b: Originalangabe in Wochen, Umrechnung: Monate=Wochen/4,35. c: Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24. März 2017 bzw. 26. September 2017. Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; STD: Standardabweichung.</p>		

A.2 Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts vom 26. September 2017 waren 56 (63,6%) der 88 Patienten des Full-Analysis-Set (FAS) verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug 12,6 Monate [7,5; 17,1]. Die 12-Monats-Überlebensrate nach Kaplan-Meier lag bei 50%; die 18-Monatsrate bei 39% und die 24-Monats-Überlebensrate bei 36% (Tabelle A-3).

Tabelle A-3: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
ITT-Analyseset		
Patienten mit Ereignis (Tod), n (%)	54 (61,4)	56 (63,6)
Zensierte Patienten, n (%)	34 (38,6)	32 (36,4)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a	12,6 [7,5;19,0]	12,6 [7,5; 17,1]
Überlebensraten [95%-KI] ^a in % nach		
3 Monaten	87 [78;93]	87 [78;93]
6 Monaten	70 [59;78]	70 [59;78]
12 Monaten	51 [40;61]	50 [39;60]
15 Monaten	44 [33;54]	43 [32;53]
18 Monaten	40 [29;50]	39 [29;49]
24 Monaten	-	36 [26;46]
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht.		

Figure 15.2.4.19: Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival - ITT Analysis Set
Product-Limit Survival Estimate (N=88)

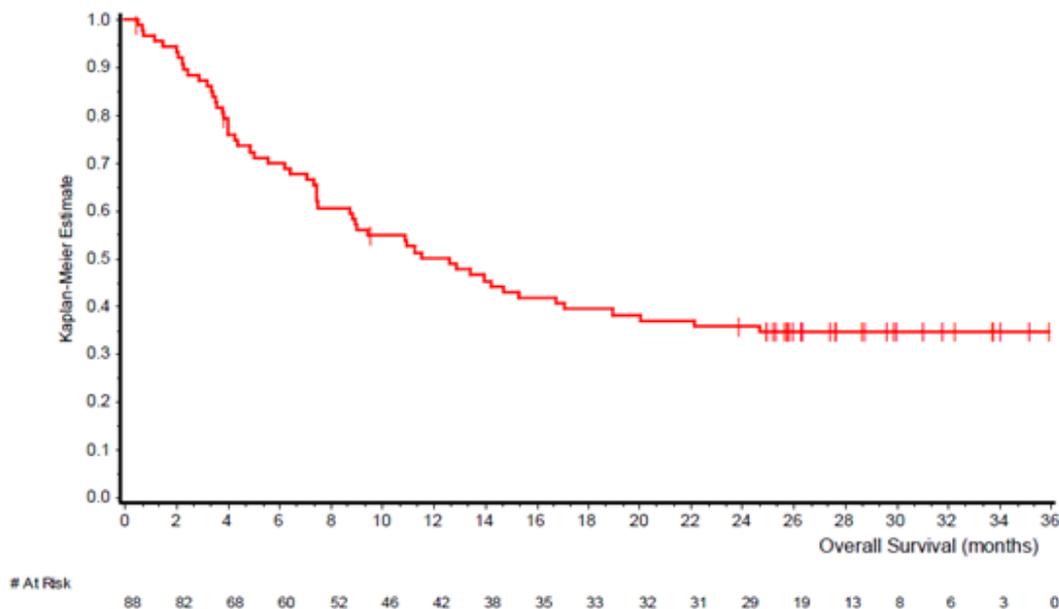


Abbildung A 1: Kaplan-Meier-Schätzer für Gesamtüberleben – Vorbehandelte Patienten (Datenschnitt 26. September 2017)

A.3 Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts vom 26. September 2017 lag die mediane progressionsfreie Zeit nach Kaplan-Meier-Schätzung bei 2,7 Monaten (95%-KI: [1,4; 6,9]).

Die progressionsfreien Überlebensraten nach Kaplan-Meier-Schätzung waren seit dem 12-Monatszeitpunkt weitgehend konstant (Tabelle A-4; 12-Monate-Rate: 29% [19; 39], 18-Monatsrate: 29% [19; 39], 24-Monatsrate: 26% [16; 36]); die Kaplan-Meier Kurve bilden ein Plateau, was die Nachhaltigkeit des progressionsfreien Überlebens abbildet; hauptsächlich getragen durch das dauerhafte Ansprechen (Abbildung A-2).

Tabelle A-4: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
IERC-Bewertung – ITT-Analyseset		
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	56 (63,6)	58 (65,9)
Zensierte Patienten, n (%)	32 (36,4)	30 (34,1)
Mediane Zeit in Monaten [95%- KI] ^a	2,7 [1,4;6,9]	2,7 [1,4; 6,9]
Progressionsfreie Überlebensraten [95%-KI] ^a in % nach		
3 Monaten	42 [31;53]	42 [31;53]
6 Monaten	40 [29;50]	40 [29;50]
12 Monaten	29 [19;39]	29 [19;39]
15 Monaten	29 [19;39]	29 [19;39]
18 Monaten	29 [19;39]	29 [19;39]
24 Monaten	-	26 [16;36]
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall.		

Figure 15.2.3.22: Kaplan-Meier Estimates of Progression Free Survival According to IERC Assessment - ITT Analysis Set
Product-Limit Survival Estimate (N=88)

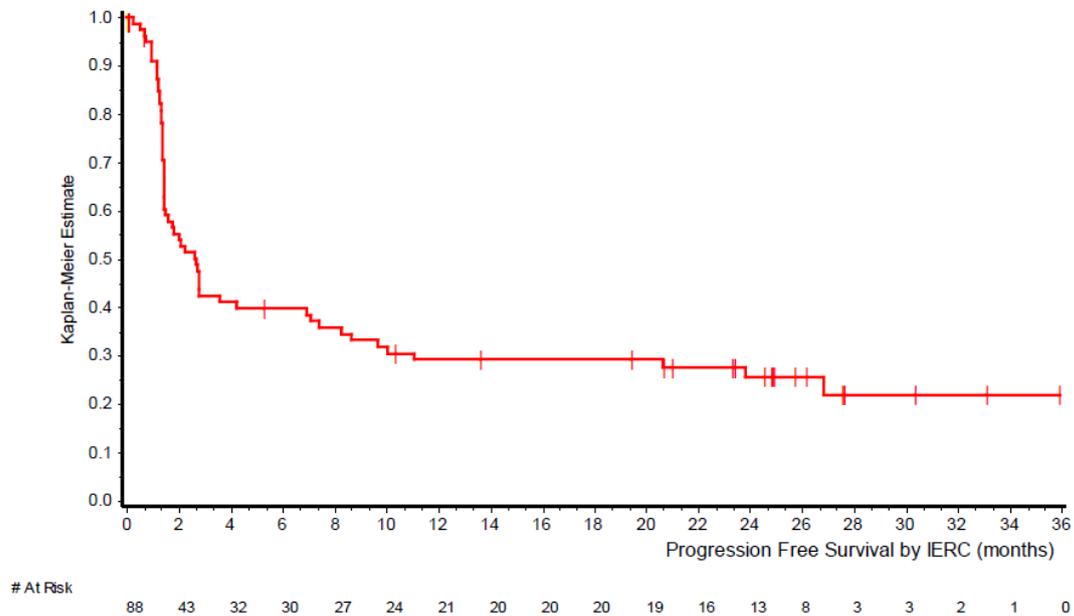


Abbildung A-2: Kaplan Meier Schätzer für progressionsfreies Überleben nach IERC Bewertung – Vorbehandelte Patienten

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum progressionsfreien Überleben gemäß Beurteilung des Prüfarztes anhand Standard-Kriterien bzw. anhand immunvermittelter Ansprechkriterien sind in Tabelle A-5 dargestellt.

Tabelle A-5: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Progressionsfreies Überleben gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
Prüfarzt-Bewertung – ITT-Analyseset (Sensitivitätsanalyse)		
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	63 (71,6)	63 (71,6)
Zensierte Patienten, n (%)	25 (28,4)	25 (28,4)
Mediane Zeit in Monaten [95%- KI] ^a	2,6 [1,4;5,6]	2,6 [1,4;5,6]
Progressionsfreie Überlebensraten [95%-KI] ^a in % nach		
3 Monaten	43 [33;54]	43 [33;54]
6 Monaten	39 [28;49]	39 [28;49]
12 Monaten	30 [21;40]	30 [21;40]
15 Monaten	27 [18;37]	27 [18;37]
18 Monaten	25 [16;35]	25 [16;35]
24 Monaten	-	23 [15;33]
irRC, Prüfarzt-Bewertung – ITT-Analyseset (Sensitivitätsanalyse)		
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	49 (55,7)	51 (58,0)
Zensierte Patienten, n (%)	39 (44,3)	37 (42,0)
Mediane Zeit in Monaten [95%- KI] ^a	4,0 [2,3;15,3]	4,0 [2,3;15,3]
Progressionsfreie Überlebensraten [95%-KI] ^a in % nach		
3 Monaten	56 [44;66]	56 [44;66]
6 Monaten	47 [35;57]	47 [35;57]
12 Monaten	44 [33;54]	44 [33;54]
15 Monaten	41 [29;51]	41 [30;51]
18 Monaten	37 [26;48]	37 [26;48]
24 Monaten	-	35 [25;46]
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: irRC: Immunvermittelte Ansprechkriterien; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.		

A.4 Tumoransprechen

Insgesamt erreichten 29 Patienten (33,0%; 95%-KI: [23,3;43,8]) ein objektives Ansprechen, 19 Patienten (21,6%) erreichten ein partielles Ansprechen (Rückgang der Tumorläsionen um mindestens 30%), 10 Patienten (11,4%) erreichten ein komplettes Ansprechen, was einem Verschwinden aller Tumorläsionen entspricht (Tabelle A-6). Die Sensitivitätsanalyse zum Tumoransprechen zeigt konsistente Ergebnisse (Tabelle A 7).

Bei Patienten mit bestätigtem Tumoransprechen (N=29) betrug die Zeit bis zum Erreichen des Ansprechens (CR oder PR) im Median 6 Wochen und entspricht damit den Ergebnissen in der Zweitlinie (6,1 Wochen) (Tabelle A-10). Der Median für die Dauer des Ansprechens gemäß Kaplan-Meier Analyse ist zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts noch nicht erreicht (Tabelle A-8). Bezogen auf die Gesamtpopulation des Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200 (N=88) erreichten 30,6% der Patienten (95%-KI: [21,0; 40,3]) ein dauerhaftes Ansprechen im Sinne eines Ansprechens, das für mindestens 6 Monate andauerte. 23,9% (95%-KI: [15,4; 34,1]) erreichten ein Ansprechen, das mindestens 12 Monate andauerte (Tabelle A-12).

Tabelle A-6: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
IERC-Bewertung – ITT-Analyseset		
Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Komplettes Ansprechen	10 (11,4)	10 (11,4)
Teilweises Ansprechen	19 (21,6)	19 (21,6)
Stabile Erkrankung	9 (10,2)	9 (10,2)
Progression	32 (36,4)	32 (36,4)
Nicht auswertbar	18 (20,5) ^b	18 (20,5) ^b
Objektive Ansprechrate		
n (%)	29 (33,0)	29 (33,0)
[95%-KI] ^a	[23,3;43,8]	[23,3;43,8]
a: Exaktes KI nach Clopper-Pearson. b: Von den 18 nicht auswertbaren Patienten hatten 10 Patienten keine Post-Baseline-Bewertung und 4 Patienten keine durch das IERC definierte Läsion zu Baseline. Bei 2 Patienten waren alle Post-Baseline-Bewertungen nicht auswertbar und ein Patient hatte keine Post-Baseline-Bewertung vor Beginn einer neuen Krebstherapie. Abkürzungen: IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall.		

Tabelle A 7: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Tumoransprechen gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
Prüfarzt-Bewertung – ITT-Analyseset		
Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Komplettes Ansprechen	10 (11,4)	10 (11,4)
Teilweises Ansprechen	19 (21,6)	19 (21,6)
Stabile Erkrankung	13 (14,8)	13 (14,8)
Progression	35 (39,8)	35 (39,8)
Nicht auswertbar	11 (12,5)	11 (12,5)
Objektive Ansprechrate		
n (%) [95%-KI] ^a	29 (33,0) [23,3;43,8]	29 (33,0) [23,3;43,8]
irRC, Prüfarzt-Bewertung – ITT-Analyseset		
Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Komplettes Ansprechen	11 (12,5)	11 (12,5)
Teilweises Ansprechen	20 (22,7)	20 (22,7)
Stabile Erkrankung	15 (17,0)	15 (17,0)
Progression	24 (27,3)	24 (27,3)
Nicht auswertbar	18 (20,5) ^b	18 (20,5) ^b
Objektive Ansprechrate		
n (%) [95%-KI] ^a	31 (35,2) [25,3;46,1]	31 (35,2) [25,3;46,1]
<p>a: Exaktes KI nach Clopper-Pearson b: Von den 18 nicht auswertbaren Patienten hatten 10 Patienten keine Post-Baseline-Bewertung und 4 Patienten keine durch das IERC definierte Läsion zu Baseline. Bei 2 Patienten waren alle Post-Baseline-Bewertungen nicht auswertbar und ein Patient hatte keine Post-Baseline-Bewertung vor Beginn einer neuen Krebstherapie. Abkürzungen: irRC: Immunvermittelte Ansprechkriterien; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall.</p>		

Tabelle A-8: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab	
	Datenschnitt 24. März 2017 N=29^a	Datenschnitt 26. Sept 2017 N=29^a
IERC-Bewertung – ITT- Analyseset		
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	9 (31,0)	10 (34,5)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (69,0)	19 (65,5)
Mediane Zeit in Monaten [95%- KI] ^b	NE [18,0;NE]	NE [18,0;NE]
Dauer des Ansprechens [95%- KI] ^b in % von		
3 Monaten	97 [78; 100]	97 [78; 100]
6 Monaten	93 [75; 98]	93 [75; 98]
12 Monaten	71 [51; 85]	71 [51; 85]
15 Monaten	71 [51; 85]	71 [51; 85]
18 Monaten	66 [44; 81]	67 [46; 81]
24 Monaten	-	67 [46; 81]
<p>a: Für die Analyse der Dauer des Ansprechens werden jeweils nur die Patienten des ITT-Analysesets betrachtet, die laut IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein bestätigtes Ansprechen zeigten.</p> <p>b: Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>Abkürzungen: IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.</p>		

Tabelle A-9: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Dauer des Ansprechens gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab	
	Datenschnitt 24. März 2017 N=29 ^a	Datenschnitt 26. Sept. 2017 N=29 ^a
Prüfarzt-Bewertung – ITT-Analyseset		
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	11 (37,9)	11 (37,9)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (62,1)	18 (62,1)
Mediane Zeit in Monaten [95%- KI] ^b	NE [11,2;NE]	NE [11,2;NE]
Dauer des Ansprechens [95%- KI] ^b in % von		
3 Monaten	97 [78;100]	97 [78; 100]
6 Monaten	83 [63;92]	83 [63; 92]
12 Monaten	68 [48;82]	68 [48; 82]
15 Monaten	68 [48;82]	68 [48; 82]
18 Monaten	65 [44;79]	65 [44; 79]
24 Monaten	-	60 [40; 76]
a: Für die Analyse der Dauer des Ansprechens werden jeweils nur die Patienten des ITT-Analysesets betrachtet, die laut Prüfarzt-Bewertung im Verlauf der Studie ein bestätigtes Ansprechen zeigten.		
b: Kaplan-Meier-Schätzer		
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.		

Tabelle A-10: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (in Wochen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab	
	Datenschnitt 24. März 2017 N=29 ^a	Datenschnitt 26. Sept. 2017 N=29 ^a
IERC-Bewertung – ITT-Analyseset		
Mittelwert ± STD	8,6 ± 6,08	8,6 ± 6,08
Median	6,1	6,1
Minimum; Maximum	6;36	6;36
a: Für die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen werden jeweils nur die Patienten des ITT-Analysesets betrachtet, die laut Prüfarzt-Bewertung im Verlauf der Studie ein bestätigtes Ansprechen zeigten.		
Abkürzungen: IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention to Treat; STD: Standardabweichung.		

Tabelle A-11: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zum Ansprechen (in Wochen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab	
	Datenschnitt 24. März 2017 N=29 ^a	Datenschnitt 26. Sept. 2017 N=29 ^a
Prüfarzt-Bewertung – ITT-Analyseset		
Mittelwert ± STD	9,6 ± 8,06	9,6 ± 8,06
Median	6,1	6,1
Minimum; Maximum	6;43	6;43

a: Für die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen werden jeweils nur die Patienten des ITT-Analysesets betrachtet, die laut Prüfarzt-Bewertung im Verlauf der Studie ein bestätigtes Ansprechen zeigten.
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; STD: Standardabweichung.

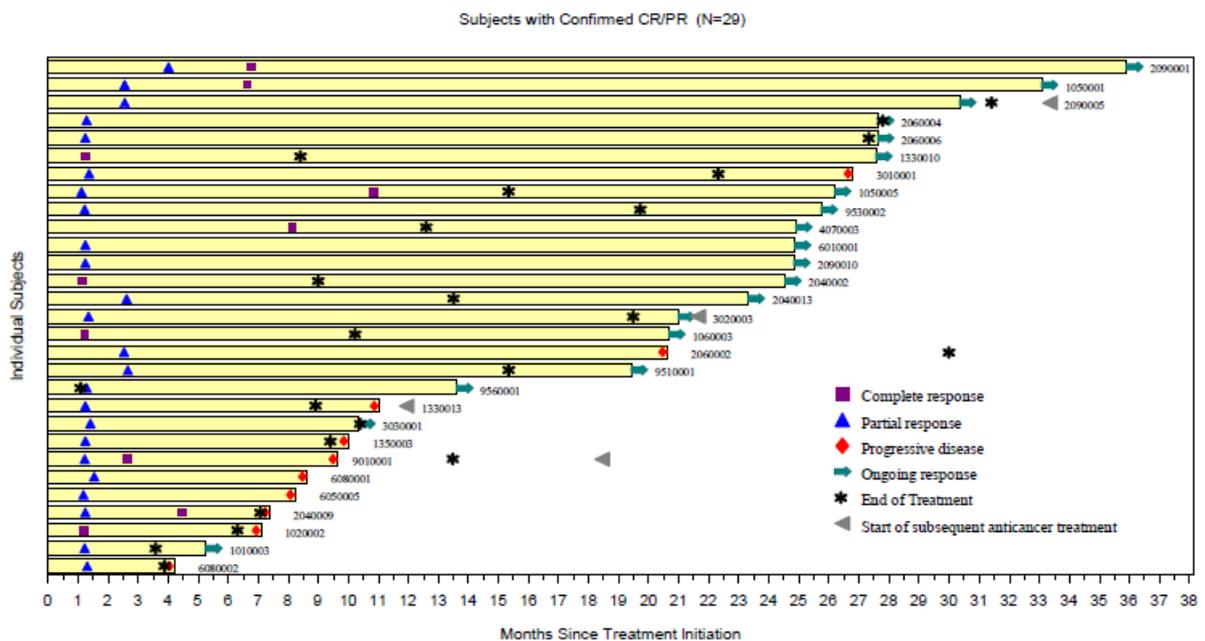


Abbildung A-3: Zeit bis zum Tumoransprechen (CR/PR) und Dauer des Tumoransprechens (CR/PR) gemäß IERC-Bewertung, ITT-Analyseset – Vorbehandelte Patienten

Tabelle A-12: Ergebnisse für das Dauerhafte Ansprechen (≥ 6 Monate bzw. ≥ 12 Monate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
Prüfarzt-Bewertung – ITT- Analyseset	N=88	N=88
Dauerhafte Ansprechrates (%) [95%-KI] ^a (Response-Status nach 6 Monaten)	30,6 [21,0; 40,3]	30,6 [21,0; 40,3]
Dauerhafte Ansprechrates (%) [95%-KI] (Response-Status nach 12 Monaten)	- ^a	23,9 [15,4; 34,1]
a: Dieser Endpunkt wurde erst in der SAP Version 3.0 ergänzt und lag zum Datenschnitt vom 24. März 2017 noch nicht vor. Abkürzungen: ITT: Intention to Treat, SAP: Statistischer Analyseplan.		

A.5 EQ-5D VAS

Für den EQ-5D VAS ergab die ITT-Analyse eine Rate von 44,3% der Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde, bezugnehmend auf einem minimalem MID von 7 Scorepunkten. Legt man einen maximalen MID von 10 Scorepunkten zugrunde so lag die Rate bei 46,6%.

Tabelle A-13: Ergebnisse für Verschlechterungen des Gesundheitszustandes zur Ausgangslage gemessen anhand der MID des EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=88
ITT-Analyseset	
Veränderung EQ-5D VAS ≤ -10	
Ja	31 (35,2%)
Nein	41 (46,6%)
Missing	16 (18,2%)
Veränderung EQ-5D VAS ≤ -7	
Ja	33 (37,5%)
Nein	39 (44,3%)
Missing	16 (18,2%)
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.	

A.6 FACT-M

Der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verschlechterung der Lebensqualität und der Symptomatik gemessen anhand der FACT-M und die entsprechenden Sensitivitätsanalysen sind in den folgenden Tabellen dargestellt (Tabelle A-14 bis Tabelle A-16).

Für den FACT-M und die entsprechenden Subskalen, ergab die ITT-Analyse einen Ratenbereich von 27,3% (FACT-M Physical Well Being) bis 40,9% (FACT-M Melanoma Surgical Scale) von Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde bezugnehmend auf einem minimalem MID. Legt man einen maximalen MID zugrunde, so lag der Bereich zwischen 42,0% (FACT-M Physical Well Being) und 53,4 % (FACT-M Emotional Well Being).

In 48,9% der Patienten kam es zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer Verschlechterung der Schmerz-Symptomatik (FACT-M Variable „I have pain“). Auch das über den FACT-M abgefragte Symptom Fatigue blieb im Verlauf der Studie in 44,3% stabil; in diesen Patienten kam es zu keiner Verschlechterung der Fatigue zu keinem Zeitpunkt der Studie (FACT-M Variable „I feel fatigued“).

Tabelle A-14: Ergebnisse für Verschlechterungen der Lebensqualität zur Ausgangslage gemessen anhand der der maximalen MID des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=88
ITT-Analyseset	
FACT-G total score ≤ -8	
Ja	31 (35,2%)
Nein	39 (44,3%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Physical Well Being ≤ -3	
Ja	33 (37,5%)
Nein	37 (42,0%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Social/Family Well Being ≤ -3	
Ja	28 (31,8%)
Nein	42 (47,7%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Emotional Well Being ≤ -3	
Ja	23 (26,1%)
Nein	47 (53,4%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Functional Well Being ≤ -4	
Ja	27 (30,7%)
Nein	43 (48,9%)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=88
ITT-Analyseset	
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Melanoma Subscale ≤ -5	
Ja	24 (27,3%)
Nein	46 (52,3%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Melanoma Surgical Scale ≤ -3	
Ja	32 (36,4%)
Nein	38 (43,2%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M total score ≤ -12	
Ja	30 (34,1%)
Nein	40 (45,5%)
Missing	18 (20,5%)
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.	

Tabelle A-15: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Verschlechterungen der Lebensqualität zur Ausgangslage gemessen anhand der minimalen MID des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=88
ITT-Analyseset	
FACT-G total score ≤ -4	
Ja	41 (46,6%)
Nein	29 (33,0%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Physical Well Being ≤ -1	
Ja	46 (52,3%)
Nein	24 (27,3%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Social/Family Well Being ≤ -1	
Ja	43 (48,9%)
Nein	27 (30,7%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Emotional Well Being ≤ -1	
Ja	35 (39,8%)
Nein	35 (39,8%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Functional Well Being ≤ -2	
Ja	40 (45,5%)
Nein	30 (34,1%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Melanoma Subscale ≤ -2	
Ja	35 (39,8%)
Nein	35 (39,8%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Melanoma Surgical Scale ≤ -2	
Ja	34 (38,6%)
Nein	36 (40,9%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M total score ≤ -5	
Ja	39 (44,3%)
Nein	31 (35,2%)
Missing	18 (20,5%)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=88
ITT-Analyseset	
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.	

Tabelle A-16: Ergebnisse für Verschlechterungen der Symptome Fatigue und Schmerz gemessen anhand des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=88
ITT-Analyseset	
„I have pain“	
Ja	27 (30,7%)
Nein	43 (48,9%)
Missing	18 (20,5%)
„I feel fatigued“	
Ja	31 (35,2)
Nein	39 (44,3)
Missing	18 (20,5)
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.	

A.7 Sicherheit

Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts vom 26. September 2017 trat bei 45 vorbehandelten Patienten (51,1%) des Safety-Analysesets (N=88) mindestens ein schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis auf. Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 traten bei 63 Patienten (71,6%) auf. Der überwiegende Anteil an SUE und UE war vom CTCAE-Grad ≥ 3 und nicht therapieassoziiert. Bei 8 Patienten (9,1%) führten UE zu einem Therapieabbruch. Der Anteil der Patienten, bei denen immunvermittelte UE auftraten, lag bei 19,3%; der Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine infusionsbedingte Reaktion dokumentiert wurde, lag bei 21,6% (Tabelle A-17).

Tabelle A-17: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 n (%)	
Safety-Analyseset	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
Schwerwiegende UE	42 (47,7)	45 (51,1)
UE vom CTCAE-Grad ≥ 3	60 (68,2)	63 (71,6)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 n (%)	
Safety-Analyseset	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
UE, das zum Therapieabbruch führt	6 (6,8)	8 (9,1)
UE mit Todesfolge	9 (10,2)	13 (14,8)
UE von besonderem Interesse:		
Immunvermitteltes UE	17 (19,3) ^a	17 (19,3)
Immunvermittelter Rash	8 (9,1)	8 (9,1)
Immunvermittelte Pneumonitis	0	0
Immunvermittelte Hepatitis	2 (2,3)	2 (2,3)
Immunvermittelte Kolitis	2 (2,3)	2 (2,3)
Immunvermittelte Endokrinopathien (Schilddrüsenstörungen)	6 (6,8)	6 (6,8)
Andere immunvermittelte Ereignisse (Autoimmunerkrankungen)	1 (1,1)	1 (1,1)
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	1 (1,1)	1 (1,1)
Schwere Immunvermittelte UE Grad ≥3	4 (4,5)	4 (4,5)
Infusionsbedingte Reaktion	19 (21,6) ^c	19 (21,6)
Schwere Infusionsreaktionen Grad ≥3	0	0
<p>a: Aktualisierte Definition: Basierend auf Fallbeschreibungen klassifiziert durch einen medizinischen Review.</p> <p>b: Die Auflistung gemäß Risk-Management-Plan wurde erst im Laufe der Zulassung erstellt und nur für den Datenschnitt vom 24. März 2017 erstellt.</p> <p>c: Aktualisierte Definition: Präspezifizierte MedDRA Preferred Terms (Version 19.1): Preferred Terms der Symptom-Kategorie mussten nach der Infusion am gleichen Tag auftreten und innerhalb von zwei Tagen nach Auftreten verschwunden sein; Preferred Terms der Reaktions-Kategorie mussten nach der Infusion am gleichen Tag oder einen Tag danach auftreten, unabhängig vom Zeitpunkt des Verschwindens.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>		

Die häufigsten (≥ 10%) berichteten UE und UE mit CTCAE Grad ≥ 3 sind in Tabelle A-18 zusammengefasst.

Tabelle A-18: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen und Unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz von ≥ 10% aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Safety-Analyseset	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. Sept. 2017
---	--

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Alle Grade n (%)	CTCAE Grad ≥ 3 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	64 (72,7)	16 (18,2)
Fatigue	35 (39,8)	2 (2,3)
Peripheres Ödem	19 (21,6)	0
Asthenie	12 (13,6)	0
Schüttelfrost	10 (11,4)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	56 (63,6)	8 (9,1)
Nausea	23 (26,1)	0
Diarrhoe	23 (26,1)	0
Obstipation	15 (17,0)	1 (1,1)
Bauchschmerz	14 (15,9)	4 (4,5)
Erbrechen	13 (14,8)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	50 (56,8)	5 (5,7)
Rückenschmerzen	13 (14,8)	1 (1,1)
Arthralgie	16 (18,2)	1 (1,1)
Schmerzen in den Extremitäten	17 (19,3)	1 (1,1)
Untersuchungen	44 (50,0)	17 (19,3)
Gewichtsverlust	13 (14,8)	0
Erkrankungen der Haut und Unterhaut	42 (47,7)	1 (1,1)
Pruritus	12 (13,6)	0
Ausschlag	13 (14,8)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (45,5)	9 (10,2)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	36 (40,9)	7 (8,0)
Appetitverlust	21 (23,9)	2 (2,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	36 (40,9)	5 (5,7)
Husten	16 (18,2)	0
Dyspnoe	9 (10,2)	0
Erkrankungen des Nervensystems	34 (38,6)	2 (2,3)
Schwindelgefühl	12 (13,6)	0
Kopfschmerz	10 (11,4)	0
Gefäßerkrankungen	27 (30,7)	11 (12,5)
Hypertension	11 (12,5)	6 (6,8)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	24 (27,3)	15 (17,0)
Anämie	16 (18,2)	9 (10,2)
Psychiatrische Erkrankungen	24 (27,3)	2 (2,3)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Safety-Analyseset	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. Sept. 2017	
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Alle Grade n (%)	CTCAE Grad ≥ 3 n (%)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23 (26,1)	1 (1,1)
Infusionsbedingte Reaktionen	13 (14,8)	0
Herzerkrankungen	18 (20,5)	3 (3,4)
Augenerkrankungen	17 (19,3)	3 (3,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	12 (13,6)	6 (6,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (13,6)	3 (3,4)
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.		

Bei 8 Patienten (9,1%) mit Vorbehandlung führten UE zu einem Therapieabbruch (Tabelle A-19). Alle UE die zum Therapieabbruch führten waren Einzelereignisse (n≤1).

Tabelle A-19: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen die zum Therapieabbruch führten - Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Safety-Analyseset	Avelumab n (%) N=88 Datenschnitt 26. Sept. 2017
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,1)
Anämie	1 (1,1)
Herzerkrankungen	1 (1,1)
Perikarderguss	1 (1,1)
Gastrointestinale Erkrankungen	1 (1,1)
Ileus	1 (1,1)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,1)
Autoimmunerkrankung	1 (1,1)
Untersuchungen	4 (4,5)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (1,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (1,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (1,1)
Transaminase erhöht	1 (1,1)
Gesamt	8 (9,1)
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

A.8 Subgruppenergebnisse

Mit Ausnahme des Faktors Krankheitslast für den Endpunkt Gesamtüberleben (16,8 vs. 6,2 Monate für Patienten mit geringerer gegenüber Patienten mit höherer Krankheitslast; siehe Tabelle A-20) und PD-L1 Expressionsstatus (cut-off 5%) für den Endpunkt Tumoransprechen (57,9% vs. 23,6% für PD-L1 Positive gegenüber PD-L1 Negativen, siehe Tabelle A-22) zeigten die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, geografischer Region, Anzahl systemischer Vorbehandlungen, Krankheitslast zu Studienbeginn, dem Vorhandensein viszeraler Metastasen zu Studienbeginn, PD-L1 Expressionsstatus (cut-off 5% und 1%) und IHC-MCV Status zu Studienbeginn weitgehend konsistente Ergebnisse für die betrachteten Endpunkte. Auch hier ist zu beachten, dass die Ergebnisse einerseits aufgrund der begrenzten Zahl an Fällen bzw. Ereignissen andererseits wegen der fehlenden Differenzierbarkeit zwischen prognostischen und prädiktiven Faktoren aufgrund des einarmigen Studiendesigns vorsichtig zu interpretieren sind.

Tabelle A-20: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; FAS – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88			
	Datenschnitt 26. September 2017			
	N	Patienten mit Ereignis (Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a
Geschlecht				
Männlich	65	41 (63,1)	24 (36,9)	11,3 [7,3; 19,0]
Weiblich	23	15 (65,2)	8 (34,8)	12,6 [7,5; NE]
	<i>HR (Weiblich vs. Männlich): 0,94 [0,52; 1,70]</i>			
Alter				
<65 Jahre	22	13 (59,1)	9 (40,9)	15,0 [7,5; NE]
≥65 Jahre	66	43 (65,2)	23 (34,8)	11,6 [7,1; 16,8]
	<i>HR (≥65 vs. <65): 1,34 [0,72; 2,49]</i>			
Geografische Region				
Nordamerika	51	34 (66,7)	17 (33,3)	12,6 [7,5; 22,2]
Europa	29	17 (58,6)	12 (41,4)	9,4 [4,3; NE]
Rest der Welt	8	5 (62,5)	3 (37,5)	15,3 [4,4; NE]
	<i>HR (Nordamerika vs. Europa): 0,97[0,54; 1,75]</i> <i>HR (Rest der Welt vs. Europa): 0,81 [0,30; 2,20]</i>			
Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung				
1	57	32 (56,1)	25 (43,9)	13,4 [8,8; NE]
≥2	31	24 (77,4)	7 (22,6)	7,5 [4,0; 17,1]
	<i>HR (≥2 vs. 1 Vorbehandlung): 1,57 [0,93; 2,67]</i>			

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. September 2017			
	N	Patienten mit Ereignis (Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)				
≤Median	39	20 (51,3)	19 (48,7)	16,8 [11,3; NE]
>Median	38	29 (76,3)	9 (23,7)	6,2 [3,8; 10,9]
Nicht bekannt	11	7 (63,6)	4 (36,4)	20,1 [7,5; NE]
<i>HR (SLD > median vs. ≤ median): 2,26 [1,27; 4,01]</i>				
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn				
Ja	47	31 (66,0)	16 (34,0)	10,9 [7,5; 16,8]
Nein	41	25 (61,0)	16 (39,0)	15,0 [7,3; NE]
<i>HR (ja vs. nein): 1,23 [0,72; 2,08]</i>				
PD-L1 Expression (cut-off 5%)				
positiv	19	9 (47,4)	10 (52,6)	NE [6,4; NE]
negativ	55	37 (67,3)	18 (32,7)	10,9 [7,5; 15,3]
Nicht bewertbar	14	10 (71,4)	4 (28,6)	12,8 [3,8; NE]
<i>HR (positiv vs. negativ): 0,58 [0,28; 1,21]</i>				
PD-L1 Expression (cut-off 1%)				
positiv	57	34 (59,6)	23 (40,4)	12,9 [8,7; NE]
negativ	16	12 (75,0)	4 (25,0)	7,3 [3,4; 14,0]
Nicht bewertbar	15	10 (66,7)	5 (33,3)	14,2 [3,8; NE]
<i>HR (positiv vs. negativ): 0,63 [0,33; 1,22]</i>				
IHC-MCV Status zu Studienbeginn				
positiv	46	29 (63,0)	17 (37,0)	9,0 [4,9; 24,7]
negativ	31	20 (64,5)	11 (35,5)	13,4 [7,5; NE]
NA	11	7 (63,6)	4 (36,4)	16,8 [3,4; NE]
<i>HR (negativ vs. positiv): 0,83 [0,47; 1,47]</i>				
a: Kaplan-Meier-Schätzer				
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.				

Tabelle A-21: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; FAS – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab Datenschnitt 26. September 2017 (N=88)			
	N	Patienten mit Ereignis (Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a
Geschlecht				
Männlich	65	48 (73,8)	17 (26,2)	2,7 [1,4; 4,2]
Weiblich	23	10 (43,5)	13 (56,5)	2,2 [1,3; NE]
	<i>HR (Weiblich vs. Männlich): 0,70 [0,35; 1,38]</i>			
Alter				
<65 Jahre	22	14 (63,6)	8 (36,4)	1,4 [1,3; NE]
≥65 Jahre	66	44 (66,7)	22 (33,3)	2,8 [1,5; 7,1]
	<i>HR (≥65 vs. <65): 1,08 [0,59; 1,97]</i>			
Geografische Region				
Nordamerika	51	31 (60,8)	20 (39,2)	2,8 [1,4; 10,0]
Europa	29	23 (79,3)	6 (20,7)	1,8 [1,3; 4,2]
Rest der Welt	8	4 (50,0)	4 (50,0)	9,7 [1,4; NE]
	<i>HR (Nordamerika vs. Europa): 0,67[0,39; 1,15] HR (Rest der Welt vs. Europa): 0,47 [0,16; 1,37]</i>			
Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung				
1	57	36 (63,2)	21 (36,8)	2,8 [1,8; 9,7]
≥2	31	22 (71,0)	9 (29,0)	1,4 [1,3; 3,6]
	<i>HR (≥2 vs. 1 Vorbehandlung): 1,59 [0,93; 2,71]</i>			
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)				
≤Median	39	25 (64,1)	14 (35,9)	7,1 [1,6; 23,8]
>Median	38	29 (76,3)	9 (23,7)	1,8 [1,4; 2,8]
Nicht bekannt	11	4 (36,4)	7 (63,6)	1,4 [1,0; NE]
	<i>HR (SLD > median vs. ≤ median): 1,62 [0,95; 2,79]</i>			
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn				
Ja	47	34 (72,3)	13 (27,7)	2,6 [1,4; 4,2]
Nein	41	24 (58,5)	17 (41,5)	2,7 [1,4; 23,8]
	<i>HR (ja vs. nein): 1,19 [0,71; 2,01]</i>			

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab Datenschnitt 26. September 2017 (N=88)			
	N	Patienten mit Ereignis (Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a
PD-L1 Expression (cut-off 5%)				
positiv	19	12 (63,2)	7 (36,8)	10,0 [1,5; NE]
negativ	55	37 (67,3)	18 (32,7)	1,6 [1,4; 2,7]
Nicht bewertbar	14	9 (64,3)	5 (35,7)	2,8 [1,4; 7,4]
	<i>HR (positiv vs. negativ): 0,55 [0,28; 1,05]</i>			
PD-L1 Expression (cut-off 1%)				
positiv	57	38 (66,7)	19 (33,3)	2,2 [1,4; 9,7]
negativ	16	11 (68,8)	5 (31,3)	2,6 [1,0; 23,8]
Nicht bewertbar	15	9 (60,0)	6 (40,0)	2,8 [1,4; 7,4]
	<i>HR (positiv vs. negativ): 0,75 [0,38; 1,47]</i>			
IHC-MCV Status zu Studienbeginn				
positiv	46	32 (69,6)	14 (30,4)	2,0 [1,4; 3,6]
negativ	31	19 (61,3)	12 (38,7)	2,8 [1,4; NE]
NA	11	7 (63,6)	4 (36,4)	5,7 [1,2; 20,6]
	<i>HR (negativ vs. positiv): 0,81 [0,46; 1,43]</i>			
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht,				

Tabelle A-22: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; RECIST Version 1.1, IERC-Auswertung, FAS – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab Datenschnitt 26. September 2017 (N=88)					
	N ^a	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	ORR n (%) [95%-KI] ^b
Geschlecht						
Männlich	65	6 (9,2)	16 (24,6)	8 (12,3)	25 (38,5)	22 (33,8) [22,6;46,6]
Weiblich	23	4 (17,4)	3 (13,0)	1 (4,3)	7 (30,4)	7 (30,4) [13,2;52,9]
	<i>OR (Weiblich vs. Männlich): 0,86 [0,26;2,62]; p=1,000^c</i>					
Alter						
<65 Jahre	22	4 (18,2)	4 (18,2)	0	12 (54,5)	8 (36,4) [17,2;59,3]
≥65 Jahre	66	6 (9,1)	15 (22,7)	9 (13,6)	20 (30,3)	21 (31,8) [20,9;44,4]
	<i>OR (≥65 vs.<65): 0,82 [0,27;2,62]; p=0,7946^c</i>					
Geografische Region						
Nordamerika	51	8 (15,7)	9 (17,6)	6 (11,8)	18 (35,3)	17 (33,3) [20,8;47,9]
Europa	29	1 (3,4)	7 (24,1)	2 (6,9)	12 (41,4)	8 (27,6) [12,7;47,2]
Rest der Welt	8	1 (12,5)	3 (37,5)	1 (12,5)	2 (25,0)	4 (50,0) [15,7;84,3]
	<i>OR (Nordamerika vs. Europa): 1,31 [0,44;4,15]; p=0,6265^c</i> <i>OR (Rest der Welt vs. Europa): 2,63 [0,38;17,56]; p=0,3945^c</i>					
Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung						
1	57	6 (10,5)	16 (28,1)	7 (12,3)	18 (31,6)	22 (38,6) [26,0;52,4]
≥2	31	4 (12,9)	3 (9,7)	2 (6,5)	14 (45,2)	7 (22,6) [9,6;41,1]
	<i>OR (≥2 vs. 1 Vorbehandlung): 0,46 [0,15;1,37]; p=0,1578^c</i>					
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)						
≤Median	39	6 (15,4)	10 (25,6)	4 (10,3)	15 (38,5)	16 (41,0) [25,6;57,9]
>Median	38	1 (2,6)	9 (23,7)	5 (13,2)	14 (36,8)	10 (26,3) [13,4;43,1]
Nicht bekannt	11	3 (27,3)	0	0	3 (27,3)	3 (27,3) [6,0;61,0]
	<i>OR (SLD > median vs. ≤ median): 0,51 [0,17;1,49]; p=0,2295^c</i>					

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab Datenschnitt 26. September 2017 (N=88)					
	N ^a	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	ORR n (%) [95%-KI] ^b
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn						
Ja	47	2 (4,3)	14 (29,8)	5 (10,6)	18 (38,3)	16 (34,0) [20,9;49,3]
Nein	41	8 (19,5)	5 (12,2)	4 (9,8)	14 (34,1)	13 (31,7) [18,1;48,1]
	<i>OR (ja vs. nein): 1,11 [0,42;3,00]; p=1,000^c</i>					
PD-L1 Expression (cut- off 5%)						
positiv	19	5 (26,3)	6 (31,6)	2 (10,5)	3 (15,8)	11 (57,9) [33,5;79,7]
negativ	55	3 (5,5)	10 (18,2)	6 (10,9)	24 (43,6)	13 (23,6) [13,2;37,0]
Nicht bewertbar	14	2 (14,3)	3 (21,4)	1 (7,1)	5 (35,7)	5 (35,7) [12,8;64,9]
	<i>OR (ja vs. nein): 4,44 [1,28;15,51]; p=0,0099^c</i>					
PD-L1 Expression (cut- off 1%)						
positiv	57	8 (14,0)	13 (22,8)	4 (7,0)	22 (38,6)	21 (36,8) [24,4;50,7]
negativ	16	0	3 (18,8)	4 (25,0)	5 (31,3)	3 (18,8) [4,0;45,6]
Nicht bewertbar	15	2 (13,3)	3 (20,0)	1 (6,7)	5 (33,3)	5 (33,3) [11,8;61,6]
	<i>OR (ja vs. nein): 2,53 [0,59;15,24]; p=0,2344^c</i>					
IHC-MCV Status zu Studienbeginn						
positiv	46	7 (15,2)	6 (13,0)	4 (8,7)	20 (43,5)	13 (28,3) [16,0;43,5]
negativ	31	1 (3,2)	10 (32,3)	4 (12,9)	10 (32,3)	11 (35,5) [19,2;54,6]
NA	11	2 (18,2)	3 (27,3)	1 (9,1)	2 (18,2)	5 (45,5) [16,7;76,6]
	<i>OR (ja vs. nein): 1,40 [0,47;4,12]; p=0,6172^c</i>					
<p>a: Auf N fehlende Angaben in CR/PR/SD/PD waren nicht auswertbar</p> <p>b: Exaktes KI nach Clopper-Pearson</p> <p>c: Fishers exakter Test</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrage; PD: Progression; PR: Teilweises Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung,</p>						

Tabelle A-23: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; FAS – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab Datenschnitt 26. September 2017 (N=29 ^a)			
	N	Patienten mit Ereignis (Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^b
Geschlecht				
Männlich	22	10 (45,5)	12 (54,5)	25,3 [8,3; NE]
Weiblich	7	0	7 (100,0)	NE [NE; NE]
Alter				
<65 Jahre	8	1 (12,5)	7 (87,5)	NE [6,0; NE]
≥65 Jahre	21	9 (42,9)	12 (57,1)	25,3 [8,6; NE]
Geografische Region				
Nordamerika	17	5 (29,4)	12 (70,6)	NE [9,7; NE]
Europa	8	4 (50,0)	4 (50,0)	25,3 [2,8; 25,3]
Rest der Welt	4	1 (25,0)	3 (75,0)	NE [8,3; NE]
Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung				
1	22	8 (36,4)	14 (63,6)	NE [8,6; NE]
≥2	7	2 (28,6)	5 (71,4)	NE [6,9; NE]
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)				
≤Median	16	6 (37,5)	10 (62,5)	25,3 [9,7; NE]
>Median	10	4 (40,0)	6 (60,0)	NE [2,8; NE]
Nicht bekannt	3	0	3 (100,0)	NE [NE; NE]
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn				
Ja	16	6 (37,5)	10 (62,5)	NE [7,0; NE]
Nein	13	4 (30,8)	9 (69,2)	NE [8,3; NE]
PD-L1 Expression (cut-off 5%)				
positiv	11	5 (45,5)	6 (54,5)	25,3 [8,3; NE]
negativ	13	2 (15,4)	11 (84,6)	NE [18,0; NE]
Nicht bewertbar	5	3 (60,0)	2 (40,0)	6,0 [2,8; NE]
PD-L1 Expression (cut-off 1%)				
positiv	21	7 (33,3)	14 (66,7)	NE [18,0; NE]
negativ	3	0	3 (100,0)	NE [NE; NE]
Nicht bewertbar	5	3 (60,0)	2 (40,0)	6,0 [2,8; NE]
IHC-MCV Status zu Studienbeginn				
positiv	13	4 (30,8)	9 (69,2)	NE [9,7; NE]
negativ	11	2 (18,2)	9 (81,8)	NE [6,9; NE]
NA	5	4 (80,0)	1 (20,0)	6,0 [2,8; 18,0]

a: Für die Analyse der Dauer des Ansprechens werden jeweils nur die Patienten betrachtet, die laut IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein bestätigtes Ansprechen zeigten.
b: Kaplan-Meier-Schätzer
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.

Tabelle A-24: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegende unerwünschten Ereignissen, Unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 017			
	N	Schwerwiegende UE n (%)	UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 n (%)	UE, die zum Therapieabbruch führen n (%)
Gesamtpopulation	88	45 (51,1)	63 (71,6)	8 (9,1)
Geschlecht				
Männlich	65	33 (50,8)	47 (72,3)	7 (10,8)
Weiblich	23	12 (52,2)	16 (69,6)	1 (4,3)
Alter				
<65 Jahre	22	8 (36,4)	14 (63,6)	0
≥ 65 Jahre	66	37 (56,1)	49 (74,2)	8 (12,1)
Geografische Region				
Nordamerika	51	25 (49,0)	36 (70,6)	3 (5,9)
Europa	29	14 (48,3)	22 (75,9)	3 (10,3)
Rest der Welt	8	6 (75,0)	5 (62,5)	2 (25,0)
Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung				
1	57	30 (52,6)	39 (68,4)	7 (12,3)
≥ 2	31	15 (48,4)	24 (77,4)	1 (3,2)
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)				
\leq Median	39	22 (56,4)	30 (76,9)	5 (12,8)
$>$ Median	38	20 (52,6)	29 (76,3)	2 (5,3)
Nicht bekannt	11	3 (27,3)	4 (36,4)	1 (9,1)
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn				
Ja	47	21 (44,7)	34 (72,3)	2 (4,3)
Nein	41	24 (58,5)	29 (70,7)	6 (14,6)
PD-L1 Expression (cut-off 1%)				
positiv	57	28 (49,1)	39 (68,4)	6 (10,5)
negativ	16	10 (62,5)	14 (87,5)	1 (6,3)
Nicht bewertbar	15	7 (46,7)	10 (66,7)	1 (6,7)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)		Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 017		
	N	Schwerwiegende UE n (%)	UE vom CTCAE-Grad ≥3 n (%)	UE, die zum Therapieabbruch führen n (%)
PD-L1 Expression (cut-off 5%)				
positiv	19	8 (42,1)	14 (73,7)	3 (15,8)
negativ	55	30 (54,5)	39 (70,9)	4 (7,3)
Nicht bewertbar	14	7 (50,0)	10 (71,4)	1 (7,1)
IHC-MCV Status zu Studienbeginn				
positiv	46	25 (54,3)	35 (76,1)	6 (13,0)
negativ	31	15 (48,4)	22 (71,0)	2 (6,5)
NA	11	5 (45,5)	6 (54,5)	0
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle A-25: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Immunvermittelte UE und Infusionsbedingte Reaktionen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab		
	Datenschnitt 26. Sept. 2017		
	N	Immunvermittelte UE n (%)	Infusionsbedingte Reaktionen n (%)
Gesamtpopulation	88	17 (19,3)	19 (21,6)
Geschlecht			
Männlich	65	12 (18,5)	15 (23,1)
Weiblich	23	5 (21,7)	4 (17,4)
Alter			
<65 Jahre	22	4 (18,2)	8 (36,4)
≥65 Jahre	66	13 (19,7)	11 (16,7)
Geografische Region			
Nordamerika	51	8 (15,7)	11 (21,6)
Europa	29	7 (24,1)	5 (17,2)
Rest der Welt	8	2 (25,0)	3 (37,5)
Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung			
1	57	9 (15,8)	13 (22,8)
≥2	31	8 (25,8)	6 (19,4)
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmesser)			
≤Median	39	11 (28,2)	5 (12,8)
>Median	38	3 (7,9)	11 (28,9)
Nicht bekannt	11	3 (27,3)	3 (27,3)
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn			
Ja	47	7 (14,9)	8 (17,0)
Nein	41	10 (24,4)	11 (26,8)
PD-L1 Expression (cut-off 1%)			
positiv	57	12 (21,1)	14 (24,6)
negativ	16	2 (12,5)	2 (12,5)
Nicht bewertbar	15	3 (20,0)	3 (20,0)
PD-L1 Expression (cut-off 5%)			
positiv	19	3 (15,8)	5 (26,3)
negativ	55	11 (20,0)	11 (20,0)
Nicht bewertbar	14	3 (21,4)	3 (21,4)
IHC-MCV Status zu Studienbeginn			
positiv	46	11 (23,9)	11 (23,9)
negativ	31	4 (12,9)	6 (19,4)
NA	11	2 (18,2)	2 (18,2)

Abkürzungen: PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; UE: Unerwünschte Ereignisse

Anhang B: Ergebnisse Patienten ohne Vorbehandlung

Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle B-1: Behandlungsstatus – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	127
<u>Tabelle B-2: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	127
<u>Tabelle B-3: Übersicht der Analysepopulationen – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	130
<u>Tabelle B-4: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	131
<u>Tabelle B-5: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	132
<u>Tabelle B-6: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	134
<u>Tabelle B-7: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Tumoransprechen gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	135
<u>Tabelle B-8: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	136
<u>Tabelle B-9: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Dauer des Ansprechens gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	136
<u>Tabelle B-10: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (in Wochen) gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit)– Patienten ohne Vorbehandlung</u>	137
<u>Tabelle B-11: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zum Ansprechen gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt (in Wochen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	138
<u>Tabelle B-12: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Tumoransprechen gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit Follow-up ≥ 6 Monate) – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	138
<u>Tabelle B-13: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Dauer des Ansprechens gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 6 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	139
<u>Tabelle B-14: Ergebnisse für das Dauerhafte Ansprechen (≥ 6 Monate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung</u> .	140
<u>Tabelle B-15: Ergebnisse für Verschlechterung des Gesundheitszustandes zur Ausgangslage gemessen anhand der MID des EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung</u> .	140
<u>Tabelle B-16: Ergebnisse für Verschlechterung der Lebensqualität zur Ausgangslage gemessen anhand der maximalen MID des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Patienten ohne Vorbehandlung</u>	141
<u>Tabelle B-17: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Verschlechterung der Lebensqualität zur Ausgangslage gemessen anhand der minimalen MID des FACT-M</u>	

<u>aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	143
<u>Tabelle B-18: Ergebnisse für Verschlechterungen der Symptome Fatigue und Schmerz gemessen anhand des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	144
<u>Tabelle B-19: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	145
<u>Tabelle B-20: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen und Unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	146
<u>Tabelle B-21: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen die zum Therapieabbruch führten - Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	148
<u>Tabelle B-22: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; FAS – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	149
<u>Tabelle B-23: Subgruppenanalysen: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, RECIST Version 1.1, IERC-Auswertung; FAS – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	151
<u>Tabelle B-24: Subgruppenanalysen: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, RECIST Version 1.1, IERC-Auswertung, FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	152
<u>Tabelle B-25: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, RECIST Version 1.1, IERC-Auswertung; FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	153
<u>Tabelle B-26: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegende unerwünschten Ereignissen, Unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	154
<u>Tabelle B-27: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Immunvermittelte UE und Infusionsbedingte Reaktionen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	155

Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung B-1: Kaplan-Meier-Schätzer für Gesamtüberleben – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	132
<u>Abbildung B-2: Zeit bis zum Tumoransprechen (CR/PR) und Dauer des Tumoransprechens (CR/PR) gemäß IERC-Bewertung, FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	137
<u>Abbildung B-3: Zeit bis zum Tumoransprechen (CR/PR) und Dauer des Tumoransprechens (CR/PR) gemäß IERC-Bewertung, FAS mit Follow-Up ≥ 6 Monate – Patienten ohne Vorbehandlung</u>	139

Patientendisposition

Tabelle B-1: Behandlungsstatus – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
Anzahl Patienten mit mind. einer Dosis Studienmedikation, n (%)	39 (100,0)	74 (100,0)
Behandlung laufend	24 (61,5)	43 (58,1)
Behandlung beendet	15 (38,5)	31 (41,9)
Behandlung beendet, aber noch unter Beobachtung	9 (23,1)	13 (17,6)

8. Demographie und Baseline Charakteristika

Die Charakterisierung der Patientenpopulation des Teil B der Studie JAVELIN Merkel 200 hat sich nach dem Einschluss weiterer 35 Patienten geändert; Charakteristika sind in Tabelle B-2 aufgeführt. Der größte Teil der Patienten wurde in Europa behandelt (52,7%). Der Anteil der Frauen an der Gesamtpopulation stieg von 23,1% auf 31% und auch der Anteil der Patienten mit schlechterem Gesundheitszustand (ECOG-PS 1) zu Studienbeginn stieg von 20,5% auf 31,1%. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 6,7 Monate.

Tabelle B-2: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab N=39 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=74 Datenschnitt 26. Sept. 2017
Geschlecht		
Frauen	9 (23,1)	23 (31,1)
Männer	30 (76,9)	51 (68,9)
Alter (in Jahren)		
N (%)	39 (100)	74 (100,0)
Mittelwert ± STD	73,3 ± 9,93	72,8 ± 9,29
Median	75,0	73,5
Minimum; Maximum	47; 88	47; 89
Alterskategorien, n (%)		
<65 Jahre	8 (20,5)	13 (17,6)
≥65 Jahre	31 (79,5)	61 (82,4)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab N=39 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=74 Datenschnitt 26. Sept. 2017
Gewicht (kg)		
N (%)	39 (100)	74 (100,0)
Mittelwert ± STD	82,09 ± 15,865	81,88 ±18,354
Median	79,80	79,05
Minimum; Maximum	53,1; 127,7	41,8; 141,7
BMI (kg/m²)		
N (%)	39 (100)	71 (95,9)
Mittelwert ± STD	28,56 ± 4,730	28,77 ±5,489
Median	27,80	27,50
Minimum; Maximum	21,5; 40,4	19,1; 48,9
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
Weiß		
Schwarz oder afroamerikanisch	33 (84,6)	49 (66,2)
Asiatisch	1 (2,6)	2 (2,7)
Andere	0	3 (4,1)
Nicht erhoben am Zentrum	0	0
Unbekannt	4 (10,3)	19 (25,7)
	1 (2,6)	1 (1,4)
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	20 (51,3)	27 (36,5)
Lateinamerika	0	0
Westeuropa	19 (48,7)	39 (52,7)
Osteuropa	0	0
Mittlerer Osten	0	0
Afrika	0	0
Australien/Asien	0	5 (6,8)
Asien	0	3 (4,1)
Fehlend	0	0
Gepoolte geografische Region, n (%)		
Nordamerika	20 (51,3)	27 (36,5)
Europa	19 (48,7)	39 (52,7)
Rest der Welt	0	8 (10,8)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab N=39 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=74 Datenschnitt 26. Sept. 2017
ECOG-PS, n (%)		
0	31 (79,5)	51 (68,9)
1	8 (20,5)	23 (31,1)
≥2	-	-
unknown	-	-
Lage Primärtumor, n (%)		
Haut	39 (100,0)	71 (95,9)
Lymphknoten	0	0
Fehlend	0	3 (4,1)
Metastasierungsstatus zu Studienbeginn, n (%)		
M0	0	0
M1	39 (100,0)	74 (100,0)
MX	0	0
Missing	0	0
Zeit seit Erstdiagnose (in Monaten)		
N (%)	39 (100)	74 (100,0)
Mittelwert ± STD	19,7 ± 24,50	18,8 ±22,28
Median	13,0	10,6
Minimum; Maximum	0,7; 120,9	0,7; 120,9
Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (in Monaten)		
N (%)	39 (100)	73 (98,6)
Mittelwert ± STD	5,8 ± 6,44	5,6 ±6.,27
Median	3,1	2,5
Minimum; Maximum	0,6; 27,7	0,6; 27,7
Zeit seit letzter Progression vor Studieneinschluss (in Monaten)		
N (%)	35 (89,7)	62 (83,8)
Mittelwert ± STD	1,3 ± 0,96	1,3 ±1,19
Median	1,0	1,0
Minimum; Maximum	0,4; 5,0	0,0; 6,2

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab N=39 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=74 Datenschnitt 26. Sept. 2017
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn		
Ja	26 (66,7)	46 (62,2)
Nein	8 (20,5)	20 (27,0)
Fehlende Angabe	5 (12,8)	8 (10,8)
Behandlungsdauer (in Monaten^a)		
N (%)	39 (100)	74 (100)
Mittelwert ± STD	3,7 ± 2,98	4,3 ± 4,44
Median	2,8	2,3
Minimum; Maximum	0,5; 11,5	0,5; 17,5
Beobachtungsdauer (in Monaten)		
N (%)	39 (100)	74 (100)
Mittelwert ± STD	5,2 ± 3,02	7,1 ± 5,09
Median	5,1	6,7
Minimum; Maximum	0,3; 11,3	0,2; 17,4
a: Originalangabe in Wochen, Umrechnung: Monate=Wochen/4,35. Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; STD: Standardabweichung.		

Eine Übersicht über die Analysepopulationen ist in Tabelle B-3 zu finden.

Tabelle B-3: Übersicht der Analysepopulationen – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
Analysepopulation	Anzahl Patienten	Anzahl Patienten
FAS	39	74
FAS mit Follow-Up ≥ 6 Wochen	35	k.A.
FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate	29	50
FAS mit Follow-Up ≥ 6 Monate	14	39
Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; k.A.: keine Angaben.		

9. Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts vom 26. September 2017 waren 16 (21,6%) der 74 Patienten des FAS verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit war zum Zeitpunkt dieses Datenschnittes noch nicht erreicht. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls für das mediane Überleben betrug 10,8 Monate. Die 6-Monats-Überlebensrate nach Kaplan-Meier lag bei 82%; die 12-Monatsrate bei 58% (Tabelle B-4).

Tabelle B-4: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
FAS	N=39	N=74
Patienten mit Ereignis (Tod), n (%)	6 (15,4)	16 (21,6)
Zensierte Patienten, n (%)	33 (84,6)	58 (78,4)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a	NE [9,1; NE]	NE [10,8; NE]
Überlebensraten [95%-KI] ^a in % nach		
3 Monaten	91 [75;97]	89 [77;94]
6 Monaten	83 [64;93]	82 [68;90]
9 Monaten	-	76 [62;86]
12 Monaten	-	58 [37;74]
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.		

Figure 15.2.4.19: Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival - Full Analysis Set
Product-Limit Survival Estimate (N=74)

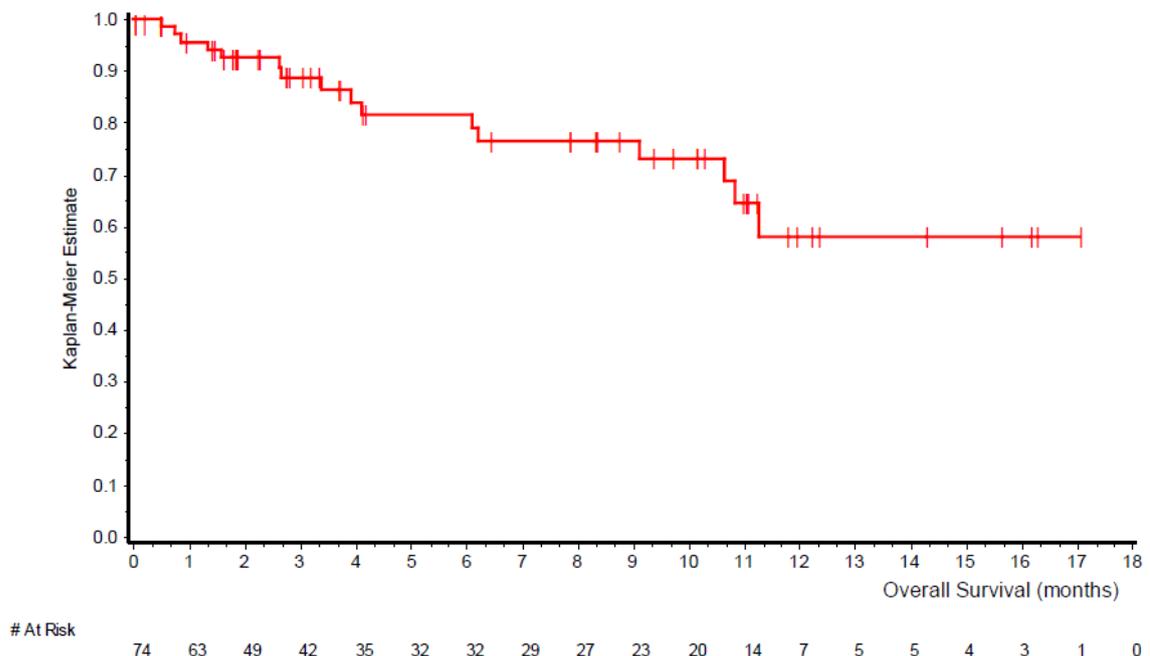


Abbildung B-1: Kaplan-Meier-Schätzer für Gesamtüberleben – Patienten ohne Vorbehandlung

10. Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts lag die mediane progressionsfreie Zeit (gemäß Bewertung durch das IERC) nach Kaplan-Meier-Schätzung bei 4,2 Monaten (95%-KI: [2,9; 12,7]). Von den 41 Patienten, die als zensierte Beobachtungen in der Kaplan-Meier-Schätzung berücksichtigt wurden, hatten 3 Patienten (4,1%) eine neue antineoplastische Therapie begonnen, 1 Patient (1,4%) zog sein Einverständnis an der Studienteilnahme zurück und 37 Patienten (50%) befanden sich weiterhin progressionsfrei in der Studie. Die 6-Monatsrate für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan-Meier lag bei 46%; die 12-Monatsrate bei 36% (Tabelle B-5).

Tabelle B-5: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
IERC-Bewertung, FAS	N=39	N=74
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	15 (38,5)	33 (44,6)
Zensierte Patienten, n (%)	24 (61,5)	41 (55,4)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a	9,1 [1,9;NE]	4,2 [2,9; 12,7]
Progressionsfreie Überlebensraten [95%-KI] ^a in % nach 3 Monaten	67 [48;80] 52 [31;69]	61 [48;73] 46 [32;59]

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
6 Monaten	-	40 [25;54]
9 Monaten	-	36 [22;51]
12 Monaten		
a: Kaplan-Meier-Schätzer		
Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.		

11. Tumoransprechen

Von den 50 Patienten mit einer ausreichenden Nachbeobachtungsdauer von 3 Monaten erreichten 25 Patienten (50%; 95%-KI: [35,5; 64,5]) ein objektives Ansprechen, 17 Patienten (34,0%) erreichten ein partielles Ansprechen (Rückgang der Tumorerläsionen um mindestens 30%), 8 Patienten (16%) erreichten ein komplettes Ansprechen, was einem Verschwinden aller Tumorerläsionen entspricht (Tabelle B-6). Bei Patienten mit bestätigtem Tumoransprechen (N=25) betrug die Zeit bis zum Erreichen des Ansprechens (CR oder PR) im Median 6 Wochen (Tabelle B-10) und entspricht damit den Ergebnissen in Patienten mit Vorbehandlung (6,1 Wochen). Die Dauer des Ansprechens lag bei den Patienten mit bestätigtem Ansprechen im Median bei 11,3 Monaten (Tabelle B-8). 37,4% der Patienten (95%-KI: [21,8; 53,0]) erreichte ein Ansprechen, das mindestens 6 Monate andauerte (Tabelle B-14).

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu diesen Endpunkten für die Subpopulation der Patienten mit einer längeren Nachbeobachtungszeit (mindestens 6 Monate) und gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt sind in Tabelle B-7, Tabelle B-9 und Tabelle B-11 bis Tabelle B-13, dargestellt.

Abbildung B-2 stellt für die Patienten mit bestätigtem Ansprechen und einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens 3 Monaten (N=25) den zeitlichen Verlauf und die Dauer des Ansprechens dar. Die entsprechende grafische Darstellung für Patienten mit einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens 6 Monaten (N=20) ist in Abbildung B-3 zu finden

Tabelle B-6: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
IERC-Bewertung – FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate	N=29	N=50
Bestätigtes Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Komplettes Ansprechen	4 (13,8)	8 (16,0)
Teilweises Ansprechen	14 (48,3)	17 (34,0)
Stabile Erkrankung	3 (10,3)	6 (12,0)
Progression	7 (24,1)	15 (30,0)
Nicht auswertbar	1 (3,4)	3 (6,0)
Objektive Ansprechrates		
n (%)	18 (62,1)	25 (50,0)
[95%-KI] ^a	[42,3;79,3]	[35,5;64,5]
a: Exaktes Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson		
Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall.		

Tabelle B-7: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Tumoransprechen gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
Prüfarzt-Bewertung – FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate	N=29	N=50
Bestätigtes Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Komplettes Ansprechen	3 (10,3)	4 (8,0)
Teilweises Ansprechen	13 (44,8)	21 (42,0)
Stabile Erkrankung	5 (17,2)	7 (14,0)
Progression	7 (24,1)	16 (32,0)
Nicht auswertbar	1 (3,4)	2 (4,0)
Objektive Ansprechrates		
n (%)	16 (55,2)	25 (50,0)
[95%-KI] ^a	[35,7;73,6]	[35,5;64,5]
a: Exaktes KI nach Clopper-Pearson		
Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall.		

Tabelle B-8: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
IERC-Bewertung – FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate	N=18^a	N=25^a
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	3 (16,7)	7 (28,0)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (83,3)	18 (72,0)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^b	NE [4,0;NE]	11,3 (5,6; NE)
Dauer des Ansprechens [95%-KI] ^b in % von mindestens		
3 Monaten	93 [61;99]	84 [59; 95]
6 Monaten	83 [46;96]	73 [46; 88]
9 Monaten	-	66 [40; 84]
12 Monaten	-	33 [2; 74]
a: Patienten mit bestätigtem Ansprechen b: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.		

Tabelle B-9: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Dauer des Ansprechens gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
Prüfarzt-Bewertung – FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate	N=16^a	N=25
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	2 (12,5)	6 (24,0)
Zensierte Patienten, n (%)	14 (87,5)	19 (76,0)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^b	NE [4,0;NE]	12,7 [8,2;NE]
Dauer des Ansprechens [95%-KI] ^b in % von		
3 Monaten	100 [-; -]	100 [-; -]
6 Monaten	89 [43;98]	84 [58; 95]
9 Monaten	-	71 [44; 87]
12 Monaten	-	71 [44; 87]
a: Patienten mit bestätigtem Ansprechen b: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.		

Tabelle B-10: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (in Wochen) gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit)– Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. September 2017
	N=18 ^a	N=25 ^a
IERC-Bewertung – FAS mit Follow- Up ≥ 3 Monate		
Mittelwert \pm STD	7,0 \pm 2,90	6,9 \pm 2,70
Median	6,1	6,0
Minimum; Maximum	5; 17	5; 17

a: Patienten mit bestätigtem Ansprechen
 Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; STD: Standardabweichung.

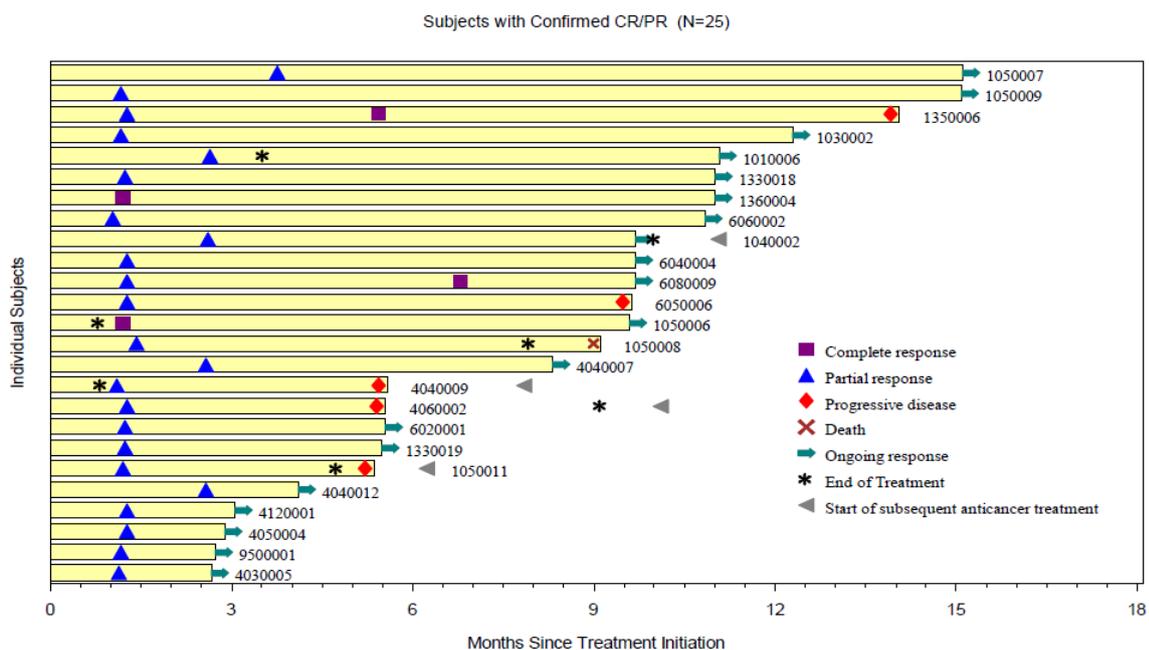


Abbildung B-2: Zeit bis zum Tumoransprechen (CR/PR) und Dauer des Tumoransprechens (CR/PR) gemäß IERC-Bewertung, FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate – Patienten ohne Vorbehandlung

Tabelle B-11: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zum Ansprechen gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt (in Wochen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017 N=16 ^a	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017 N=25 ^a
Prüfarzt- Bewertung – FAS mit Follow- Up ≥ 3 Monate		
Mittelwert \pm STD	7,4 \pm 3,31	7,3 \pm 3,03
Median	6,1	6,1
Minimum; Maximum	5; 17	5; 17
a: Patienten mit bestätigtem Ansprechen Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; STD: Standardabweichung		

Tabelle B-12: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Tumoransprechen gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit Follow-up ≥ 6 Monate) – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept 2017
IERC-Bewertung – FAS mit Follow- Up ≥ 6 Monate	N=14	N=39
Bestätigtes Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Komplettes Ansprechen	4 (28,6)	7 (17,9)
Teilweises Ansprechen	6 (42,9)	13 (33,3)
Stabile Erkrankung	1 (7,1)	5 (12,8)
Progression	2 (14,3)	10 (25,6)
Nicht auswertbar	1 (7,1)	3 (7,7)
Objektive Ansprechrare		
n (%)	10 (71,4)	20 (51,3)
[95%-KI] ^a	[41,9;91,6]	[34,8;67,6]
a: Exaktes KI nach Clopper-Pearson Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall.		

Tabelle B-13: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Dauer des Ansprechens gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 6 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
IERC-Bewertung – FAS mit Follow-Up ≥ 6 Monate	N=10^a	N=20^a
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	2 (20,0)	7 (35,0)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (80,0)	13 (65,0)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^b	NE [4,0;NE]	11,3 (5,6;-)
Dauer des Ansprechens [95%-KI] ^b in % von mindestens		
3 Monaten	100 [nicht berechenbar]	84 [59; 95]
6 Monaten	89 [43;98]	73 [46; 88]
9 Monaten	-	66 [39; 83]
12 Monaten	-	33 [2; 74]

a: Patienten mit bestätigtem Ansprechen
b: Kaplan-Meier-Schätzer

Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.

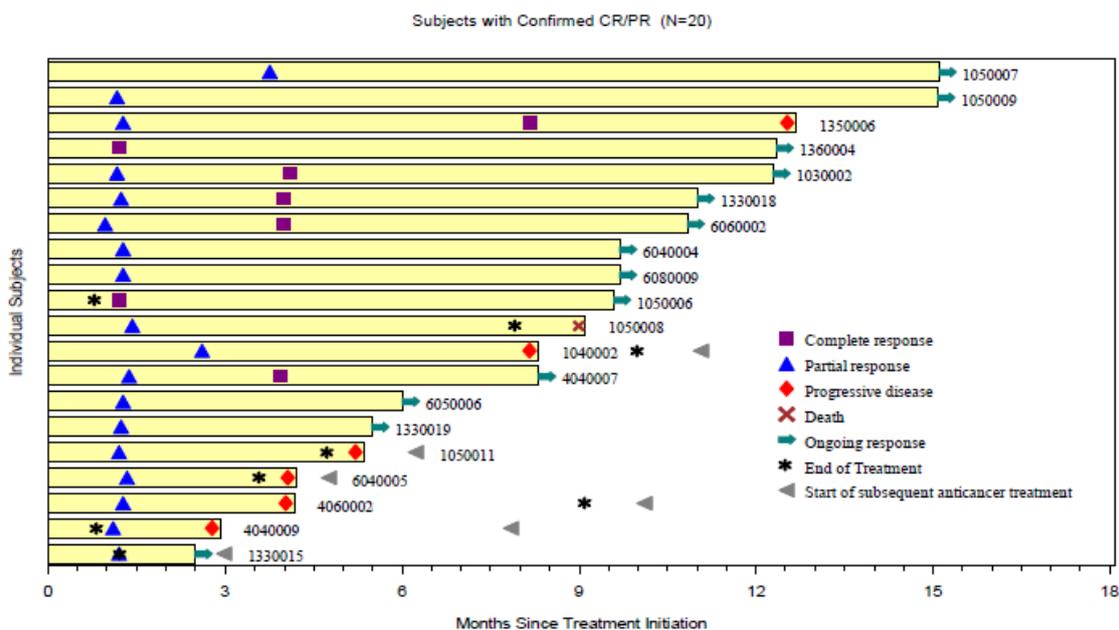


Abbildung B-3: Zeit bis zum Tumoransprechen (CR/PR) und Dauer des Tumoransprechens (CR/PR) gemäß IERC-Bewertung, FAS mit Follow-Up ≥ 6 Monate – Patienten ohne Vorbehandlung

Tabelle B-14: Ergebnisse für das Dauerhafte Ansprechen (≥ 6 Monate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab N=74	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
ITT-Analyseset	N=14	N=39
Dauerhafte Ansprechrate (%) [95%-KI] ^a (Response-Status nach 6 Monaten)	-	37,4 [21,8; 53,0]
a: Dieser Endpunkt wurde erst in der SAP Version 3.0 ergänzt und lag zum Datenschnitt vom 24. März 2017 noch nicht vor. Abkürzungen: ITT: Intention to Treat, SAP: Statistischer Analyseplan.		

12. EQ-5D VAS

Für den EQ-5D VAS ergab die ITT-Analyse eine Rate von 70,3% der Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde, bezugnehmend auf einem minimalem MID von 7 Scorepunkten. Legt man einen maximalen MID von 10 Scorepunkten zugrunde so lag die Rate bei 73.0% (Tabelle B-15).

Tabelle B-15: Ergebnisse für Verschlechterung des Gesundheitszustandes zur Ausgangslage gemessen anhand der MID des EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=74
ITT-Analyseset	
Responder EQ-5D VAS ≤ -10	
Ja	13 (17,6%)
Nein	54 (73,0%)
Missing	7 (9,5%)
Responder EQ-5D VAS <-7	
Ja	15 (20,3%)
Nein	52 (70,3%)
Missing	7 (9,5%)
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.	

13. FACT-M

Der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verschlechterung der Lebensqualität und der Symptomatik gemessen anhand der FACT-M und die entsprechenden Sensitivitätsanalysen sind in den folgenden Tabellen dargestellt (Tabelle B-16 bis Tabelle B-18).

Für den FACT-M und die entsprechenden Subskalen, ergab die ITT-Analyse einen Ratenbereich von 47,3% (FACT-M Physical Well Being) bis 66,2% (FACT-M Melanoma Surgical Scale) von Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde bezugnehmend auf einem minimalem MID. Legt man einen maximalen MID zugrunde, so lag der Bereich zwischen 64,9% (FACT-M Physical Well Being) und 78,4% (FACT-M Emotional Well Being).

In 67,6% der Patienten kam es zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer Verschlechterung der Schmerz-Symptomatik (FACT-M Variable „I have pain“). Auch das über den FACT-M abgefragte Symptom Fatigue blieb im Verlauf der Studie in 59,5% stabil; in diesen Patienten kam es zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer Verschlechterung der Fatigue (FACT-M Variable „I feel fatigued“).

Tabelle B-16: Ergebnisse für Verschlechterung der Lebensqualität zur Ausgangslage gemessen anhand der maximalen MID des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=74
ITT-Analyseset	
FACT-G total score ≤ -8	
Ja	12 (16.2%)
Nein	54 (73.0%)
Missing	8 (10.8%)
FACT-M Physical Well Being ≤ -3	
Ja	18 (24.3%)
Nein	48 (64.9%)
Missing	8 (10.8%)
FACT-M Social/Family Well Being ≤ -3	
Ja	17 (23.0%)
Nein	49 (66.2%)
Missing	8 (10.8%)
FACT-M Emotional Well Being ≤ -3	
Ja	8 (10.8%)
Nein	58 (78.4%)
Missing	8 (10.8%)
FACT-M Functional Well Being ≤ -4	
Ja	17 (23.0%)
Nein	49 (66.2%)
Missing	8 (10.8%)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=74
ITT-Analyseset	
FACT-M Melanoma Subscale ≤ -5	
Ja	15 (20.3%)
Nein	51 (68.9%)
Missing	8 (10.8%)
FACT-M Melanoma Surgical Scales ≤ -3	
Ja	12 (16.2%)
Nein	54 (73.0%)
Missing	8 (10.8%)
FACT-M total score ≤ -12	
Ja	12 (16.2%)
Nein	54 (73.0%)
Missing	8 (10.8%)
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.	

Tabelle B-17: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Verschlechterung der Lebensqualität zur Ausgangslage gemessen anhand der minimalen MID des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=74
ITT-Analyseset	
FACT-G total score ≤ -4	
Ja	23 (31,1%)
Nein	43 (58,1%)
Missing	8 (10,8%)
FACT-M Physical Well Being ≤ -1	
Ja	31 (41,9%)
Nein	35 (47,3%)
Missing	8 (10,8%)
FACT-M Social/Family Well Being ≤ -1	
Ja	26 (35,1%)
Nein	40 (54,1%)
Missing	8 (10,8%)
FACT-M Emotional Well Being ≤ -1	
Ja	20 (27,0%)
Nein	46 (62,2%)
Missing	8 (10,8%)
FACT-M Functional Well Being ≤ -2	
Ja	23 (31,1%)
Nein	43 (58,1%)
Missing	8 (10,8%)
FACT-M Melanoma Subscale ≤ -2	
Ja	30 (40,5%)
Nein	36 (48,6%)
Missing	8 (10,8%)
FACT-M Melanoma Surgical Scale ≤ -2	
Ja	17 (23,0%)
Nein	49 (66,2%)
Missing	8 (10,8%)

FACT-M total score ≤ -5	
Ja	25 (33,8%)
Nein	41 (55,4%)
Missing	8 (10,8%)
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.	

Tabelle B-18: Ergebnisse für Verschlechterungen der Symptome Fatigue und Schmerz gemessen anhand des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=74
ITT-Analyseset	
„I have pain“	
Ja	16 (21,6)
Nein	50 (67,6)
Missing	8 (10,8)
„I feel fatigued“	
Ja	22 (29,7)
Nein	44 (59,5)
Missing	8 (10,8)
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.	

14. Sicherheit

Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts vom 26. September 2017 trat bei 27 nicht vorbehandelten Patienten (36,5%) des Safety-Analysesets (N=74) mindestens ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis auf. Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 traten bei 28 (37,8%) Patienten auf. Der überwiegende Anteil an SUE und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 waren nicht therapieassoziiert. Bei 14 Patienten (18,9%) führten UE zu einem Therapieabbruch. Der Anteil der Patienten, bei denen immunvermittelte UE auftraten lag bei 17,6%; der Anteil der Patienten bei denen mindestens eine infusionsbedingte Reaktion dokumentiert wurde lag bei 27,0%. Der überwiegende Teil der immunvermittelten UE und infusionsbedingten Reaktionen war leicht oder moderat (Tabelle B-19).

Eine Übersicht der häufigsten unerwünschten Ereignisse (Inzidenz von $\geq 10\%$) klassifiziert nach MedDRA System-Organklassen und Preferred Term befinden sich in Tabelle B-20.

Tabelle B-19: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
Safety-Analyseset	N=39 n (%)	N=74 n (%)
Schwerwiegende UE	12 (30,8)	27 (36,5)
UE vom CTCAE-Grad ≥ 3	17 (43,6)	28 (37,8)
UE, das zum Therapieabbruch führte	8 (20,5)	14 (18,9)
UE mit Todesfolge	2 (5,1)	5 (6,8)
UE von besonderem Interesse:		
Immunvermitteltes UE ^a	6 (15,4)	13 (17,6)
Immunvermittelter Rash	5 (12,8)	8 (10,8)
Immunvermittelte Pneumonitis	0	0
Immunvermittelte Hepatitis	0	2 (2,7)
Immunvermittelte Kolitis	0	0
Immunvermittelte Endokrinopathien (Schilddrüsenstörungen)	1 (2,6)	2 (2,7)
Andere immunvermittelte Ereignisse (Autoimmunerkrankungen)	0	0
Andere immunvermittelte Myositis (Autoimmunerkrankungen)	k.A.	1 (1,4)
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	0	1 (1,4)
Schwere Immunvermittelte UE Grad ≥ 3	k.A.	3 (4,1)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
Safety-Analyseset	N=39 n (%)	N=74 n (%)
Infusionsbedingte Reaktion ^b	10 (25,6)	20 (27,0)
Schwere Infusionsreaktionen Grad ≥3	1 (2,6)	1 (1,4)
<p>a: Aktualisierte Definition: Basierend auf Fallbeschreibungen klassifiziert durch einen medizinischen Review.</p> <p>b: Aktualisierte Definition: Präspezifizierte MedDRA Preferred Terms (Version 19.1): Preferred Terms der Symptom-Kategorie mussten nach der Infusion am gleichen Tag auftreten und innerhalb von 2 Tagen nach Auftreten verschwunden sein; Preferred Terms der Reaktions-Kategorie mussten nach der Infusion am gleichen Tag oder einen Tag danach auftreten, unabhängig vom Zeitpunkt des Verschwindens.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k.A.: keine Angaben; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>		

Die häufigsten (≥ 10%) berichteten UE und UE mit CTCAE Grad ≥ 3 sind in Tabelle B-20 zusammengefasst.

Tabelle B-20: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen und Unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥3 gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz von ≥10% aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) Safety-Analyseset	Avelumab N=74 Datenschnitt 26. Sept. 2017	
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Alle Grade n (%)	Grad ≥3 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	40 (54,1)	4 (5,4)
Obstipation	13 (17,6)	0
Nausea	12 (16,2)	0
Diarrhoe	11 (14,9)	1 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	40 (54,1)	5 (6,8)
Fatigue	13 (17,6)	0
Asthenie	11 (14,9)	0
Schüttelfrost	8 (10,8)	0
Untersuchungen	31 (41,9)	8 (10,8)
Gewichtsverlust	12 (16,2)	0
Lipase erhöht	8 (10,8)	2 (2,7)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) Safety-Analyseset	Avelumab N=74 Datenschnitt 26. Sept. 2017	
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Alle Grade n (%)	Grad ≥3 n (%)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen Appetitverlust	27 (36,5) 8 (10,8)	4 (5,4) 2 (2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums Husten Dyspnoe	23 (31,1) 10 (13,5) 9 (12,2)	5 (6,8) 0 1 (1,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Rückenschmerzen	21 (28,4) 9 (12,2)	1 (1,4) 0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (27,0)	4 (5,4)
Erkrankungen der Haut und Unterhaut	20 (27,0)	0
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Infusionsbedingte Reaktionen	15 (20,3) 8 (10,8)	1 (1,4) 1 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (20,3)	5 (6,8)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems Anämie	13 (17,6) 9 (12,2)	3 (4,1) 3 (4,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (16,2)	4 (5,4)
Gefäßerkrankungen	11 (14,9)	7 (9,5)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (13,5)	0
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.		

Bei 14 Patienten (18,9%) ohne Vorbehandlung führten UE zu einem Therapieabbruch (Tabelle B-21). Bei drei der UE handelte es sich um infusionsbedingte Reaktionen, akute Nierenschädigung trat zweimal auf. Alle weiteren UE die zum Therapieabbruch führten waren Einzelereignisse (n≤1).

Tabelle B-21: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen die zum Therapieabbruch führten - Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) Safety-Analyseset	Avelumab n (%) N=74 Datenschnitt 26. Sept. 2017
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,7)
Krankheitsprogression	1 (1,4)
Gangstörung	1 (1,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1,4)
Cholangitis	1 (1,4)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (4,1)
Infusionsbedingte Reaktionen	3 (4,1)
Untersuchungen	3 (4,1)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,4)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (1,4)
Elektrokardiogramm anomal	1 (1,4)
Leberfunktionstest erhöht	1 (1,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1,4)
Myositis	1 (1,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (4,1)
Adenokarzinom der Lunge	1 (1,4)
Progression eines malignen Neoplasmas	1 (1,4)
Paraneoplastisches Syndrom	1 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,4)
Paraneoplastische Enzephalomyelitis	1 (1,4)
Polyneuropathie bei maligner Erkrankung	1 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (2,7)
Akute Nierenschädigung	2 (2,7)
Gesamt	14 (18,9)
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

15. Subgruppenergebnisse

Die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, geografischer Region, Krankheitslast zu Studienbeginn und dem Vorhandensein viszeraler Metastasen zu Studienbeginn zeigten weitgehend konsistente Ergebnisse für die betrachteten Endpunkte (Tabelle B-22 bis Tabelle B-27). Keiner der durchgeführten statistischen Tests ergab signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppenkategorien. Bei der Interpretation von Subgruppenergebnissen ist einerseits die begrenzte Zahl an Patienten bzw. Ereignissen andererseits die fehlende Differenzierbarkeit zwischen prognostischen und prädiktiven Faktoren aufgrund des einarmigen Studiendesigns zu berücksichtigen. Subgruppenergebnisse nach Biomarkern (PD-L1 Expressionsstatus und IHC-MCV Status) liegen für diesen Teil der Studie noch nicht vor.

Tabelle B-22: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; FAS – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017 (N=74)			
	N	Patienten mit Ereignis (Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a
Geschlecht				
Männlich	51	12 (23,5)	39 (76,5)	NE [9,1;NE]
Weiblich	23	4 (17,4)	19 (82,6)	NE [10,8;NE]
	<i>HR (Weiblich vs. Männlich): 0,86 [0,28; 2,66]</i>			
Alter				
<65 Jahre	13	4 (30,8)	9 (69,2)	NE [0,9;NE]
≥65 Jahre	61	12 (19,7)	49 (80,3)	NE [10,8;NE]
	<i>HR (≥65 vs.<65): 0,51 [0,16; 1,58]</i>			
Geografische Region				
Nordamerika	27	6 (22,2)	21 (77,8)	NE [10,8;NE]
West Europa	39	9 (23,1)	30 (76,9)	NE [6,1;NE]
Rest der Welt	8	1 (12,5)	7 (87,5)	NE [1,3;NE]
	<i>HR (Nordamerika vs. West Europa): 0,47[0,15; 1,42] HR (Rest der Welt vs. West Europa): 1,37 [0,16; 11,87]</i>			
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)				
≤Median	32	5 (15,6)	27 (84,4)	NE [10,6;NE]
>Median	32	11 (34,4)	21 (65,6)	NE [4,1;NE]
Nicht bekannt	10	0	10 (100)	NE [NE;NE]
	<i>HR (SLD > median vs. ≤ median): 2,44 [0,85; 7,05]</i>			

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017 (N=74)			
	N	Patienten mit Ereignis (Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn				
Ja	46	14 (30,4)	32 (69,6)	NE [9,1;NE]
Nein	20	2 (10,0)	18 (90,0)	NE [6,1;NE]
	<i>HR (ja vs.nein): 3,09 [0,70; 13,64]</i>			
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.				

Tabelle B-23: Subgruppenanalysen: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, RECIST Version 1.1, IERC-Auswertung; FAS – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 017 (N=74)			
	N	Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a
Geschlecht				
Männlich	51	24 (47,1)	27 (52,9)	4,2 (1,4; 12,7)
Weiblich	23	9 (39,1)	14 (60,9)	6,9 (1,4; -)
	<i>HR (Weiblich vs. Männlich): 0,82 [0,38; 1,77]</i>			
Alter				
<65 Jahre	13	6 (46,2)	7 (53,8)	2,7 [0,4;NE]
≥65 Jahre	61	27 (44,3)	34 (55,7)	5,4 [2,9;12,7]
	<i>HR (≥ 65 vs. < 65): 0,70 [0,29; 1,70]</i>			
Geografische Region				
Nordamerika	27	11 (40,7)	16 (59,3)	9,1 (4,2; -)
West Europa	39	20 (51,3)	19 (48,7)	4,2 (1,4; 4,2)
Rest der Welt	8	2 (25,0)	6 (75,0)	NE [1,1;NE]
	<i>HR (Nordamerika vs. West Europa): 0,49 [(0,23; 1,07] HR (Rest der Welt vs. West Europa): 0,71 [0,16; 3,09]</i>			
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)				
≤Median	32	11 (34,4)	21 (65,6)	6,9 [4,2; NE]
>Median	32	22 (68,8)	10 (31,3)	1,9 [1,2; 8,3]
Nicht bekannt	10	0	10 (100)	NE [NE;NE]
	<i>HR (SLD > median vs. ≤ median): 2,07 [1,00;4,29]</i>			
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn				
Ja	46	26 (56,5)	20 (43,5)	4,2 [1,4; 9,1]
Nein	20	7 (35,0)	13 (65,0)	5,4 [1,4;NE]
	<i>HR (ja vs.nein): 1,65 [0,72; 3,82]</i>			
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.				

Tabelle B-24: Subgruppenanalysen: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, RECIST Version 1.1, IERC-Auswertung, FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept 2017 (N=50 ^a)					
	N ^a	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	ORR n (%) [95%-KI] ^b
Geschlecht						18 (48,6) [31,9;65,6]
Männlich	37	6 (16,2)	12 (32,4)	4 (10,8)	13 (35,1)	7 (53,8)
Weiblich	13	2 (15,4)	5 (38,5)	2 (15,4)	2 (15,4)	[25,1;80,8]
	OR (Weiblich vs. Männlich): 1,23 [0,29; 5,37]; p=1,000 ^c					
Alter						4 (44,4) [13,7;78,8]
<65 Jahre	9	0	4 (44,4)	0	4 (44,4)	21 (51,2)
≥ 65 Jahre	41	8 (19,5)	13 (31,7)	6 (14,6)	11 (26,8)	[35,1;67,1]
	OR (≥ 65 vs. < 65): 1,31 (0,24; 7,59); p=1,000 ^c					
Geografische Region						12 (57,1) [34,0;78,2]
Nordamerika	21	5 (23,8)	7 (33,3)	4 (19,0)	4 (19,0)	12 (44,4) [25,5;64,7]
West Europa	27	3 (11,1)	9 (33,3)	2 (7,4)	10 (37,0)	1 (50,0)
Rest der Welt	2	0	1 (50,0)	0	1 (50,0)	[1,3;98,7]
	OR (Nordamerika vs. West Europa): 1,67 [0,46; 6,15]; p=0,5612 ^c OR (Rest der Welt vs. West Europa): 1,25 [0,01; 104,57]; p=1,000 ^c					
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)						12 (57,1) [34,0;78,2]
\leq Median	21	4 (19,0)	8 (38,1)	4 (19,0)	4 (19,0)	12 (44,4) [25,5;64,7]
>Median	27	3 (11,1)	9 (33,3)	2 (7,4)	11 (40,7)	1 (50,0)
Nicht bekannt	2	1 (50,0)	0	0	0	[1,3;98,7]
	OR (SLD > median vs. \leq median): 0,60 [0,16; 2,19]; p=0,5612 ^c					
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn						16 (45,7) [28,8;63,4]
Ja	35	5 (14,3)	11 (31,4)	4 (11,4)	12 (34,3)	9 (60,0) [32,3;
Nein	15	3 (20,0)	6 (40,0)	2 (13,3)	3 (20,0)	83,7]
	OR (ja vs. nein): 0,56 [0,13; 2,25]; p=0,5380 ^c					
a: Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Monaten; auf N fehlende Angaben in CR/PR/SD/PD waren nicht auswertbar						
b: Exaktes KI nach Clopper-Pearson						
c: Fishers exakter Test						
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Progression; PR: Teilweises Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung.						

Tabelle B-25: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, RECIST Version 1.1, IERC-Auswertung; FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017 (N=25 ^a)			
	N	Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^b
Geschlecht				
Männlich	18	5 (27,8)	13 (72,2)	11,3 [4,0;NE]
Weiblich	7	2 (28,6)	5 (71,4)	NE [2,8;NE]
Alter				
<65 Jahre	4	1 (25,0)	3 (75,0)	NE [2,8;NE]
≥ 65 Jahre	21	6 (28,6)	15 (71,4)	11,3 [5,6;11,3]
Geografische Region				
Nordamerika	12	4 (33,3)	8 (66,7)	11,3 [5,6;NE]
West Europa	12	3 (25,0)	8 (75,0)	NE [1,7;NE]
Rest der Welt	1	0	1 (100)	NE [NE;NE]
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)				
\leq Median	12	3 (25,0)	9 (75,0)	NE [2,8;NE]
$>$ Median	12	4 (33,3)	8 (66,7)	11,3 [2,8;NE]
Nicht bekannt	1	0	1 (100,0)	NE [NE;NE]
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn				
Ja	16	5 (31,3)	11 (68,8)	11,3 [5,6;NE]
Nein	9	2 (22,2)	7 (77,8)	NE [2,8;NE]

a: Für die Analyse der Dauer des Ansprechens werden jeweils nur die Patienten betrachtet, die laut IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein bestätigtes Ansprechen zeigten.
b: Kaplan-Meier-Schätzer
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.

Tabelle B-26: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegende unerwünschten Ereignissen, Unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017			
	N	Schwerwiegende UE n (%)	UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 n (%)	UE, die zum Therapieabbruch führen n (%)
Gesamtpopulation	74	27 (36,5)	28 (37,8)	14 (18,9)
Geschlecht				
Männlich	51	17 (33,3)	18 (35,3)	9 (17,6)
Weiblich	23	10 (43,5)	10 (43,5)	5 (21,7)
Alter				
<65 Jahre	13	5 (38,5)	4 (30,8)	3 (23,1)
≥ 65 Jahre	61	22 (36,1)	24 (39,3)	11 (18,0)
Geografische Region				
Nordamerika	27	8 (29,6)	11 (40,7)	7 (25,9)
Europa	39	17 (43,6)	15 (38,5)	7 (17,9)
Rest der Welt	8	2 (25,0)	2 (25,0)	0
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)				
\leq Median	32	9 (28,1)	12 (37,5)	6 (18,8)
>Median	32	17 (53,1)	16 (50,0)	8 (25,0)
Nicht bekannt	10	1 (10,0)	0	0
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn				
Ja	46	21 (45,7)	22 (47,8)	11 (23,9)
Nein	20	5 (25,0)	6 (30,0)	3 (15,0)
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle B-27: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Immunvermittelte UE und Infusionsbedingte Reaktionen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017		
	N	Immunvermittelte UE n (%)	Infusionsbedingte Reaktionen n (%)
Gesamtpopulation	74	13 (17,6)	20 (27,0)
Geschlecht			
Männlich	51	10 (19,6)	14 (27,5)
Weiblich	23	3 (13,0)	6 (26,1)
Alter			
<65 Jahre	13	2 (15,4)	2 (15,4)
≥65 Jahre	61	11 (18,0)	18 (29,5)
Geografische Region			
Nordamerika	27	8 (29,6)	6 (22,2)
Europa	39	4 (10,3)	11 (28,2)
Rest der Welt	8	1 (12,5)	3 (37,5)
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)			
≤Median	32	8 (25,0)	7 (21,9)
>Median	32	3 (9,4)	10 (31,3)
Nicht bekannt	10	2 (20,0)	3 (30,0)
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn			
Ja	46	9 (19,6)	14 (30,4)
Nein	20	3 (15,0)	4 (20,0)
Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse			

5.2 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	23. Januar 2018
Stellungnahme zu	Avelumab (Bavencio®)
Stellungnahme von	<i>Pfizer Pharma GmbH</i> <u>Hinweis:</u> Der Wirkstoff Avelumab wird in einer Zusammenarbeit der pharmazeutischen Unternehmen Merck und Pfizer entwickelt. Die Merck Serono GmbH gibt eine inhaltsgleiche Stellungnahme ab.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der folgenden Stellungnahme nimmt Pfizer Pharma GmbH zu folgenden Punkten des G-BA Berichts Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Das Merkelzellkarzinom ist eine äußerst seltene Erkrankung mit schlechter Prognose.2. Der hohe therapeutische Bedarf beim Merkelzellkarzinom konnte bisher nicht gedeckt werden, da keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung stand.3. Avelumab ist das erste zugelassene Arzneimittel für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms.4. Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist die größte interventionelle Studie beim Merkelzellkarzinom.5. Neuer Datenschnitt vom 26. September 2017 zeigt erneut die gute Wirksamkeit und lange Wirkungsdauer von Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom.6. Die Therapiesicherheit in der Studie JAVELIN Merkel 200 ist konsistent zum bekannten Sicherheitsprofil.7. Anmerkung zu einzelnen Punkten des G-BA	<p><u>Hinweis:</u> Aufgrund der inhaltsgleichen Stellungnahmen der pharmazeutischen Unternehmen Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH zum vorliegenden Verfahren, wird auf die Anmerkungen des G-BA zur Stellungnahme der Merck Serono GmbH verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Das Merkelzellkarzinom ist eine äußerst seltene Erkrankung mit schlechter Prognose</p> <p>Das metastasierte Merkelzellkarzinom gilt aufgrund der geringen Patientenzahl in der EU als eine äußerst seltene Erkrankung [1]. Die geschätzte Obergrenze der Anzahl der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet lag in Deutschland im Jahr 2017 bei 412 vorbehandelten und nicht-vorbehandelten GKV-Patienten. Das Merkelzellkarzinom wird als eine äußerst aggressive und lebensbedrohliche Tumorerkrankung mit sehr schlechter Prognose im metastasierten Stadium eingestuft und weist eine hohe Rate an Rezidiven auf [2, 3]. Die Letalität ist doppelt so hoch wie beim bösartigen Melanom [4]. In einer Registerstudie von Lemos et al., die mit 5.823 Merkelzellkarzinom-Patienten die größte Untersuchung in dieser Indikation darstellt, wurde prospektiv das Gesamtüberleben unabhängig von der Therapie erhoben. Das relative 1-Jahres-Überleben lag hierbei für Patienten mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung bei 44% und das relative 5-Jahres-Überleben für Patienten mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung bei 18% [5]. In Beobachtungsstudien betrug die Überlebensrate bei Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden, nach einem Jahr 0% [6].</p> <p>2. Der hohe therapeutische Bedarf beim Merkelzellkarzinom konnte bisher nicht gedeckt werden, da keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung stand.</p> <p>Die hohe Sterberate bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom im Stadium IV ist auf das Fehlen effektiver</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapien zurückzuführen. Bis zur Zulassung von Avelumab gab es weder in Europa noch in den USA für das metastasierte Merkelzellkarzinom zugelassene Arzneimittel oder einen allgemein gültigen Therapiestandard [3, 7, 8]. Die eingesetzten Chemotherapie-Schemata leiten sich hauptsächlich von der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms ab, sind jedoch nicht für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassen. Zudem konnte bislang kein Überlebensvorteil für die Chemotherapie bei Merkelzellkarzinom-Patienten mit Fernmetastasen belegt werden, [3]. Dies liegt vor allem daran, dass das Ansprechen auf eine Chemotherapie mit einer medianen Ansprechdauer von 2 bis 7 Monaten meist nur kurz ist [6, 9-13] und von Therapielinie zu Therapielinie sinkt [10]. Das Gesamtüberleben liegt ab Beginn einer Erstlinien-Chemotherapie im Median zwischen 9 und 10 Monaten [6, 10, 13]. In einer Studie von Iyer et al. lag das mediane Gesamtüberleben bei 5,7 Monaten für die Zweitlinientherapie, nach 2,4 Jahren waren in dieser Studie alle Patienten verstorben [10].</p> <p>Zur Beschreibung der aktuellen Versorgungssituation werden Daten aus der im Dossier dargestellten Beobachtungsstudie 100070-Obs001 (Obs001) in den USA (Part A) sowie in Deutschland, Österreich und der Schweiz (Part B) herangezogen. Im US-amerikanischen Teil der Obs001 wurden Daten für vorbehandelte und nicht-vorbehandelte Patienten erhoben. Im deutschsprachigen Teil der Obs001 wurden nur Daten für vorbehandelte Patienten erhoben.</p> <p>Im Avelumab Dossier wurden für das Anwendungsgebiet B, metastasierte Patienten mit Vorbehandlung, die Daten aus dem deutschsprachigen Teil der Obs001 Studie (Part B) dargestellt, da diese</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse auf Basis der hauptsächlich in Deutschland generierten Daten die bessere Grundlage für eine Einordnung innerhalb des deutschen Versorgungskontextes darstellen. Die Ansprechrate lag bei 10,3% und das mediane Gesamtüberleben lag bei 5,3 Monaten. Nach 12 Monaten war keiner der Patienten mehr am Leben [6]. Gemeinsam mit den Daten von Iyer et al [10] ist somit davon auszugehen, dass die Erkrankung rasch zum Tode führt. Für die Gegenüberstellung der Daten in Anwendungsgebiet A, metastasierte Patienten ohne Vorbehandlung, wurde auf die Daten der nicht-vorbehandelten Patienten aus dem US-amerikanischen Teil der Obs001 Studie (Part A) zurückgegriffen. Für die Erstlinientherapie wird dort ein medianes Gesamtüberleben von 10,5 Monaten und eine Ansprechdauer von 6,7 Monaten berichtet [6].</p> <p>3. Avelumab ist das erste zugelassene Arzneimittel für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms</p> <p>Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs sprechen sich die deutschen, europäischen und amerikanischen Leitlinien dafür aus, Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom primär im Rahmen klinischer Studien zu versorgen [3, 8, 14]. Um Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom schnell eine zugelassene, wirksame Therapie zu ermöglichen, gewährte die EMA Avelumab ein conditional approval - die FDA erteilte Avelumab die breakthrough designation und ließ einen priority review zu [12, 15]. Am 23. März 2017 erteilte die FDA Avelumab accelerated approval [15]. Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) bestätigte am 25. Juli 2017 den Orphan Drug-Status von Avelumab in der Indikation Merkelzellkarzinom [2]. Avelumab ist damit das erste und einzige zugelassene Arzneimittel zur</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom weltweit.</p> <p>Das einarmige Studiendesign für Teil A (vorbehandelte Patienten) der Studie JAVELIN Merkel 200 wurde von den Zulassungsbehörden als angemessen und akzeptabel bewertet [12]. Gemäß den europäischen, deutschen oder US-amerikanischen Leitlinien existiert kein Therapiestandard in der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms [3, 8, 14].</p> <p>Das einarmige Studiendesign für Teil B (nicht-vorbehandelte Patienten) der Studie JAVELIN Merkel 200 wurde mit den Zulassungsbehörden diskutiert. Auch bei nicht-vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom existiert gemäß deutscher, europäischer und US-amerikanischer Leitlinien kein Therapiestandard [3, 8, 14]. Seit der Veröffentlichung eines Editorials im September 2016, in dem die Ergebnisse zum primären Endpunkt der Studie JAVELIN Merkel 200 sowie Daten zur Anwendung von Pembrolizumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom publiziert wurden, ist eine gegen Chemotherapie randomisierte Studie nicht länger umsetzbar [11, 16, 17]. Aufgrunddessen wie auch aufgrund der extremen Seltenheit der Erkrankung stimmten sowohl EMA als auch FDA dem einarmigen Studiendesign zu [12]. Die EMA erkennt den Teil B der Studie JAVELIN Merkel 200 als konfirmatorisch für die Zulassung an [12].</p> <p>4. Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist die größte interventionelle Studie beim Merkelzellkarzinom.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit dem geplanten Einschluss von insgesamt 200 Patienten (88 vorbehandelte Patienten (Teil A) und 112 nicht vorbehandelte Patienten (Teil B)) handelt es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 um die bisher größte prospektive, interventionelle Studie in dieser Indikation [3, 8]. Die Ergebnisse der Studie JAVELIN Merkel 200 stellen damit die derzeit bestverfügbare Evidenz dar.</p> <p>In enger Absprache mit EMA und FDA wurden sowohl das Design der Zulassungsstudie als auch die Endpunkte festgelegt und folgen damit den Guidelines von EMA und FDA zur Entwicklung onkologischer Wirkstoffe [18, 19]. Dementsprechend hat das CHMP die Erhebung der Objektiven Ansprechrates nach RECIST-Kriterien basierend auf externen Review als primären Endpunkt empfohlen [12]. Gleiches gilt für die Empfehlungen der FDA [18]. Die EMA begründete ihren Zulassungsbeschluss auf den Ergebnissen zur Objektiven Ansprechrates und der langanhaltenden Dauer des Ansprechens und sieht diese als valide an [12]. Aus diesem Grund wurden im Dossier Ergebnisse zum Tumoransprechen verwendet, um das Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens einzuschätzen.</p> <p>Da das Fortschreiten der Krebserkrankung und die darauf folgende Therapieumstellung potenziell immer mit einer weiteren Belastung der individuellen Lebensumstände einhergehen, ist davon auszugehen, dass ein Ausbleiben des Ansprechens oder der Nachweis eines Progresses mit der daraus folgenden Konsequenz eines Wechsels auf eine Chemotherapie ebenfalls einen deutlichen Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten haben [20]. Auf Basis der Daten aus der Studie JAVELIN Merkel 200 konnte zudem</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Korrelation zwischen dem Fortschreiten der Erkrankung und der Lebensqualität gezeigt werden. Patienten ohne Progress zeigten einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil beim FACT-M gegenüber Patienten mit einer fortschreitenden Erkrankung [21].</p> <p>Als patientenrelevanten Zusatznutzen für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom weist ein Tumoransprechen auf einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben hin. Dieser Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und dem Ansprechen auf eine Therapie mit Avelumab ist Inhalt der Publikation von d'Angelo et al., in der die Daten aus der Studie JAVELIN Merkel 200 hinsichtlich dieser Korrelation analysiert wurden [22]. Es zeigte sich, dass Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom, die auf eine Therapie mit Avelumab teilweise oder komplett ansprechen, langfristig profitieren. Von den Patienten mit einem Tumoransprechen innerhalb von 7 Wochen waren 18 Monate nach Behandlungsbeginn noch 90% (95%-KI: [65,6; 97,4]) am Leben. Von den Patienten ohne Ansprechen innerhalb von 7 Wochen betrug die 18-Monats-Überlebensrate 26,2% (95%-KI: [15,7; 37,8]) [22].</p> <p>5. Der Datenschnitt vom 26. September 2017 zeigt erneut die gute Wirksamkeit und lange Wirkungsdauer von Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom.</p> <p>Im Rahmen des Renewal-Verfahrens der EMA werden die Daten des Datenschnitts vom 26. September 2017 bei der EMA eingereicht. Diese Daten werden mit dieser Stellungnahme vorgelegt, damit dem G-BA die gleichen Informationen wie der EMA vorliegen. Insgesamt erhöhen die</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>neuen Daten die Aussagekraft und Ergebnissicherheit.</p> <p><i>Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200 (mit mindestens einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom)</i></p> <p><u>Gesamtüberleben:</u> Mit dem neuen Datenschnitt vom 26. September 2017 liegt für alle Patienten aus Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200 der 24-Monats-Follow-up vor ([23] Anhang A: Ergebnisse Patienten mit Vorbehandlung). Die Patienten wurden inzwischen bis zu 38 Monaten nachbeobachtet; die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 29,2 Monate. Von den 88 eingeschlossen vorbehandelten Patienten stehen - wie auch in dem im Dossier präsentierten Datenschnitt - noch 29 Patienten unter Beobachtung, davon erhalten 9 Patienten weiterhin Avelumab.</p> <p>Die 24-Monate-Follow-up-Daten zeigen eine 2-Jahres-Überlebensrate von 36% (95%-KI: [26%; 46%]). Die Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben weist ein Plateau auf (siehe Abbildung 1).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

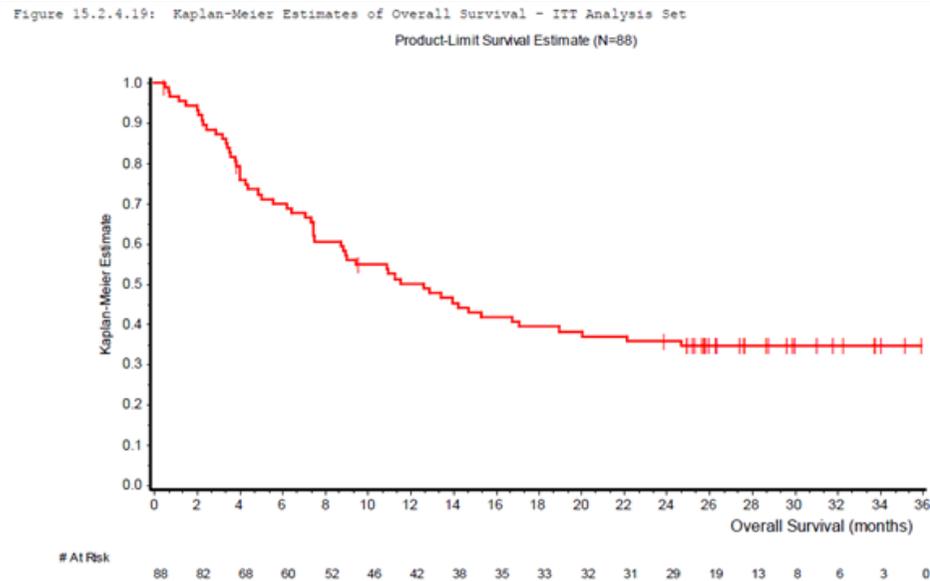


Abbildung 4: Kaplan Meier Schätzer für Gesamtüberleben – Vorbehandelte Patienten

Ansprechen: Der Anteil der Patienten, die mindestens ein teilweises Ansprechen erreichen konnten (ORR), lag unverändert bei 33%. Die mediane Dauer des Ansprechens bei Patienten mit bestätigtem Ansprechen (N=29) war auch zu diesem Follow-up noch nicht erreicht; die 18- und 24-Monats-Kaplan-Meier-Schätzung liegt jeweils bei 67%. Die 12-Monats-Kaplan-Meier-Schätzung liegt bei 71%.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war kaum verändert gegenüber der vorherigen Analyse. Die 12- und die 18-Monats-PFS-Raten lagen

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>konstant bei 29%. Die 24-Monats-PFS-Rate lag bei 26% (95%-KI: [16; 36]).</p> <p>Insgesamt zeigte sich die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Avelumab in der 2-Jahres-Überlebensrate von 36% (siehe Abbildung 1) hauptsächlich getragen durch das dauerhafte Ansprechen.</p> <p><u>Patientenberichtete Endpunkte:</u> Die ITT-Analysen zum Gesundheitszustand zeigen, dass sich die Lebensqualität der Patienten mit Vorbehandlung stabilisieren konnte. Die Mehrzahl der Patienten hatten im Verlauf der Behandlung mit Avelumab keine relevante Verschlechterung gegenüber der Ausgangslage.</p> <p>Für den EQ-5D VAS ergab die ITT-Analyse eine Rate von 44,3% der Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde, bezugnehmend auf einem minimalem MID von 7 Scorepunkten. Legt man einen maximalen MID von 10 Scorepunkten zugrunde so lag die Rate bei 46,6% (Tabelle A-13).</p> <p>Für den FACT-M und den entsprechenden Subskalen, ergab die ITT-Analyse einen Ratenbereich von 27,3% (FACT-M Physical Well Being) bis 40,9% (FACT-M Melanoma Surgical Scale) von Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde bezugnehmend auf einem minimalem MID (Tabelle A-15). Legt man einen maximalen MID zugrunde, so lag der Bereich zwischen 42,0% (FACT-M Physical Well Being) und 53,4 % (FACT-M Emotional Well Being) (Tabelle A-14).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei 48,9% der Patienten kam es zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer Verschlechterung der Schmerz-Symptomatik (FACT-M Variable „I have pain“). Auch das über den FACT-M abgefragte Symptom Fatigue blieb im Verlauf der Studie stabil, so kam es bei 44,3% der Patienten mit Vorbehandlung zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer relevanten Verschlechterung der Fatigue (FACT-M Variable „I feel fatigued“) (Tabelle A-16).</p> <p><u>Sicherheit:</u> Bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigten sich die Ergebnisse konsistent zu denen der vorherigen Analyse (18-Monats-Follow-up) und entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Avelumab.</p> <p><i>Teil B der Studie JAVELIN Merkel 200 (nicht-vorbehandelte Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom)</i></p> <p>Aus Teil B der Studie JAVELIN Merkel 200 liegen mit dem neuen Datenschnitt vom 26. September 2017 Daten von 74 Patienten ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting vor ([24] Anhang B: Ergebnisse Patienten ohne Vorbehandlung). Davon wurden 50 Patienten über 3 Monate und 39 Patienten über 6 Monate nachbeobachtet. Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts stehen 56 der 74 bereits eingeschlossenen Patienten unter Beobachtung, davon werden 43 noch mit Avelumab behandelt; 16 Patienten sind verstorben (13 aufgrund von fortschreitender Erkrankung). Die Rekrutierung (geplant 112 Patienten) und Nachbeobachtung dauern derzeit noch an. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zur Zeit des neuen</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Datenschnitts 6,7 Monate.</p> <p><u>Gesamtüberleben:</u> Die 6-Monats-Überlebensrate nach Kaplan-Meier lag bei 82%; die 12-Monats-Überlebensrate bei 58%. Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit war noch nicht erreicht.</p> <p><u>Ansprechen:</u> Auch die im Zulassungsverfahren als vielversprechend eingestuft Ergebnisse zum dauerhaften Ansprechen bestätigen sich. Zwar reduziert sich die objektive Ansprechrate (ORR) gegenüber der Auswertung des ersten Datenschnitts leicht (50% gegenüber 62,1% im vorherigen Datenschnitt), jedoch weisen die Zeit bis zum Ansprechen und die Dauer des Ansprechens in dieselbe Richtung wie die Daten aus Teil A für vorbehandelte Patienten: Die 6-Monats-Kaplan-Meier-Schätzung lag bei 73%, bei Patienten mit einem bestätigten Ansprechen und bei einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens 3 Monaten (N=25) betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 6 Wochen; die mediane Ansprechdauer lag bei 11,3 Monaten. Die Ergebnisse sind detailliert im (Anhang B: Ergebnisse Patienten ohne Vorbehandlung) zu finden.</p> <p><u>Patientenberichtete Endpunkte:</u> Die ITT-Analysen zum Gesundheitszustand zeigen, dass sich die Lebensqualität der Patienten ohne Vorbehandlung stabilisieren konnte. Die Mehrzahl der Patienten hatten im Verlauf der Behandlung mit Avelumab keine relevante Verschlechterung gegenüber der Ausgangslage.</p> <p>Für den EQ-5D VAS ergab die ITT-Analyse eine Rate von 70,3% der Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde, bezugnehmend auf einem minimalem MID von 7 Scorepunkten. Legt man einen maximalen</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MID von 10 Scorepunkten zugrunde so lag die Rate bei 73.0% (Tabelle B-15).</p> <p>Für den FACT-M und die entsprechenden Subskalen, ergab die ITT-Analyse einen Ratenbereich von 47,3% (FACT-M Physical Well Being) bis 66,2% (FACT-M Melanoma Surgical Scale) von Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde, beziehungsweise auf einem minimalen MID (Tabelle B-17). Legt man einen maximalen MID zugrunde, so lag der Bereich zwischen 64,9% (FACT-M Physical Well Being) und 78,4% (FACT-M Emotional Well Being) (Tabelle B-16).</p> <p>In 67,6% der Patienten ohne Vorbehandlung kam es zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer Verschlechterung der Schmerzsymptomatik (FACT-M Variable „I have pain“). Das über den FACT-M abgefragte Symptom Fatigue blieb im Verlauf der Studie stabil, so kam es in 59,5% der Patienten zu keiner Verschlechterung der Fatigue zu keinem Zeitpunkt der Studie (FACT-M Variable „I feel fatigued“) (Tabelle B-18).</p> <p><u>Sicherheit:</u> Bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigten sich die Ergebnisse konsistent zu denen der vorherigen Analyse und entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Avelumab.</p> <p>6. Die Therapiesicherheit in der Studie JAVELIN Merkel 200 ist konsistent zum bekannten Sicherheitsprofil.</p> <p>Die Betrachtung des neuen Datenschnitts bestätigt das akzeptable Sicherheitsprofil von Avelumab. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse (UE), die während der Behandlungsphase (definiert als</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beginn der Studienbehandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Start einer neuen Krebstherapie minus 1 Tag, je nachdem was zuerst eintrat) auftraten oder sich verschlechterten, analysiert und die Anzahl der betroffenen Patienten mit mindestens einem UE angegeben. Wie bereits im Datenschnitt vom 24. März 2017, handelt es sich auch im neuen Datenschnitt (26. September 2017) bei den am häufigsten berichteten UE um Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (vor allem Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (vor allem Fatigue).</p> <p>Unabhängig vom Vorbehandlungsstatus war der überwiegende Anteil an schwerwiegenden UE (SUE) und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 nicht therapieassoziiert.</p> <p>Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts vom 26. September 2017 trat bei 27 Patienten (36,5%) ohne Vorbehandlung und 45 Patienten (51,1%) mit Vorbehandlung des Safety-Analysesets (N=74 bzw. 88) mindestens ein SUE auf. UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 traten entsprechend bei 28 (37,8%) bzw. 63 Patienten (71,6%) auf. Bei 14 Patienten (18,9%) ohne bzw. 8 Patienten (9,1%) mit Vorbehandlung führten UE zu einem Therapieabbruch (Tabelle A-19 und Tabelle B-21). Der Anteil der Patienten, bei denen immunvermittelte UE auftraten, lag bei 17,6% der Patienten ohne bzw. 19,3% der Patienten mit Vorbehandlung; der Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine infusionsbedingte Reaktion dokumentiert wurde, lag entsprechend bei 27,0% bzw. 21,6%. Der Großteil der immunvermittelten Reaktionen unter Therapie mit Avelumab war von milder oder moderater Ausprägung.</p> <p>Wie bereits im vorangegangenen Datenschnitt waren die unter Therapie</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Avelumab in der Studie auftretenden infusionsbedingten Reaktionen, mit Ausnahme einer infusionsbedingten Reaktion, von milder oder moderater Ausprägung (CTCAE-Grad ≤ 2) (siehe Tabelle A-17 und Tabelle B-19).</p> <p>Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass bei der Erhebung der UE auch krankheitsbedingte UE berücksichtigt wurden. So traten zwar im September-Datenschnitt bei 37.8% der Patienten ohne Vorbehandlung (Patienten mit Vorbehandlung 71.6%) Nebenwirkungen Grad ≥ 3 auf, allerdings wurden diese nur bei 13.5% (Zweitlinie 11.4%) der Patienten mit der Avelumab Therapie in Verbindung gebracht. Die Daten aus der Basket-Studie (Phase-I-Studie EMR100070-001) an über 1.650 Patienten mit soliden Tumoren, die mit Avelumab behandelt wurden, zeigen vergleichbare Ergebnisse und bestätigen das akzeptable und gut handhabbare Sicherheitsprofil von Avelumab [12, 14, 21, 25].</p> <p>Das Nebenwirkungsprofil von Avelumab ist zudem vergleichbar mit dem anderer Checkpoint-Inhibitoren in anderen Tumorentitäten und für erfahrene Onkologen gut handhabbar [26]. Für Patienten ist hier vor allem von Bedeutung, dass sich die unter Therapie mit Avelumab dokumentierten Nebenwirkungen nicht im klinisch relevanten Maße negativ auf deren Lebensqualität auswirken.</p> <p>Die EMA bestätigt Avelumab ein akzeptables und handhabbares Sicherheitsprofil. Maßnahmen zur Risikominimierung des Auftretens immunvermittelter Reaktionen wurden in den Risk-Management-Plan aufgenommen [12]. Entsprechende Warnhinweise und</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorsichtsmaßnahmen sind in der Fachinformation enthalten. Zudem wurde, gemäß der Auflage des CHMP, eine nicht-interventionelle Studie initiiert, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Avelumab in Patienten mit Merkelzellkarzinom nach der Marktzulassung unter realen Bedingungen im klinischen Alltag beurteilen zu können [27].</p> <p>Insgesamt kann das Nebenwirkungsprofil, vor allem im Kontext der Schwere der Erkrankung und angesichts der im Rahmen der palliativen Therapie häufig eingesetzten Chemotherapeutika, als akzeptabel für die Patienten eingeschätzt werden.</p> <p>Gesamtfazit</p> <p>Vor dem Hintergrund des dringenden therapeutischen Bedarfs an effektiven und verträglichen Behandlungsoptionen für das metastasierte Merkelzellkarzinom, stellt eine Therapie mit Avelumab vor allem aufgrund des langen Therapieansprechens und der Korrelation des Ansprechens mit einem verlängerten Gesamtüberleben, verbunden mit der in der Regel therapeutisch handhabbaren Verträglichkeit der Therapie bei guter Behandelbarkeit der Nebenwirkungen, für den Patienten einen relevanten Nutzen dar.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 33, Zeilen 15-23, S. 34, Tabelle 14	<p align="center">2. Anmerkungen zu einzelnen Punkten des G-BA</p> <p><u>Anmerkung:</u> Im Hinblick auf die von dem pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Rücklaufquoten (Anzahl erwartet/erhalten) der VAS des EQ-5D merkt der G-BA an, dass keine Angaben darüber gemacht wurden, wie die Anzahl erwarteter Fragebögen definiert wurde. Weiter führt der G-BA aus, dass unter Berücksichtigung der Protokollangaben zur Erhebung der VAS des EQ-5D angenommen wird, dass sich die Anzahl erwarteter Fragebögen zu den einzelnen Zeitpunkten nur auf die unter Behandlung stehenden Patienten bezieht. Laut G-BA „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.“</p> <p><i>Zur letzten Visite vor Behandlungsende haben nur etwa die Hälfte der Patienten, die die Behandlung bereits beendeten, den</i></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Fragebogen im Studienteil A und B ausgefüllt.</i></p> <p><i>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 des EQ-5D-VAS in der G-BA-Nutzenbewertung nicht dargestellt.“</i></p> <p>Die FACT-M-Ergebnisse kritisiert der G-BA ebenfalls aus den eben genannten Gründen: „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.“</p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmers:</u> In der Niederschrift zum Beratungsgespräch 2015-B-112 verweist der G-BA darauf, dass der für die geplante Studie vorgesehene Fragebogen FACT-M im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht validiert sei [7]. Bezugnehmend auf diese Anregung seitens des G-BA wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine umfangreiche Validierung des FACT-M für die Anwendung beim metastasierten Merkelzellkarzinom initiiert.</p> <p>So wurde im Kontext der Studie JAVELIN Merkel 200 zum ersten Mal überhaupt eine systematische und prospektive Analyse der</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebensqualität bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom vorgenommen.</p> <p>Die psychometrischen Eigenschaften des FACT-M bei der Anwendung in der Population der Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom wurden systematisch erhoben. Neben der Konstruktvalidität ist hier insbesondere auch die ‚Sensitivity to Change‘ zu nennen, die bezüglich Lebensqualität zwischen Therapierespondern und Patienten mit Krankheitsprogress konsistent bessere Werte für Therapieresponder anzeigt und häufig in einem Bereich klinischer Relevanz vorliegt (siehe Abbildung 2).</p>	

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																																																																																																				
	<p>Table 2. Difference in the evolution of HRQoL scores over the course of the trial between disease progressed and nonprogressed patients.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">FACT-M subscales and summary scores</th> <th rowspan="3">n</th> <th colspan="4">LS means (overall response status by IERC per RECIST)</th> <th rowspan="3">Difference in estimate</th> <th rowspan="3">p-value</th> <th rowspan="3">Published MID¹s in melanoma population</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Nonprogressed (CR/PR/SD)</th> <th colspan="2">Progressed (PD)</th> </tr> <tr> <th>Estimate</th> <th>p-value</th> <th>Estimate</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">FACT-G subscales</td> </tr> <tr> <td>Physical well-being (PWB)</td> <td>172</td> <td>-0.39</td> <td>0.544</td> <td>-1.57</td> <td>0.023*</td> <td>1.18</td> <td>0.080</td> <td>2.00–3.00¹</td> </tr> <tr> <td>Social/family well-being (SWB)</td> <td>172</td> <td>-1.83</td> <td>0.005*</td> <td>-1.89</td> <td>0.009*</td> <td>0.06</td> <td>0.941</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>Emotional well-being (EWB)</td> <td>172</td> <td>1.70</td> <td>0.001*</td> <td>0.18</td> <td>0.743</td> <td>1.52</td> <td>0.008*</td> <td>2.00¹</td> </tr> <tr> <td>Functional well-being (FWB)</td> <td>172</td> <td>0.67</td> <td>0.279</td> <td>-1.12</td> <td>0.101</td> <td>1.79</td> <td>0.015*</td> <td>2.00–3.00¹</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Melanoma-specific subscales</td> </tr> <tr> <td>Melanoma subscale (MS)</td> <td>172</td> <td>1.49</td> <td>0.081</td> <td>-1.30</td> <td>0.162</td> <td>2.79</td> <td>0.005*</td> <td>2.00–4.00¹</td> </tr> <tr> <td>Melanoma surgery scale (MSS)</td> <td>172</td> <td>-0.05</td> <td>0.953</td> <td>-1.52</td> <td>0.070</td> <td>1.48</td> <td>0.089</td> <td>1.00–2.00¹</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Summary scales</td> </tr> <tr> <td>FACT-M TOI</td> <td>172</td> <td>1.66</td> <td>0.360</td> <td>-4.01</td> <td>0.039*</td> <td>5.68</td> <td>0.004*</td> <td>5.00–9.00¹</td> </tr> <tr> <td>FACT-G total score</td> <td>172</td> <td>-0.07</td> <td>0.970</td> <td>-4.44</td> <td>0.020*</td> <td>4.37</td> <td>0.022*</td> <td>3.00–7.00¹</td> </tr> <tr> <td>FACT-M total score</td> <td>174</td> <td>1.39</td> <td>0.558</td> <td>-5.64</td> <td>0.027*</td> <td>7.03</td> <td>0.006*</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td colspan="8">EQ-5D</td> </tr> <tr> <td>Visual analog Scale (VAS)</td> <td>174</td> <td>4.39</td> <td>0.024*</td> <td>-2.64</td> <td>0.325*</td> <td>7.04</td> <td>0.024*</td> <td>7.00¹</td> </tr> <tr> <td>Utility (US value set)</td> <td>172</td> <td>-0.01</td> <td>0.780</td> <td>-0.08</td> <td>0.002*</td> <td>0.07</td> <td>0.003*</td> <td>0.06¹</td> </tr> </tbody> </table> <p>Results from linear mixed models with the lowest Akaike's Information Criteria adjusting for time of questionnaire completion, baseline score and overall response status. Overall response status is based on IERC assessment according to RECIST 1.1 and include the following categories: complete responder or partial responder or stable disease and progressive disease.</p> <p>*Denotes p-values which were statistically significant (p < 0.05). p-values were calculated from Student's t-test.</p> <p>¹ Cella <i>et al.</i></p> <p>² Askew <i>et al.</i></p> <p>³ Pickard <i>et al.</i></p> <p>CR: Complete responder; EQ-5D: EuroQol – 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; IERC: Independent Endpoint Review Committee; LS: Least square; MID: Minimal important difference; PD: Progressive disease; PR: Partial responder; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: Stable disease; TOI: Trial outcome index.</p> <p>Abbildung 5: Differenz bezüglich Lebensqualitätsparameter zwischen Therapierespondern und Patienten mit Krankheitsprogress</p> <p>Sowohl die psychometrischen Eigenschaften [28] als auch die Daten zum Gewinn an Lebensqualität bei fehlender Progression des Tumors [21] liegen zwischenzeitlich in publizierter Form vor.</p>	FACT-M subscales and summary scores	n	LS means (overall response status by IERC per RECIST)				Difference in estimate	p-value	Published MID ¹ s in melanoma population	Nonprogressed (CR/PR/SD)		Progressed (PD)		Estimate	p-value	Estimate	p-value	FACT-G subscales								Physical well-being (PWB)	172	-0.39	0.544	-1.57	0.023*	1.18	0.080	2.00–3.00 ¹	Social/family well-being (SWB)	172	-1.83	0.005*	-1.89	0.009*	0.06	0.941	–	Emotional well-being (EWB)	172	1.70	0.001*	0.18	0.743	1.52	0.008*	2.00 ¹	Functional well-being (FWB)	172	0.67	0.279	-1.12	0.101	1.79	0.015*	2.00–3.00 ¹	Melanoma-specific subscales								Melanoma subscale (MS)	172	1.49	0.081	-1.30	0.162	2.79	0.005*	2.00–4.00 ¹	Melanoma surgery scale (MSS)	172	-0.05	0.953	-1.52	0.070	1.48	0.089	1.00–2.00 ¹	Summary scales								FACT-M TOI	172	1.66	0.360	-4.01	0.039*	5.68	0.004*	5.00–9.00 ¹	FACT-G total score	172	-0.07	0.970	-4.44	0.020*	4.37	0.022*	3.00–7.00 ¹	FACT-M total score	174	1.39	0.558	-5.64	0.027*	7.03	0.006*	–	EQ-5D								Visual analog Scale (VAS)	174	4.39	0.024*	-2.64	0.325*	7.04	0.024*	7.00 ¹	Utility (US value set)	172	-0.01	0.780	-0.08	0.002*	0.07	0.003*	0.06 ¹	
FACT-M subscales and summary scores	n			LS means (overall response status by IERC per RECIST)							Difference in estimate	p-value	Published MID ¹ s in melanoma population																																																																																																																																									
				Nonprogressed (CR/PR/SD)		Progressed (PD)																																																																																																																																																
		Estimate	p-value	Estimate	p-value																																																																																																																																																	
FACT-G subscales																																																																																																																																																						
Physical well-being (PWB)	172	-0.39	0.544	-1.57	0.023*	1.18	0.080	2.00–3.00 ¹																																																																																																																																														
Social/family well-being (SWB)	172	-1.83	0.005*	-1.89	0.009*	0.06	0.941	–																																																																																																																																														
Emotional well-being (EWB)	172	1.70	0.001*	0.18	0.743	1.52	0.008*	2.00 ¹																																																																																																																																														
Functional well-being (FWB)	172	0.67	0.279	-1.12	0.101	1.79	0.015*	2.00–3.00 ¹																																																																																																																																														
Melanoma-specific subscales																																																																																																																																																						
Melanoma subscale (MS)	172	1.49	0.081	-1.30	0.162	2.79	0.005*	2.00–4.00 ¹																																																																																																																																														
Melanoma surgery scale (MSS)	172	-0.05	0.953	-1.52	0.070	1.48	0.089	1.00–2.00 ¹																																																																																																																																														
Summary scales																																																																																																																																																						
FACT-M TOI	172	1.66	0.360	-4.01	0.039*	5.68	0.004*	5.00–9.00 ¹																																																																																																																																														
FACT-G total score	172	-0.07	0.970	-4.44	0.020*	4.37	0.022*	3.00–7.00 ¹																																																																																																																																														
FACT-M total score	174	1.39	0.558	-5.64	0.027*	7.03	0.006*	–																																																																																																																																														
EQ-5D																																																																																																																																																						
Visual analog Scale (VAS)	174	4.39	0.024*	-2.64	0.325*	7.04	0.024*	7.00 ¹																																																																																																																																														
Utility (US value set)	172	-0.01	0.780	-0.08	0.002*	0.07	0.003*	0.06 ¹																																																																																																																																														

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der wissenschaftliche Wert dieser Analyse ist vor diesem Hintergrund der erstmaligen datengestützten Bearbeitung des Themas Lebensqualität bei metastasierten Merkelzellkarzinom als sehr hoch einzuschätzen.</p> <p>Der G-BA kam in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass „der FACT-M-Fragebogen grundsätzlich zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit metastasierten Merkelzellkarzinom herangezogen werden“ kann und hat den Fragebogen als patientenrelevant anerkannt.</p> <p>Zu den vom G-BA angemerkten Rücklaufquoten ergibt sich im Einzelnen folgendes Bild:</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS zur Dokumentation des Gesundheitszustandes (im Hinblick auf die morbiditätsbezogene Symptomatik) sowie der FACT-M zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der in der Studie JAVELIN Merkel 200 behandelten Patienten herangezogen.</p> <p>In der Studie JAVELIN Merkel 200 war eine Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität jeweils zum Zeitpunkt des Screenings, in Woche 7 und danach alle 6 Wochen während der Behandlungsphase und zur Visite zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) vorgesehen. Eine Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität mittels des EQ-5D VAS und dem FACT-M über die letzte Visite nach Behandlungsende hinaus war</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht vorgesehen.</p> <p>Die Symptomatik und Lebensqualität wurde bei Patienten erhoben, die unter Avelumab-Behandlung standen und 28 Tage nach der letzten Behandlung. Die Frage nach dem Zusatznutzen von Avelumab bei der Symptomatik und Lebensqualität ist nur für die Zeit bis zum Abbruch der Avelumab-Behandlung adäquat.</p> <p>Die berechnete Rücklaufquote zu einem bestimmten Bewertungszeitpunkt ergab sich aus der Anzahl der Patienten die mindestens einen Fragebogen ausgefüllt haben und der Anzahl der Patienten von denen erwartet wurde, dass sie einen Fragebogen ausfüllen würden. Erwartet wurde das für solche Patienten, die die Behandlung noch nicht beendet hatten. Bei Patienten, die die Behandlung beendet hatten, wurde für solche Visiten ein Fragebogen erwartet, bei denen das Datum, zu dem die Visite hätte stattfinden sollen (gemäß Visiten-Schema) vor dem Datum des Behandlungsendes lag. Lag das Behandlungsende mehr als 28 Tage vor dem Zeitpunkt des Daten-cut-off, so wurde ebenfalls ein Fragebogen erwartet.</p> <p>Die so berechneten Rücklaufquoten liegen sowohl für die VAS des EQ-5D als auch für den FACT-M-Fragebogen zur Woche 13 bei 73,7% in Teil A und 90% in Teil B vor. Erst zum Behandlungsende (ab Woche 43) wurden geringere Rücklaufquoten beobachtet. Lebensqualitäts-Ergebnisse sind zur Einordnung der positiven Therapieeffekte beim dauerhaften Tumoransprechen und</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Überleben wichtig. In dieser Indikation wurden bisher noch gar keine Untersuchungen zur Lebensqualität durchgeführt. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers sind daher die Ergebnisse zur Lebensqualität unter Therapie mit Avelumab bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. In der vorliegenden Stellungnahme (Tabelle A-13 bis Tabelle A-16 und Tabelle B-15 bis Tabelle B-18) werden die Ergebnisse zu PROs für die ITT-Population dargestellt und jeweils der Anteil der Patienten mit stabilem Gesundheitszustand (ohne relevante Verschlechterung) im Vergleich zum Behandlungsbeginn berichtet. Insgesamt zeigte sich hier, dass sich die Lebensqualität der Patienten stabilisieren konnte.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der G-BA erkennt den hohen wissenschaftlichen Wert der ersten systematischen und prospektiven Lebensqualitätserhebung beim metastasiertem Merkelzellkarzinom und die durchgeführte Validierung des FACT-M Fragebogens für die Population der Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom an.</p> <p>Die Ergebnisse der ITT-Analysen zur Symptomatik und Lebensqualität anhand der VAS des EQ-5D und des FACT-M-Fragebogens werden bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Avelumab berücksichtigt.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 43, Zeilen 35-40	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der zusammenfassenden Einschätzung zur Wirksamkeit kritisiert der G-BA, dass in der Kategorie Morbidität keine validen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen. <i>„Die Endpunkte zum Tumoransprechen 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.“</i></p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmers:</u></p> <p>Das Profil von Avelumab zeichnet sich durch ein Ansprechen jedes zweiten unvorbehandelten Patienten bzw. jedes dritten vorbehandelten Patienten aus. Die Tumorantwort hält über einen längeren Zeitraum an und stabilisiert sich. Dieses Ansprechen zeigt sich auch in einem besseren Überleben dieser Patienten. Am deutlichsten wird dies im neuen Datenschnitt vom 26. September 2017 der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) in der 24-Monats-Überlebensrate von 36% (18-Monats-Überlebensrate 39%).</p> <p>Dieses spezifische Profil von Avelumab findet sich auch in den Morbiditätsendpunkten wieder. Bezogen auf die Gesamtpopulation</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200 (N=88), zeigten 30,6% ein Ansprechen, das mindestens 6 Monate anhielt, bei 23,9% der Patienten dauerte das Ansprechen mindestens 12 Monate an. Unter den Patienten mit Ansprechen (N=29) zeigen 67% die Response sogar auch noch nach 24 Monaten – ein Aspekt der zweifellos als relevant für Patienten einzuschätzen ist.</p> <p>Zudem ergibt sich durch die starke Assoziation ($p < 0.0001$) von objektiven Ansprechen und dem Gesamtüberleben [22] ein direkter Zusammenhang von Ansprechen und Überleben, was die Patientenrelevanz der Morbiditätsendpunkte in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) und den daraus ableitbaren quantifizierbaren Zusatznutzen weiter unterstreicht.</p> <p>Zuletzt konnte im Kontext der erstmaligen systematischen Lebensqualitätsanalyse beim metastasierten Merkelzellkarzinom ein klarer Lebensqualitätsvorteil bei Patienten mit Ansprechen vs. Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung gezeigt werden [28].</p> <p>Damit zeigt Avelumab in der Gesamtschau einen quantifizierbaren Zusatznutzen, welcher sich am deutlichsten in der 2-Jahres-Überlebensrate in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) zeigt, sich jedoch auch in den Morbiditätsendpunkten und der Lebensqualität ausdrückt.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Studienendpunkt Ansprechen wird vom G-BA als relevant für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom anerkannt. Insbesondere durch die Analyse der Dauer der Response bzw. der ‚Durable Response Rate‘ d.h. der über 6 Monate anhaltenden Response-Rate, verstärkt sich die für den Patienten wahrnehmbare Komponente dieses relevanten Endpunktes. Avelumab zeigt ein ausgewogenes Nutzenprofil in alle drei Dimensionen: Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, welches als Grundlage für die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens herangezogen wird.</p> <p>Der G-BA erkennt die Quantifizierbarkeit des Nutzens vor dem Hintergrund des sicher tödlichen Krankheitsverlaufes bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom an.</p>	
S. 29, Zeilen 3-5 und S.30, Tabelle 11	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>„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).“</i></p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmers:</u></p> <p>Die Baseline Charakteristika der Studie JAVELIN Merkel 200</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Teil A) sind im EPAR (S. 56 ff) ausführlich dargestellt [12]. Auszüge aus der entsprechenden Tabelle sind in Anhang 0 abgebildet.</p> <p>Bezüglich der Baseline Charakteristika von Teil B der Studie JAVELIN Merkel 200 ist einschränkend zu vermerken, dass diese Studie noch nicht vollständig rekrutiert ist. Basierend auf den bisher eingeschlossenen Patienten (Datenschnitt 26. September 2017) ergibt sich das in Anhang 0 dargestellte Bild. Die Bestimmung des MCV-Status und der PD-L1-Expression werden zur Primäranalyse, geplant 15 Monate nach Einschluss des letzten Patienten, erfolgen. Die Proben zur Analyse des MCV-Status und der PD-L1-Expression werden erst zu diesem Zeitpunkt ausgewertet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Umfangreiche Baseline Charakteristika zu Teil A der Studie liegen vor. Der Datensatz von Teil B der Studie ist im Hinblick auf die derzeit noch laufende Rekrutierung noch nicht vollständig, jedoch liegen auch zu dieser Studie umfangreiche Baseline Charakteristika vor.</p>	
S. 40,	<u>Anmerkung:</u>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeilen 7-9	<p>Der G-BA beschreibt das Design und die Methodik der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (3.2 Design und Methodik der Studie). Hierbei führt der G-BA unter anderem aus, dass über die Hälfte der Patienten zu Studienbeginn viszerale Metastasen aufwiesen, allerdings keine Informationen über die Gesamtanzahl der Metastasen vorliegen.</p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmers:</u></p> <p>Im EPAR wird auf die Summe des Durchmessers der Zielläsionen Bezug genommen. Der Fokus auf die Größe der Zielläsionen ist ein im Bereich der Dermatoonkologie anerkanntes und weitverbreitetes Vorgehen und damit auch im vorliegenden Kontext hinreichend valide [12]. Die RECIST-Kriterien beziehen sich ebenfalls auf den Durchmesser der Zielläsionen. Beispielsweise wird von einer Progression gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1 bei einer mindestens 20% igen Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, bezogen auf die kleinste beobachtete Summe, ausgegangen. Zusätzlich muss die Summe der Durchmesser um mindestens 5 mm zunehmen. Auch das Erscheinen neuer Läsionen wird als Progression gesehen [29].</p> <p>Weiterhin hat die kürzlich durchgeführte Analyse zur Korrelation von Ansprechen und Gesamtüberleben (siehe Abbildung 3: Analyse zur Korrelation von Ansprechen und Gesamtüberleben</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[22] beim metastasierten Merkelzellkarzinom gezeigt, dass neben der Ansprechrate das Vorliegen viszeraler Metastasen signifikant mit dem Überleben korreliert, was die Relevanz dieses Kriteriums weiter stärkt. Die Ausbildung von Fernmetastasen des ursprünglichen Tumors, die über den Befall von Lymphknoten oder anderer Hautstellen hinausgeht und sich auf (viszerale) Organe wie Lunge, Leber oder das Gehirn erstreckt, ist einer der Hauptfaktoren für den letztendlich tödlichen Ausgang bei Krebs und gilt somit als negativer prognostischer Faktor [30-32].</p> <p>Daher sind, nach Ansicht des pharmazeutischen Unternehmers, mit der Summe des Durchmessers der Zielläsionen und dem Vorliegen viszeraler Metastasen, die relevanten Charakteristika zur Beschreibung der Patientenpopulation in der Studie JAVELIN Merkel 200 dargestellt worden.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																											
	<p>Table 1. Regression output from Cox regression model with response as time-varying covariate</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th colspan="3">Hazard ratio</th> <th rowspan="2">p-value</th> </tr> <tr> <th>Estimate</th> <th>Lower limit 95% CI</th> <th>Upper limit 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Unadjusted model</td> </tr> <tr> <td>Response: yes vs no</td> <td>0.064</td> <td>0.022</td> <td>0.181</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Adjusted model</td> </tr> <tr> <td>Response: yes vs no</td> <td>0.052</td> <td>0.018</td> <td>0.152</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>Age (per year)</td> <td>1.011</td> <td>0.986</td> <td>1.036</td> <td>0.3941</td> </tr> <tr> <td>Visceral metastases at baseline: yes vs no</td> <td>1.995</td> <td>1.102</td> <td>3.613</td> <td>0.0226</td> </tr> <tr> <td>No. of prior therapies: >1 vs 1</td> <td>1.037</td> <td>0.596</td> <td>1.802</td> <td>0.8981</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>CI, confidence interval</small></p> <p>Abbildung 6: Analyse zur Korrelation von Ansprechen und Gesamtüberleben</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Summe des Durchmessers der Zielläsionen sowie das Vorliegen viszeraler Metastasen sind als wesentliche Charakteristika bei der Beschreibung der Patientenpopulation in der Studie JAVELIN Merkel 200 erhoben worden.</p>	Parameter	Hazard ratio			p-value	Estimate	Lower limit 95% CI	Upper limit 95% CI	Unadjusted model					Response: yes vs no	0.064	0.022	0.181	<0.0001	Adjusted model					Response: yes vs no	0.052	0.018	0.152	<0.0001	Age (per year)	1.011	0.986	1.036	0.3941	Visceral metastases at baseline: yes vs no	1.995	1.102	3.613	0.0226	No. of prior therapies: >1 vs 1	1.037	0.596	1.802	0.8981	
Parameter	Hazard ratio			p-value																																									
	Estimate	Lower limit 95% CI	Upper limit 95% CI																																										
Unadjusted model																																													
Response: yes vs no	0.064	0.022	0.181	<0.0001																																									
Adjusted model																																													
Response: yes vs no	0.052	0.018	0.152	<0.0001																																									
Age (per year)	1.011	0.986	1.036	0.3941																																									
Visceral metastases at baseline: yes vs no	1.995	1.102	3.613	0.0226																																									
No. of prior therapies: >1 vs 1	1.037	0.596	1.802	0.8981																																									

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 42, Zeilen 32-36	<p><u>Anmerkung:</u> <i>„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.“</i></p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmers:</u></p> <p>Das Einschlusskriterium einer Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen in der Studie JAVELIN Merkel 200 hat aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers keinen verzerrenden selektiven Einfluss auf die Patientenpopulation. Es ist bei onkologischen klinischen Studien (indikationsunabhängig) üblich als Ein-/Ausschlusskriterium eine Mindestlebenserwartung von 12 Wochen zu definieren. Zudem handelt es sich hierbei um ein Einschlusskriterium, das auf der subjektiven Einschätzung des Arztes beruht. Trotz der spezifischen Einschlusskriterien sind auch im Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200 innerhalb der ersten 12 Wochen 11 Patienten (13%) verstorben, was verdeutlicht, wie gering die Verzerrung durch dieses Einschlusskriterium ist.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Durch das Einschlusskriterium einer Mindestlebenserwartung von 12 Wochen ergibt sich keine Verzerrung des Gesamtergebnisses zum Gesamtüberleben.</p>	
S.39, Zeilen 5-8	<p><u>Anmerkung:</u> <i>„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.“</i></p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmers:</u> Der Anteil der immunsupprimierten Patienten beim Merkelzellkarzinom beträgt 8 bis 10% der gesamten Population [33, 34]. Bei Organ-transplantierten Patienten herrscht Einigkeit darüber, keine Behandlung mit Avelumab durchzuführen [35]. Bei allen anderen immunsupprimierten Patienten erfolgt eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung. Im Rahmen des französischen early access Programms wurden 10 immunsupprimierte Patienten mit Avelumab behandelt. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitsbedenken.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Um weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei immunsupprimierten Patienten zu generieren, ist in Deutschland die nicht-interventionelle Register-Studie MS100070_0031 geplant. Dies war eine Auflage des <i>conditional approval</i> der EMA [27]. Patienten mit Autoimmunerkrankungen, einer aktiven Infektion mit HIV, Hepatitis B oder C wurden in den Risk-Management-Plan (RMP) aufgenommen und in der Fachinformation wird auf deren Ausschluss in der Studie verwiesen .</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> keine</p>	
S. 40, Zeilen 20-21	<p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in Abschnitt 3.2 Design und Methodik der Studie an, dass keine Angaben darüber gemacht wurden welche Folgetherapien die Patienten nach der Avelumab Behandlung erhielten.</p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmers:</u> Die nach der Therapie mit Avelumab eingesetzten Folgetherapien im Rahmen der Studie JAVELIN Merkel 200 sind in Tabelle 1 dargestellt. Bei den am häufigsten eingesetzten Folgetherapien</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>handelte es sich um antineoplastische Therapien.</p> <p>Tabelle 2: Antitumorale Folgetherapie nach Level 2 ATC-Codes – Vorbehandelte Patienten</p> <table border="1" data-bbox="277 703 1169 1356"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 703 822 842">Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)</th> <th data-bbox="822 703 1169 842">Avelumab N=88 n (%)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="277 842 822 922">ITT-Analyseset</th> <th data-bbox="822 842 1169 922">Datenschnitt 26. Sept. 2017</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 922 822 1002">Patienten mit mindestens einer antitumoralen Folgetherapie</td> <td data-bbox="822 922 1169 1002">20 (22,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1002 822 1356">Antineoplastische Therapien</td> <td data-bbox="822 1002 1169 1356">19 (21,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1050 822 1098"> Pembrolizumab</td> <td data-bbox="822 1050 1169 1098">4 (4,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1098 822 1145"> Carboplatin mit Etoposid</td> <td data-bbox="822 1098 1169 1145">3 (3,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1145 822 1193"> Pazopanib</td> <td data-bbox="822 1145 1169 1193">3 (3,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1193 822 1241"> Cyclophosphamid mit Doxorubicin/Vincristin</td> <td data-bbox="822 1193 1169 1241">2 (2,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1241 822 1289"> Evorolimus</td> <td data-bbox="822 1241 1169 1289">2 (2,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1289 822 1356"> Nivolumab</td> <td data-bbox="822 1289 1169 1356">2 (2,3)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 n (%)	ITT-Analyseset	Datenschnitt 26. Sept. 2017	Patienten mit mindestens einer antitumoralen Folgetherapie	20 (22,7)	Antineoplastische Therapien	19 (21,6)	Pembrolizumab	4 (4,5)	Carboplatin mit Etoposid	3 (3,4)	Pazopanib	3 (3,4)	Cyclophosphamid mit Doxorubicin/Vincristin	2 (2,3)	Evorolimus	2 (2,3)	Nivolumab	2 (2,3)	
Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 n (%)																					
ITT-Analyseset	Datenschnitt 26. Sept. 2017																					
Patienten mit mindestens einer antitumoralen Folgetherapie	20 (22,7)																					
Antineoplastische Therapien	19 (21,6)																					
Pembrolizumab	4 (4,5)																					
Carboplatin mit Etoposid	3 (3,4)																					
Pazopanib	3 (3,4)																					
Cyclophosphamid mit Doxorubicin/Vincristin	2 (2,3)																					
Evorolimus	2 (2,3)																					
Nivolumab	2 (2,3)																					

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Paclitaxel	2 (2,3)	
	Pegyliertes liposomales Doxorubicinhydrochlorid	2 (2,3)	
	Topotecan	2 (2,3)	
	Amrubicin	1 (1,1)	
	Avelumab	1 (1,1)	
	Carboplatin	1 (1,1)	
	Carboplatin mit Paclitaxel	1 (1,1)	
	Cisplatin	1 (1,1)	
	Kombinationen von antineoplastischen Therapien	1 (1,1)	
	Cyclophosphamid	1 (1,1)	
	Sunitinib malat	1 (1,1)	
	Temozolomid	1 (1,1)	
	Chemotherapien	2 (2,3)	
	Paclitaxel	2 (2,3)	
	Immunsuppressiva	2 (2,3)	
	Evorolimus	2 (2,3)	
	Prüfpräparate	2 (2,3)	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="273 529 819 571">Avelumab</td> <td data-bbox="819 529 1171 571">1 (1,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 571 819 612">Cisplatin</td> <td data-bbox="819 571 1171 612">1 (1,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 612 819 692">Hypophysäre und hypothalamische Hormone und Analoga</td> <td data-bbox="819 612 1171 692">2 (2,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 692 819 730">Octreotid</td> <td data-bbox="819 692 1171 730">1 (1,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 730 819 772">Somatostatin acetat</td> <td data-bbox="819 730 1171 772">1 (1,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 772 819 813">Andere unkodierte Therapien</td> <td data-bbox="819 772 1171 813">1 (1,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 813 819 865">Unbekannt</td> <td data-bbox="819 813 1171 865">1 (1,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="273 865 1171 1024">Patienten mit mehr als einer Folgetherapie mit einem Wirkstoff innerhalb einer ATC-Wirkstoffklasse wurden einmalig in dieser ATC-Wirkstoffklasse gezählt. Preferred terms wurden der jeweiligen ATC-Gruppe zugeordnet.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="273 1024 1171 1224"> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine </td> </tr> </table>	Avelumab	1 (1,1)	Cisplatin	1 (1,1)	Hypophysäre und hypothalamische Hormone und Analoga	2 (2,3)	Octreotid	1 (1,1)	Somatostatin acetat	1 (1,1)	Andere unkodierte Therapien	1 (1,1)	Unbekannt	1 (1,1)	Patienten mit mehr als einer Folgetherapie mit einem Wirkstoff innerhalb einer ATC-Wirkstoffklasse wurden einmalig in dieser ATC-Wirkstoffklasse gezählt. Preferred terms wurden der jeweiligen ATC-Gruppe zugeordnet.		<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine		
Avelumab	1 (1,1)																			
Cisplatin	1 (1,1)																			
Hypophysäre und hypothalamische Hormone und Analoga	2 (2,3)																			
Octreotid	1 (1,1)																			
Somatostatin acetat	1 (1,1)																			
Andere unkodierte Therapien	1 (1,1)																			
Unbekannt	1 (1,1)																			
Patienten mit mehr als einer Folgetherapie mit einem Wirkstoff innerhalb einer ATC-Wirkstoffklasse wurden einmalig in dieser ATC-Wirkstoffklasse gezählt. Preferred terms wurden der jeweiligen ATC-Gruppe zugeordnet.																				
<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine																				

Literaturverzeichnis

1. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG Text von Bedeutung für den EWR. 2014.
2. European Medicines Agency. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Bavencio (avelumab) for the treatment of Merkel cell carcinoma (EMA/569222/2017). 2017.
3. Becker JC, Assaf C, Vordermark D, Reske SN, Hense J, Dettenborn T, et al. S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2012. 2012.
4. Schadendorf D, Lebbe C, Zur Hausen A, Avril MF, Hariharan S, Bharmal M, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. Eur J Cancer. 2017;71:53-69. Epub 2016/12/17.
5. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system for this cancer. J Am Acad Dermatol. 2010;63(5):751-61. Epub 2010/07/22.
6. Merck KGaA. Observational Study Report: Retrospective Observational Study to Evaluate Treatment Outcomes in Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma Following Chemotherapy (100070-Obs001). 2016.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-112 Avelumab zur Behandlung metastasierter Merkelzell-Karzinom. 2015.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma - Version 1.2017 - 3. Oktober 2016.
9. Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options J Skin Cancer. 2013;2013:327150. Epub 2013/03/12.
10. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabadkar ES, Anderson A, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer Med. 2016;5(9):2294-301. Epub 2016/07/20.
11. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2016;374(26):2542-52. Epub 2016/04/20.
12. European Medicines Agency. Assessment Report. Bavencio. Procedure No.: EMEA/H/C/004338/0000. 2017.
13. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer. 1999;85(12):2589-95. Epub 1999/06/22.

14. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvey J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2396-403. Epub 2015/08/11.
15. U.S. Food and Drug Administration. Avelumab (BAVENCIO). 2017. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm547965.htm>. [Zugriff am: 12.12.2017]
16. Hauschild A, Schadendorf D. Checkpoint inhibitors: a new standard of care for advanced Merkel cell carcinoma? *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1337-9. Epub 2016/09/07.
17. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1374-85. Epub 2016/09/07.
18. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Food and Drug Administration (FDA). 2007:1-19.
19. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Draft 2016 (EMA/CHMP/205/95 Rev.5).
20. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. *Recent Results in Cancer Research*. 2014;197:11-29. Epub 2013/12/07.
21. 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*. 2017. Epub 2017/12/09.
22. d'Angelo S, Hunger M, Schlichting M, Hennessy M, Bharmal M. Association between objective responses (OR) and overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC) treated with avelumab. 2017.
23. Merck KGaA. Zusatzauswertungen der Studie JAVELIN Merkel 200 Teil A (Datenschnitt 26. September 2017). 2017.
24. Merck KGaA. Zusatzauswertungen der Studie JAVELIN Merkel 200 Teil B (Datenschnitt 26. September 2017). 2017.
25. Merck Serono Europe Limited. Fachinformation Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Dezember 2017.
26. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95. Epub 2017/11/23.
27. Merck KGaA. Non-interventional cohort registry study to assess characteristics and management of patients with Merkel Cell Carcinoma in Germany. 2017.
28. Bharmal M, Fofana F, Dias Barbosa C, Mahnke L, Schlichting M. Psychometric Validation of the FACT-M Questionnaire in Patients with Merkel Cell Carcinoma. ISPOR 22nd Annual International Meeting; Boston 2017.

29. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47. Epub 2008/12/23.
30. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(2):325-34. Epub 2014/08/12.
31. Leonard RC, Rodger A, Dixon JM. ABC of breast diseases. Metastatic breast cancer. *BMJ*. 1994;309(6967):1501-4. Epub 1994/12/03.
32. Bichakjian CK, Nghiem P, Johnson TM, Wright CL, Sober AJ. Merkel Cell Carcinoma. *AJCC Cancer Staging Manual* 2017.
33. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Penas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):375-81. Epub 2008/02/19.
34. Paulson KG, Iyer JG, Byrd DR, Nghiem P. Pathologic nodal evaluation is increasingly commonly performed for patients with Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4):653-4. Epub 2013/09/17.
35. Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ, Beebe TM, Gross TG, Alloway RR, et al. Immunosuppression and Merkel cell cancer. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1780-1. Epub 2002/08/15.

Anhang: Ergebnisse des neuen Datenschnitts

Inhaltverzeichnis

	Seite
<u>Inhaltverzeichnis</u>	196
<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	197
<u>Allgemeine Anmerkungen</u>	84
<u>Anhang A: Ergebnisse Patienten mit Vorbehandlung</u>	88
<u>Tabellenverzeichnis</u>	88
<u>Abbildungsverzeichnis</u>	90
A.1. <u>Patientendisposition</u>	91
A.2. <u>Demographie und Baseline Charakteristika</u>	91
A.3. <u>Gesamtüberleben</u>	95
A.4. <u>Progressionsfreies Überleben</u>	Fehler! Textmarke nicht definiert.
A.5. <u>Tumoransprechen</u>	100
A.6. <u>EQ-5D VAS</u>	106
A.7. <u>FACT-M</u>	107
A.8. <u>Sicherheit</u>	110
A.9. <u>Subgruppenergebnisse</u>	114
<u>Anhang B: Ergebnisse Patienten ohne Vorbehandlung</u>	124
<u>Tabellenverzeichnis</u>	124
<u>Abbildungsverzeichnis</u>	126
B.1. <u>Patientendisposition</u>	127
B.2. <u>Demographie und Baseline Charakteristika</u>	127
B.3. <u>Gesamtüberleben</u>	131
B.4. <u>Progressionsfreies Überleben</u>	132
B.5. <u>Tumoransprechen</u>	133
B.6. <u>EQ-5D VAS</u>	140
B.7. <u>FACT-M</u>	141
B.8. <u>Sicherheit</u>	145
B.9. <u>Subgruppenergebnisse</u>	149

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body Mass Index
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
FDA	Food and Drug Administration (Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten)
IERC	Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung (Independent Endpoint Review Committee)
IHC	Immunhistochemie
KI	Konfidenzintervall
MCPyV	Merkelzell-Polyomavirus (Merkel Cell Polyomavirus)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mMCC	Metastasiertes Merkelzellkarzinom
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression (Progressive Disease)
PD-1	Programmierter Zelltod-Rezeptor 1 (Programmed Cell Death 1 Protein)
PD-L1	Programmierter Zelltod-Ligand 1 (Programmed Cell Death Ligand 1)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Teilweises Ansprechen (Partial Response)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)

Allgemeine Anmerkungen

Die Zulassungsstudie zu Avelumab, JAVELIN Merkel 200 war zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers noch nicht abgeschlossen. Auch zum jetzigen Zeitpunkt dauert die Nachbeobachtung der Patienten an. Für den später auf Anregung der FDA initiierten Teil B der Studie, der Avelumab bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Stadium untersucht, ist die Rekrutierung noch nicht vollständig abgeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt die Möglichkeit wahr, im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens neue Erkenntnisse vorzulegen und stellt hier nun Ergebnisse eines neuen Datenschnitts der Studie JAVELIN Merkel 200 dar, der am 26. September 2017 für das EMA Renewal initiiert wurde und somit einen Tag vor Einreichung des Dossiers beim G-BA erfolgte.

In Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200 wurden 88 vorbehandelte mMCC Patienten eingeschlossen. Die primäre Analyse basierte auf dem 6-Monats-Follow-up; der im Zulassungsverfahren nachgereichte 18-Monats-Follow-up (Datenschnitt vom 24. März 2017) wurde bereits im Nutzendossier präsentiert. Mit dem neuen Datenschnitt werden nun die 24-Monats-Follow-up-Daten dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt stehen noch 29 Patienten unter Beobachtung, davon erhalten 9 Patienten weiterhin die Avelumab Behandlung. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug zur Zeit des neuen Datenschnittes 29,2 Monate.

Teil B der Studie untersucht Avelumab bei Patienten mit mMCC ohne Vorbehandlung im metastasierten Stadium. Für das Nutzendossier wurden Auswertungen zum Datenschnitt vom 24. März 2017 präsentiert. Zum diesem Zeitpunkt waren 39 Patienten eingeschlossen und wurden behandelt. Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts waren von den geplanten 112 Patienten 74 Patienten eingeschlossen, wovon 50 eine Nachbeobachtungsdauer von ≥ 13 Wochen hatten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts stehen 56 Patienten unter Beobachtung, 43 von ihnen werden noch mit Avelumab behandelt. Die mediane Follow-up Zeit betrug zur Zeit des neuen Datenschnittes 6,7 Monate.

Für beide Studienteile ist eine Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens bis maximal 5 Jahre nach Beenden der Studienmedikation des letzten Patienten vorgesehen.

Die Ergebnisse der Auswertung für den neuen Datenschnitt werden jeweils zusammen mit denen des im Nutzendossier dargestellten Datenschnittes präsentiert.

Zweit- und Folgelinientherapie (Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200) - Zusammenfassung

- Der Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab an MCC Patienten mit einem Progress nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium
- Mit dem neuen Datenschnitt liegt für alle 88 Patienten der 24-Monats-Follow-up vor.
- Das mediane Überleben lag bei 12,6 Monaten; der Kaplan-Meier Schätzer für die 24-Monats-Überlebensrate lag bei 36%. Die Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben bildet beginnend ab Monat 25 ein Plateau.
- Die Kaplan-Meier-Schätzung für die PFS-Raten zu 12, 18 und 24 Monaten sind weiterhin bei 29%; die Kaplan-Meier Kurve bilden ein Plateau, was im Wesentlichen zurückzuführen ist auf die Patienten mit dauerhaftem Ansprechen.
- Ansprechraten, Dauer des Ansprechens und ‚Durable Response Rate‘ verändern sich nicht.

- Die mediane Dauer des Ansprechens ist noch nicht erreicht; die 18- und 24 Monate Kaplan-Meier-Schätzer liegen konsistent bei 67% d.h. es zeigt sich eine Plateaubildung.
- Bezogen auf die Gesamtpopulation erreichten 30,6% der Patienten (95%-KI: [21,0; 40,3]) ein dauerhaftes Ansprechen im Sinne eines Ansprechens, das für mindestens 6 Monate andauerte. 23,9% (95%-KI: [15,4; 34,1]) erreichten ein Ansprechen, das mindestens 12 Monate andauerte.
- Die ITT-Analysen zum Gesundheitszustand zeigen, dass sich die Lebensqualität der Patienten mit Vorbehandlung stabilisieren konnten. Die Mehrzahl der Patienten hatten im Verlauf der Behandlung mit Avelumab keine relevante Verschlechterung gegenüber der Ausgangslage.
- Für den EQ-5D VAS ergab die ITT-Analyse eine Rate von 44,3% der Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde, bezugnehmend auf einem minimalem MID von 7 Scorepunkten. Legt man einen maximalen MID von 10 Scorepunkten zugrunde so lag die Rate bei 46,6%.
- Für den FACT-M und den entsprechenden Subskalen, ergab die ITT-Analyse einen Ratenbereich von 27,3% (FACT-M Physical Well Being) bis 40,9% (FACT-M Melanoma Surgical Scale) von Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde bezugnehmend auf einem minimalem MID. Legt man einen maximalen MID zugrunde, so lag der Bereich zwischen 42,0% (FACT-M Physical Well Being) und 53,4% (FACT-M Emotional Well Being).
- In 48,9% der Patienten kam es zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer Verschlechterung der Schmerz-Symptomatik (FACT-M Variable „I have pain“). Auch das über den FACT-M abgefragte Symptom Fatigue blieb im Verlauf der Studie stabil, so kam es in 44,3% der Patienten mit Vorbehandlung zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer relevanten Verschlechterung der Fatigue (FACT-M Variable „I feel fatigued“).
- Bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigten sich die Ergebnisse konsistent zur vorherigen Analyse (18-Monats-Follow-up) und entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Avelumab.

- Subgruppenanalysen: Mit Ausnahme des Faktors Krankheitslast (Summe des längsten Durchmessers \leq bzw. $>$ Median) für den Endpunkt Gesamtüberleben, (16,8 vs. 6,2 Monate für Patienten mit geringerer gegenüber Patienten mit höherer Krankheitslast) und PD-L1 Expressionsstatus (cut-off 5%) für den Endpunkt Tumoransprechen (57,9% vs. 23,6% für PD-L1 Positive gegenüber PD-L1 Negativen) zeigten die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, geografischer Region, Anzahl systemischer Vorbehandlungen, Krankheitslast zu Studienbeginn, dem Vorhandensein viszeraler Metastasen zu Studienbeginn, PD-L1 Expressionsstatus (cut-off 5% und 1%) und IHC-MCV Status zu Studienbeginn weitgehend konsistente Ergebnisse für die betrachteten Endpunkte. Es ist zu beachten, dass die Ergebnisse einerseits aufgrund der begrenzten Zahl an Fällen bzw. Ereignissen andererseits wegen der fehlenden Differenzierbarkeit zwischen prognostischen und prädiktiven Faktoren und möglichen überlagerten Effekten von prognostisch relevanten Faktoren aufgrund des einarmigen Studiendesigns vorsichtig zu interpretieren sind. Hinsichtlich der Bedeutung des PD-L1 als Biomarker gibt das CHMP zu bedenken, dass angesichts der klinisch bedeutsamen Ansprechraten über alle Subgruppen hinweg der klinische Nutzen von PD-L1 als prädiktiver Marker nicht belegt ist.

Erstlinientherapie (Teil B der Studie JAVELIN Merkel 200) - Zusammenfassung

- Der Teil B der Studie JAVELIN Merkel 200 untersucht Avelumab bei MCC Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium.
- Von den geplanten 112 Patienten liegen mit dem neuen Datenschnitt Daten von 74 Patienten vor.
- Von den 74 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts - 56 Patienten unter Beobachtung, wovon 43 noch mit Avelumab behandelt wurden. Die mediane Follow-up Zeit betrug zur Zeit des neuen Datenschnittes 6,7 Monate. 50 Patienten haben eine Nachbeobachtungszeit von über 13 Wochen; 39 Patienten wurden über mindestens 6 Monate nachbeobachtet.
- Die mediane Überlebenszeit war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls für das mediane Überleben betrug 10,8 Monate. Die 6-Monats-Überlebensrate nach Kaplan-Meier lag bei 82%; die 12-Monatsrate bei 58%.
- Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts vom 26. September 2017 lag die mediane progressionsfreie Zeit nach Kaplan-Meier-Schätzung bei 4,2 Monaten (95%-KI: [2,9; 12,7]).
- Die frühen Anzeichen auf ein dauerhaftes Ansprechen aus dem vorherigen Datenschnitt bestätigten sich in der neuen Analyse. Die beobachteten Ansprechraten (nach 3 und 6 Monaten) sind niedriger als in der ersten Interimsanalyse, jedoch im Rahmen der Erwartungen. Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens folgen jedoch einem einheitlichen Muster und weisen in die selbe Richtung wie bei den vorbehandelten Patienten.
- Von den 39 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten befanden sich nach 6 Monaten 41% der Patienten im Ansprechen (41% 95%-KI: [25,6; 57,9]). Der Anteil der Patienten, die ein dauerhaftes Ansprechen erreichten konnten (Ansprechdauer \geq 6 Monate), lag bei 37,4% (95%-KI: [21,8; 53,0]).

- Die ITT-Analysen zum Gesundheitszustand zeigen, dass sich die Lebensqualität der Patienten stabilisieren konnten. Die Mehrzahl der Patienten hatten im Verlauf der Behandlung mit Avelumab keine relevante Verschlechterung gegenüber der Ausgangslage.
- Für den EQ-5D VAS ergab die ITT-Analyse eine Rate von 70,3% der Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde, bezugnehmend auf einem minimalem MID von 7 Scorepunkten. Legt man einen maximalen MID von 10 Scorepunkten zugrunde so lag die Rate bei 73,0%.
- Für den FACT-M und die entsprechenden Subskalen, ergab die ITT-Analyse einen Ratenbereich von 47,3% (FACT-M Physical Well Being) bis 66,2% (FACT-M Melanoma Surgical Scale) von Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde bezugnehmend auf einem minimalem MID. Legt man einen maximalen MID zugrunde, so lag der Bereich zwischen 64,9% (FACT-M Physical Well Being) und 78,4% (FACT-M Emotional Well Being).
- In 67,6% der Patienten ohne Vorbehandlung kam es zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer Verschlechterung der Schmerz-Symptomatik (FACT-M Variable „I have pain“). Auch das über den FACT-M abgefragte Symptom Fatigue blieb im Verlauf der Studie stabil, so kam es in 59,5% der Patienten zu keiner Verschlechterung der Fatigue zu keinem Zeitpunkt der Studie (FACT-M Variable „I feel fatigued“).
- Bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigten sich die Ergebnisse konsistent zur vorherigen Interimsanalyse und entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Avelumab.
- Subgruppenergebnisse: Die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, geografischer Region, Krankheitslast zu Studienbeginn und dem Vorhandensein viszeraler Metastasen zu Studienbeginn zeigten weitgehend konsistente Ergebnisse für die betrachteten Endpunkte. Es gab keine Hinweise auf statistisch signifikante Unterschiede in den Subgruppenkategorien zum 5% Niveau. Bei der Interpretation von Subgruppenergebnissen ist einerseits die begrenzte Zahl an Patienten bzw. Ereignissen andererseits die fehlende Differenzierbarkeit zwischen prognostischen und prädiktiven Faktoren und möglichen überlagerten Effekten von prognostisch relevanten Faktoren aufgrund des einarmigen Studiendesigns zu berücksichtigen. Subgruppenergebnisse nach Biomarkern (PD-L1 Expressionsstatus und IHC-MCV Status) liegen für diesen Teil der Studie noch nicht vor. Die Auswertung der Biomarker ist für die erste Primäranalyse 15 Monate nach Einschluss des letzten Patienten geplant.

Anhang A: Ergebnisse Patienten mit Vorbehandlung

Tabellenverzeichnis

Tabelle A-1: Behandlungsstatus – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten.....	91
Tabelle A-2: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten.....	91
Tabelle A-3: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten	96
Tabelle A-4: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten	97
Tabelle A-5: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Progressionsfreies Überleben gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten	99
Tabelle A-6: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten	100
Tabelle A-7: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Tumoransprechen gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten.....	101
Tabelle A-8: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten.....	102
Tabelle A-9: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Dauer des Ansprechens gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten.....	103
Tabelle A-10: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (in Wochen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten	103
Tabelle A-11: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zum Ansprechen (in Wochen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten	104
Tabelle A-12: Ergebnisse für das Dauerhafte Ansprechen (≥ 6 Monate bzw. ≥ 12 Monate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten.....	105
Tabelle A-13: Ergebnisse für Verschlechterungen des Gesundheitszustandes zur Ausgangslage gemessen anhand der MID des EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten	106
Tabelle A-14: Ergebnisse für Verschlechterungen der Lebensqualität zur Ausgangslage gemessen anhand der der maximalen MID des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten	107
Tabelle A-15: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Verschlechterungen der Lebensqualität zur Ausgangslage gemessen anhand der minimalen MID des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten.....	109
Tabelle A-16: Ergebnisse für Verschlechterungen der Symptome Fatigue und Schmerz gemessen anhand des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten.....	110
Tabelle A-17: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten	110
Tabelle A-18: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen und Unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred	

Term mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Vorbehandelte Patienten	111
Tabelle A-19: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen die zum Therapieabbruch führten - Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Vorbehandelte Patienten	113
Tabelle A-20: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; FAS – Vorbehandelte Patienten ..	114
Tabelle A-21: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; FAS – Vorbehandelte Patienten	116
Tabelle A-22: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; RECIST Version 1.1, IERC-Auswertung, FAS – Vorbehandelte Patienten.....	118
Tabelle A-23: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; FAS – Vorbehandelte Patienten	120
Tabelle A-24: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegende unerwünschten Ereignissen, Unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Vorbehandelte Patienten	121
Tabelle A-25: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Immunvermittelte UE und Infusionsbedingte Reaktionen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Vorbehandelte Patienten	123

Abbildungsverzeichnis

Abbildung A 1: Kaplan-Meier-Schätzer für Gesamtüberleben – Vorbehandelte Patienten (Datenschnitt 26. September 2017)	96
Abbildung A-2: Kaplan Meier Schätzer für progressionsfreies Überleben nach IERC Bewertung – Vorbehandelte Patienten	98
Abbildung A-3: Zeit bis zum Tumoransprechen (CR/PR) und Dauer des Tumoransprechens (CR/PR) gemäß IERC-Bewertung, ITT-Analyseset – Vorbehandelte Patienten	104

A.1 Patientendisposition

Zu Zeitpunkt des 24-Monats-Follow-ups des Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200 stehen von den 88 eingeschlossenen, mit Avelumab behandelten Patienten noch 29 unter Beobachtung, davon erhalten 9 Patienten weiterhin die Avelumab Behandlung (Tabelle A-1).

Tabelle A-26: Behandlungsstatus – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
Anzahl Patienten mit einer Dosis Studienmedikation, n (%)	88 (100,0)	88 (100,0)
Behandlung laufend	15 (17,0)	9 (10,2)
Behandlung beendet	73 (83,0)	79 (89,8)
Behandlung beendet aber noch unter Beobachtung	14 (15,9)	20 (22,7)

A.2 Demographie und Baseline Charakteristika

Demographie, krankheitsbezogenen Daten und Vortherapien der in Teil A eingeschlossen Patienten wurden bereits im Dossier beschrieben und sind in Tabelle A-2 nochmals aufgeführt. Lediglich die Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer sind aktualisiert.

Tabelle A-27: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. Sept. 2017
Geschlecht, n (%)		keine neuen Daten zu Baseline Charakteristika
Frauen	23 (26,1)	
Männer	65 (73,9)	
Alter (in Jahren)		
N (%)	88 (100)	
Mittelwert ± STD	69,7 ± 10,71	
Median	72,5	
Minimum; Maximum	33; 88	

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. Sept. 2017
Alterskategorien, n (%) <65 Jahre ≥65 Jahre <72,5 Jahre ^a ≥72,5 Jahre ^a	22 (25,0) 66 (75,0) 44 (50,0) 44 (50,0)	
Gewicht (kg) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	88 (100) 83,09 ± 19,151 82,85 47,0; 153,1	
BMI (kg/m²) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	87 (98,9) 28,16 ± 6,025 27,50 19,0; 56,2	
Ethnische Zugehörigkeit, n (%) Weiß Schwarz oder afroamerikanisch Asiatisch Nicht erhoben am Zentrum Unbekannt	81 (92,0) 0 3 (3,4) 3 (3,4) 1 (1,1)	
Geografische Region, n (%) Nordamerika Lateinamerika Westeuropa Osteuropa Australien Asien Fehlend	51 (58,0) 0 29 (33,0) 0 5 (5,7) 3 (3,4) 0	keine neuen Daten zu Baseline Charakteristika
Gepoolte geografische Region Nordamerika Europa Rest der Welt	51 (58,0) 29 (33,0) 8 (9,1)	
ECOG-PS, n (%) 0 1	49 (55,7) 39 (44,3)	

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. Sept. 2017
Lage Primärtumor, n (%) Haut Lymphknoten Andere Fehlend	67 (76,1) 12 (13,6) 2 (2,3) 7 (8,0)	
Metastasierungsstatus zu Studienbeginn, n (%) M0 M1	0 88 (100)	
Summe der Durchmesser der Zielläsionen (in mm) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	77 (87,5) 101,0 ± 76,01 79,0 16; 404	
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers), n (%) ≤Median >Median Fehlend	39 (44,3) 38 (43,2) 11 (12,5)	
Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (in Monaten) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	88 (100) 16,4 ± 21,14 10,2 1,5; 156,7	
Zeit seit letzter Progression vor Studieneinschluss (in Monaten) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	84 (95,5) 1,6 ± 1,47 1,3 0,1; 11,5	
Status Lymphozytenzahl bei Studieneintritt, n (%) Normal Erniedrigt Erhöht	35 (39,8) 53 (60,2) 0	

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. Sept. 2017
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn		
Ja	47 (53,4)	
Nein	41 (46,6)	
PD-L1-Expression $\geq 1\%$, n (%)		
Positiv	58 (65,9)	
Negativ	16 (18,2)	
Nicht auswertbar	14 (15,9)	
PD-L1-Expression $\geq 5\%$, n (%)		
Positiv	19 (21,6)	
Negativ	55 (62,5)	
Nicht auswertbar	14 (15,9)	
MCPyV, n (%)		
Positiv	46 (52,3)	
Negativ	31 (35,2)	
Nicht auswertbar	11 (12,5)	
Kombinierter PD-L1- ($\geq 1\%$)/MCPyV-Status, n (%)		
PD-L1 positiv/MCPyV positiv	36 (40,9)	
PD-L1 positiv/MCPyV negativ	19 (21,6)	
PD-L1 negativ/MCPyV positiv	9 (10,2)	
PD-L1 negativ/MCPyV negativ	7 (8,0)	
Nicht auswertbar	17 (19,3)	
Art der Vorbehandlung insgesamt, n (%)		keine neuen Daten zu Baseline Charakteristika
Chemotherapie für metastasierte Erkrankung, darunter die häufigsten ($\geq 10\%$):	88 (100)	
Etoposid	61 (69,3)	
Carboplatin	45 (51,1)	
Cisplatin	25 (28,4)	
Doxorubicin	9 (10,2)	
Anzahl Vorbehandlungen für metastasiertes Stadium (Linien), n (%)		
1	57 (64,8)	
2	27 (30,7)	
3	3 (3,4)	
≥ 4	1 (1,1)	

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. Sept. 2017
Behandlungsdauer (in Monaten)^{b,c}		
N (%)	88 (100)	88 (100)
Mittelwert ± STD	8,04 ± 8,47	8,8±9,96
Median	3,9	3,9
Minimum; Maximum	0,5; 30,3	0,5; 36,3
Beobachtungsdauer (in Monaten)^c		
N (%)	88 (100)	88 (100)
Mittelwert ± STD	23,7 ± 3,14	29,8 ±3,14
Median	23,0	29,2
Minimum; Maximum	18,7; 32,0	24,8; 38,1
<p>a: 72,5 Jahre entsprechen dem Median der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A). b: Originalangabe in Wochen, Umrechnung: Monate=Wochen/4,35. c: Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24. März 2017 bzw. 26. September 2017. Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; STD: Standardabweichung.</p>		

A.3 Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts vom 26. September 2017 waren 56 (63,6%) der 88 Patienten des Full-Analysis-Set (FAS) verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug 12,6 Monate [7,5; 17,1]. Die 12-Monats-Überlebensrate nach Kaplan-Meier lag bei 50%; die 18-Monatsrate bei 39% und die 24-Monats-Überlebensrate bei 36% (Tabelle A-3).

Tabelle A-28: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
ITT-Analyseset		
Patienten mit Ereignis (Tod), n (%)	54 (61,4)	56 (63,6)
Zensierte Patienten, n (%)	34 (38,6)	32 (36,4)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a	12,6 [7,5;19,0]	12,6 [7,5; 17,1]
Überlebensraten [95%-KI] ^a in % nach		
3 Monaten	87 [78;93]	87 [78;93]
6 Monaten	70 [59;78]	70 [59;78]
12 Monaten	51 [40;61]	50 [39;60]
15 Monaten	44 [33;54]	43 [32;53]
18 Monaten	40 [29;50]	39 [29;49]
24 Monaten	-	36 [26;46]

a: Kaplan-Meier-Schätzer
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht.

Figure 15.2.4.19: Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival - ITT Analysis Set
Product-Limit Survival Estimate (N=88)

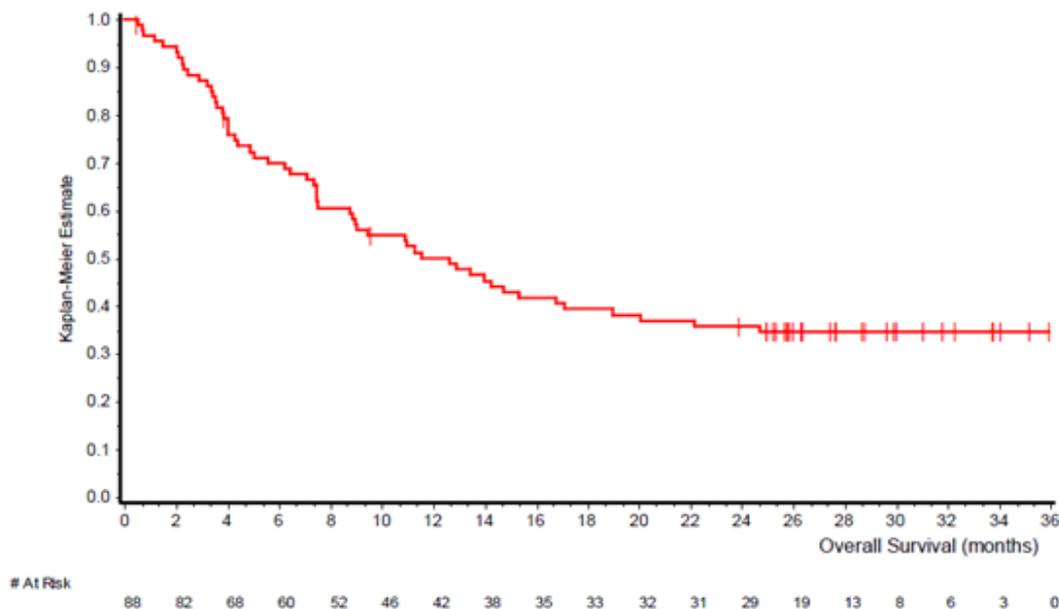


Abbildung A 4: Kaplan-Meier-Schätzer für Gesamtüberleben – Vorbehandelte Patienten (Datenschnitt 26. September 2017)

A.4 Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts vom 26. September 2017 lag die mediane progressionsfreie Zeit nach Kaplan-Meier-Schätzung bei 2,7 Monaten (95%-KI: [1,4; 6,9]). Die progressionsfreien Überlebensraten nach Kaplan-Meier-Schätzung waren seit dem 12-Monatszeitpunkt weitgehend konstant (Tabelle A-4; 12-Monate-Rate: 29% [19; 39], 18-Monatsrate: 29% [19; 39], 24-Monatsrate: 26% [16; 36]); die Kaplan-Meier Kurve bilden ein Plateau, was die Nachhaltigkeit des progressionsfreien Überlebens abbildet; hauptsächlich getragen durch das dauerhafte Ansprechen (Abbildung A-2).

Tabelle A-29: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
IERC-Bewertung – ITT-Analyseset		
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	56 (63,6)	58 (65,9)
Zensierte Patienten, n (%)	32 (36,4)	30 (34,1)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a	2,7 [1,4;6,9]	2,7 [1,4; 6,9]
Progressionsfreie Überlebensraten [95%-KI] ^a in % nach		
3 Monaten	42 [31;53]	42 [31;53]
6 Monaten	40 [29;50]	40 [29;50]
12 Monaten	29 [19;39]	29 [19;39]
15 Monaten	29 [19;39]	29 [19;39]
18 Monaten	29 [19;39]	29 [19;39]
24 Monaten	-	26 [16;36]
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall.		

Figure 15.2.3.22: Kaplan-Meier Estimates of Progression Free Survival According to IERC Assessment - ITT Analysis Set
Product-Limit Survival Estimate (N=88)

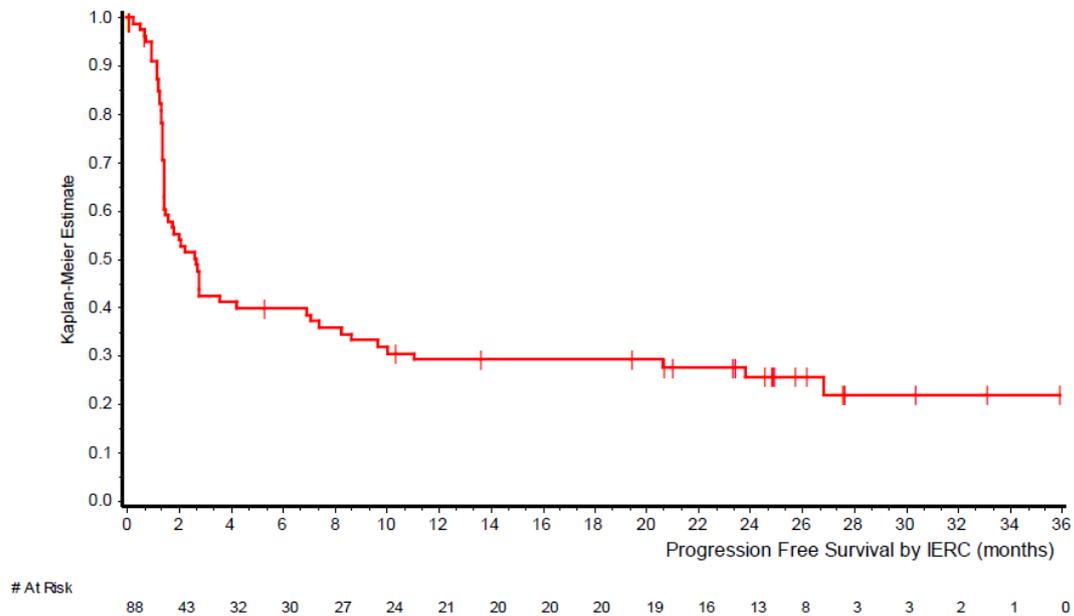


Abbildung A-5: Kaplan Meier Schätzer für progressionsfreies Überleben nach IERC Bewertung – Vorbehandelte Patienten

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum progressionsfreien Überleben gemäß Beurteilung des Prüfarztes anhand Standard-Kriterien bzw. anhand immunvermittelter Ansprechkriterien sind in Tabelle A-5 dargestellt.

Tabelle A-30: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Progressionsfreies Überleben gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
Prüfarzt-Bewertung – ITT- Analyseset (Sensitivitätsanalyse)		
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	63 (71,6)	63 (71,6)
Zensierte Patienten, n (%)	25 (28,4)	25 (28,4)
Mediane Zeit in Monaten [95%- KI] ^a	2,6 [1,4;5,6]	2,6 [1,4;5,6]
Progressionsfreie Überlebensraten [95%-KI] ^a in % nach		
3 Monaten	43 [33;54]	43 [33;54]
6 Monaten	39 [28;49]	39 [28;49]
12 Monaten	30 [21;40]	30 [21;40]
15 Monaten	27 [18;37]	27 [18;37]
18 Monaten	25 [16;35]	25 [16;35]
24 Monaten	-	23 [15;33]
irRC, Prüfarzt-Bewertung – ITT-Analyseset (Sensitivitätsanalyse)		
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	49 (55,7)	51 (58,0)
Zensierte Patienten, n (%)	39 (44,3)	37 (42,0)
Mediane Zeit in Monaten [95%- KI] ^a	4,0 [2,3;15,3]	4,0 [2,3;15,3]
Progressionsfreie Überlebensraten [95%-KI] ^a in % nach		
3 Monaten	56 [44;66]	56 [44;66]
6 Monaten	47 [35;57]	47 [35;57]
12 Monaten	44 [33;54]	44 [33;54]
15 Monaten	41 [29;51]	41 [30;51]
18 Monaten	37 [26;48]	37 [26;48]
24 Monaten	-	35 [25;46]
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: irRC: Immunvermittelte Ansprechkriterien; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.		

A.5 Tumoransprechen

Insgesamt erreichten 29 Patienten (33,0%; 95%-KI: [23,3;43,8]) ein objektives Ansprechen, 19 Patienten (21,6%) erreichten ein partielles Ansprechen (Rückgang der Tumorkläsionen um mindestens 30%), 10 Patienten (11,4%) erreichten ein komplettes Ansprechen, was einem Verschwinden aller Tumorkläsionen entspricht (Tabelle A-6). Die Sensitivitätsanalyse zum Tumoransprechen zeigt konsistente Ergebnisse (Tabelle A 7).

Bei Patienten mit bestätigtem Tumoransprechen (N=29) betrug die Zeit bis zum Erreichen des Ansprechens (CR oder PR) im Median 6 Wochen und entspricht damit den Ergebnissen in der Zweitlinie (6,1 Wochen) (Tabelle A-10). Der Median für die Dauer des Ansprechens gemäß Kaplan-Meier Analyse ist zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts noch nicht erreicht (Tabelle A-8). Bezogen auf die Gesamtpopulation des Teil A der Studie JAVELIN Merkel 200 (N=88) erreichten 30,6% der Patienten (95%-KI: [21,0; 40,3]) ein dauerhaftes Ansprechen im Sinne eines Ansprechens, das für mindestens 6 Monate andauerte. 23,9% (95%-KI: [15,4; 34,1]) erreichten ein Ansprechen, das mindestens 12 Monate andauerte (Tabelle A-12).

Tabelle A-31: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
IERC-Bewertung – ITT-Analyseset		
Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Komplettes Ansprechen	10 (11,4)	10 (11,4)
Teilweises Ansprechen	19 (21,6)	19 (21,6)
Stabile Erkrankung	9 (10,2)	9 (10,2)
Progression	32 (36,4)	32 (36,4)
Nicht auswertbar	18 (20,5) ^b	18 (20,5) ^b
Objektive Ansprechrates		
n (%) [95%-KI] ^a	29 (33,0) [23,3;43,8]	29 (33,0) [23,3;43,8]
a: Exaktes KI nach Clopper-Pearson. b: Von den 18 nicht auswertbaren Patienten hatten 10 Patienten keine Post-Baseline-Bewertung und 4 Patienten keine durch das IERC definierte Läsion zu Baseline. Bei 2 Patienten waren alle Post-Baseline-Bewertungen nicht auswertbar und ein Patient hatte keine Post-Baseline-Bewertung vor Beginn einer neuen Krebstherapie. Abkürzungen: IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall.		

Tabelle A 32: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Tumoransprechen gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
Prüfarzt-Bewertung – ITT-Analyseset		
Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Komplettes Ansprechen	10 (11,4)	10 (11,4)
Teilweises Ansprechen	19 (21,6)	19 (21,6)
Stabile Erkrankung	13 (14,8)	13 (14,8)
Progression	35 (39,8)	35 (39,8)
Nicht auswertbar	11 (12,5)	11 (12,5)
Objektive Ansprechrate		
n (%) [95%-KI] ^a	29 (33,0) [23,3;43,8]	29 (33,0) [23,3;43,8]
irRC, Prüfarzt-Bewertung – ITT-Analyseset		
Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Komplettes Ansprechen	11 (12,5)	11 (12,5)
Teilweises Ansprechen	20 (22,7)	20 (22,7)
Stabile Erkrankung	15 (17,0)	15 (17,0)
Progression	24 (27,3)	24 (27,3)
Nicht auswertbar	18 (20,5) ^b	18 (20,5) ^b
Objektive Ansprechrate		
n (%) [95%-KI] ^a	31 (35,2) [25,3;46,1]	31 (35,2) [25,3;46,1]
<p>a: Exaktes KI nach Clopper-Pearson b: Von den 18 nicht auswertbaren Patienten hatten 10 Patienten keine Post-Baseline-Bewertung und 4 Patienten keine durch das IERC definierte Läsion zu Baseline. Bei 2 Patienten waren alle Post-Baseline-Bewertungen nicht auswertbar und ein Patient hatte keine Post-Baseline-Bewertung vor Beginn einer neuen Krebstherapie. Abkürzungen: irRC: Immunvermittelte Ansprechkriterien; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall.</p>		

Tabelle A-33: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab	
	Datenschnitt 24. März 2017 N=29 ^a	Datenschnitt 26. Sept 2017 N=29 ^a
IERC-Bewertung – ITT-Analyseset		
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	9 (31,0)	10 (34,5)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (69,0)	19 (65,5)
Mediane Zeit in Monaten [95%- KI] ^b	NE [18,0;NE]	NE [18,0;NE]
Dauer des Ansprechens [95%- KI] ^b in % von		
3 Monaten	97 [78; 100]	97 [78; 100]
6 Monaten	93 [75; 98]	93 [75; 98]
12 Monaten	71 [51; 85]	71 [51; 85]
15 Monaten	71 [51; 85]	71 [51; 85]
18 Monaten	66 [44; 81]	67 [46; 81]
24 Monaten	-	67 [46; 81]
<p>a: Für die Analyse der Dauer des Ansprechens werden jeweils nur die Patienten des ITT-Analysesets betrachtet, die laut IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein bestätigtes Ansprechen zeigten.</p> <p>b: Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>Abkürzungen: IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.</p>		

Tabelle A-34: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Dauer des Ansprechens gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab	
	Datenschnitt 24. März 2017 N=29 ^a	Datenschnitt 26. Sept. 2017 N=29 ^a
Prüfarzt-Bewertung – ITT-Analyseset		
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	11 (37,9)	11 (37,9)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (62,1)	18 (62,1)
Mediane Zeit in Monaten [95%- KI] ^b	NE [11,2;NE]	NE [11,2;NE]
Dauer des Ansprechens [95%- KI] ^b in % von		
3 Monaten	97 [78;100]	97 [78; 100]
6 Monaten	83 [63;92]	83 [63; 92]
12 Monaten	68 [48;82]	68 [48; 82]
15 Monaten	68 [48;82]	68 [48; 82]
18 Monaten	65 [44;79]	65 [44; 79]
24 Monaten	-	60 [40; 76]
a: Für die Analyse der Dauer des Ansprechens werden jeweils nur die Patienten des ITT-Analysesets betrachtet, die laut Prüfarzt-Bewertung im Verlauf der Studie ein bestätigtes Ansprechen zeigten.		
b: Kaplan-Meier-Schätzer		
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.		

Tabelle A-35: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (in Wochen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab	
	Datenschnitt 24. März 2017 N=29 ^a	Datenschnitt 26. Sept. 2017 N=29 ^a
IERC-Bewertung – ITT-Analyseset		
Mittelwert ± STD	8,6 ± 6,08	8,6 ± 6,08
Median	6,1	6,1
Minimum; Maximum	6;36	6;36
a: Für die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen werden jeweils nur die Patienten des ITT-Analysesets betrachtet, die laut Prüfarzt-Bewertung im Verlauf der Studie ein bestätigtes Ansprechen zeigten.		
Abkürzungen: IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; ITT: Intention to Treat; STD: Standardabweichung.		

Tabelle A-36: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zum Ansprechen (in Wochen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab	
	Datenschnitt 24. März 2017 N=29 ^a	Datenschnitt 26. Sept. 2017 N=29 ^a
Prüfarzt-Bewertung – ITT-Analyseset		
Mittelwert ± STD	9,6 ± 8,06	9,6 ± 8,06
Median	6,1	6,1
Minimum; Maximum	6;43	6;43

a: Für die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen werden jeweils nur die Patienten des ITT-Analysesets betrachtet, die laut Prüfarzt-Bewertung im Verlauf der Studie ein bestätigtes Ansprechen zeigten.
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; STD: Standardabweichung.

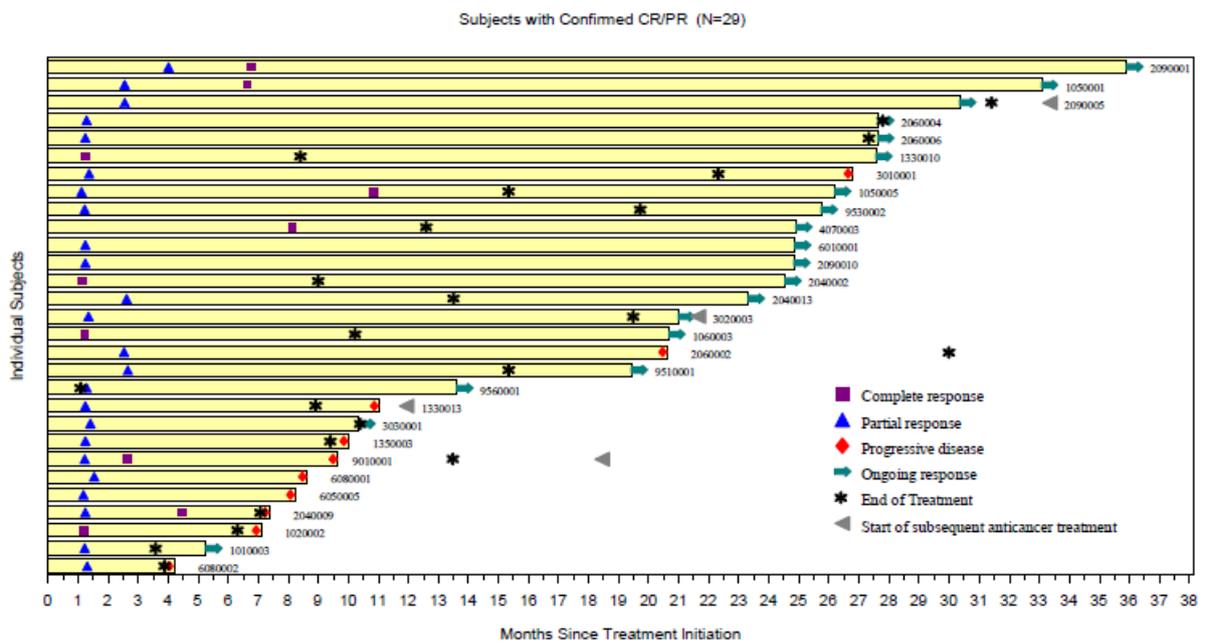


Abbildung A-6: Zeit bis zum Tumoransprechen (CR/PR) und Dauer des Tumoransprechens (CR/PR) gemäß IERC-Bewertung, ITT-Analyseset – Vorbehandelte Patienten

Tabelle A-37: Ergebnisse für das Dauerhafte Ansprechen (≥ 6 Monate bzw. ≥ 12 Monate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
Prüfarzt-Bewertung – ITT- Analyseset	N=88	N=88
Dauerhafte Ansprechrates (%) [95%-KI] ^a (Response-Status nach 6 Monaten)	30,6 [21,0; 40,3]	30,6 [21,0; 40,3]
Dauerhafte Ansprechrates (%) [95%-KI] (Response-Status nach 12 Monaten)	- ^a	23,9 [15,4; 34,1]
a: Dieser Endpunkt wurde erst in der SAP Version 3.0 ergänzt und lag zum Datenschnitt vom 24. März 2017 noch nicht vor. Abkürzungen: ITT: Intention to Treat, SAP: Statistischer Analyseplan.		

A.6 EQ-5D VAS

Für den EQ-5D VAS ergab die ITT-Analyse eine Rate von 44,3% der Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde, bezugnehmend auf einem minimalem MID von 7 Scorepunkten. Legt man einen maximalen MID von 10 Scorepunkten zugrunde so lag die Rate bei 46,6%.

Tabelle A-38: Ergebnisse für Verschlechterungen des Gesundheitszustandes zur Ausgangslage gemessen anhand der MID des EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=88
ITT-Analyseset	
Veränderung EQ-5D VAS ≤ -10	
Ja	31 (35,2%)
Nein	41 (46,6%)
Missing	16 (18,2%)
Veränderung EQ-5D VAS ≤ -7	
Ja	33 (37,5%)
Nein	39 (44,3%)
Missing	16 (18,2%)
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.	

A.7 FACT-M

Der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verschlechterung der Lebensqualität und der Symptomatik gemessen anhand der FACT-M und die entsprechenden Sensitivitätsanalysen sind in den folgenden Tabellen dargestellt (Tabelle A-14 bis Tabelle A-16).

Für den FACT-M und die entsprechenden Subskalen, ergab die ITT-Analyse einen Ratenbereich von 27,3% (FACT-M Physical Well Being) bis 40,9% (FACT-M Melanoma Surgical Scale) von Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde bezugnehmend auf einem minimalem MID. Legt man einen maximalen MID zugrunde, so lag der Bereich zwischen 42,0% (FACT-M Physical Well Being) und 53,4 % (FACT-M Emotional Well Being).

In 48,9% der Patienten kam es zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer Verschlechterung der Schmerz-Symptomatik (FACT-M Variable „I have pain“). Auch das über den FACT-M abgefragte Symptom Fatigue blieb im Verlauf der Studie in 44,3% stabil; in diesen Patienten kam es zu keiner Verschlechterung der Fatigue zu keinem Zeitpunkt der Studie (FACT-M Variable „I feel fatigued“).

Tabelle A-39: Ergebnisse für Verschlechterungen der Lebensqualität zur Ausgangslage gemessen anhand der der maximalen MID des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=88
ITT-Analyseset	
FACT-G total score ≤ -8	
Ja	31 (35,2%)
Nein	39 (44,3%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Physical Well Being ≤ -3	
Ja	33 (37,5%)
Nein	37 (42,0%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Social/Family Well Being ≤ -3	
Ja	28 (31,8%)
Nein	42 (47,7%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Emotional Well Being ≤ -3	
Ja	23 (26,1%)
Nein	47 (53,4%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Functional Well Being ≤ -4	
Ja	27 (30,7%)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=88
ITT-Analyseset	
Nein	43 (48,9%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Melanoma Subscale ≤ -5	
Ja	24 (27,3%)
Nein	46 (52,3%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Melanoma Surgical Scale ≤ -3	
Ja	32 (36,4%)
Nein	38 (43,2%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M total score ≤ -12	
Ja	30 (34,1%)
Nein	40 (45,5%)
Missing	18 (20,5%)
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.	

Tabelle A-40: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Verschlechterungen der Lebensqualität zur Ausgangslage gemessen anhand der minimalen MID des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=88
ITT-Analyseset	
FACT-G total score ≤ -4	
Ja	41 (46,6%)
Nein	29 (33,0%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Physical Well Being ≤ -1	
Ja	46 (52,3%)
Nein	24 (27,3%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Social/Family Well Being ≤ -1	
Ja	43 (48,9%)
Nein	27 (30,7%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Emotional Well Being ≤ -1	
Ja	35 (39,8%)
Nein	35 (39,8%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Functional Well Being ≤ -2	
Ja	40 (45,5%)
Nein	30 (34,1%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Melanoma Subscale ≤ -2	
Ja	35 (39,8%)
Nein	35 (39,8%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M Melanoma Surgical Scale ≤ -2	
Ja	34 (38,6%)
Nein	36 (40,9%)
Missing	18 (20,5%)
FACT-M total score ≤ -5	
Ja	39 (44,3%)
Nein	31 (35,2%)
Missing	18 (20,5%)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=88
ITT-Analyseset	
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.	

Tabelle A-41: Ergebnisse für Verschlechterungen der Symptome Fatigue und Schmerz gemessen anhand des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=88
ITT-Analyseset	
„I have pain“	
Ja	27 (30,7%)
Nein	43 (48,9%)
Missing	18 (20,5%)
„I feel fatigued“	
Ja	31 (35,2)
Nein	39 (44,3)
Missing	18 (20,5)
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.	

A.8 Sicherheit

Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts vom 26. September 2017 trat bei 45 vorbehandelten Patienten (51,1%) des Safety-Analysesets (N=88) mindestens ein schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis auf. Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 traten bei 63 Patienten (71,6%) auf. Der überwiegende Anteil an SUE und UE war vom CTCAE-Grad ≥ 3 und nicht therapieassoziiert. Bei 8 Patienten (9,1%) führten UE zu einem Therapieabbruch. Der Anteil der Patienten, bei denen immunvermittelte UE auftraten, lag bei 19,3%; der Anteil der Patienten, bei denen mindestens eine infusionsbedingte Reaktion dokumentiert wurde, lag bei 21,6% (Tabelle A-17).

Tabelle A-42: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 n (%)	
Safety-Analyseset	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
Schwerwiegende UE	42 (47,7)	45 (51,1)
UE vom CTCAE-Grad ≥ 3	60 (68,2)	63 (71,6)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Safety-Analyseset	Avelumab N=88 n (%)	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
UE, das zum Therapieabbruch führt	6 (6,8)	8 (9,1)
UE mit Todesfolge	9 (10,2)	13 (14,8)
UE von besonderem Interesse:		
Immunvermitteltes UE	17 (19,3) ^a	17 (19,3)
Immunvermittelter Rash	8 (9,1)	8 (9,1)
Immunvermittelte Pneumonitis	0	0
Immunvermittelte Hepatitis	2 (2,3)	2 (2,3)
Immunvermittelte Kolitis	2 (2,3)	2 (2,3)
Immunvermittelte Endokrinopathien (Schilddrüsenstörungen)	6 (6,8)	6 (6,8)
Andere immunvermittelte Ereignisse (Autoimmunerkrankungen)	1 (1,1)	1 (1,1)
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	1 (1,1)	1 (1,1)
Schwere Immunvermittelte UE Grad ≥3	4 (4,5)	4 (4,5)
Infusionsbedingte Reaktion	19 (21,6) ^c	19 (21,6)
Schwere Infusionsreaktionen Grad ≥3	0	0
<p>a: Aktualisierte Definition: Basierend auf Fallbeschreibungen klassifiziert durch einen medizinischen Review.</p> <p>b: Die Auflistung gemäß Risk-Management-Plan wurde erst im Laufe der Zulassung erstellt und nur für den Datenschnitt vom 24. März 2017 erstellt.</p> <p>c: Aktualisierte Definition: Präspezifizierte MedDRA Preferred Terms (Version 19.1): Preferred Terms der Symptom-Kategorie mussten nach der Infusion am gleichen Tag auftreten und innerhalb von zwei Tagen nach Auftreten verschwunden sein; Preferred Terms der Reaktions-Kategorie mussten nach der Infusion am gleichen Tag oder einen Tag danach auftreten, unabhängig vom Zeitpunkt des Verschwindens.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>		

Die häufigsten (≥ 10%) berichteten UE und UE mit CTCAE Grad ≥ 3 sind in Tabelle A-18 zusammengefasst.

Tabelle A-43: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen und Unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz von ≥ 10% aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Safety-Analyseset	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. Sept. 2017
---	---

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Alle Grade n (%)	CTCAE Grad ≥ 3 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	64 (72,7)	16 (18,2)
Fatigue	35 (39,8)	2 (2,3)
Peripheres Ödem	19 (21,6)	0
Asthenie	12 (13,6)	0
Schüttelfrost	10 (11,4)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	56 (63,6)	8 (9,1)
Nausea	23 (26,1)	0
Diarrhoe	23 (26,1)	0
Obstipation	15 (17,0)	1 (1,1)
Bauchschmerz	14 (15,9)	4 (4,5)
Erbrechen	13 (14,8)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	50 (56,8)	5 (5,7)
Rückenschmerzen	13 (14,8)	1 (1,1)
Arthralgie	16 (18,2)	1 (1,1)
Schmerzen in den Extremitäten	17 (19,3)	1 (1,1)
Untersuchungen	44 (50,0)	17 (19,3)
Gewichtsverlust	13 (14,8)	0
Erkrankungen der Haut und Unterhaut	42 (47,7)	1 (1,1)
Pruritus	12 (13,6)	0
Ausschlag	13 (14,8)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (45,5)	9 (10,2)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	36 (40,9)	7 (8,0)
Appetitverlust	21 (23,9)	2 (2,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	36 (40,9)	5 (5,7)
Husten	16 (18,2)	0
Dyspnoe	9 (10,2)	0
Erkrankungen des Nervensystems	34 (38,6)	2 (2,3)
Schwindelgefühl	12 (13,6)	0
Kopfschmerz	10 (11,4)	0
Gefäßerkrankungen	27 (30,7)	11 (12,5)
Hypertension	11 (12,5)	6 (6,8)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	24 (27,3)	15 (17,0)
Anämie	16 (18,2)	9 (10,2)
Psychiatrische Erkrankungen	24 (27,3)	2 (2,3)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Safety-Analyseset	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. Sept. 2017	
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Alle Grade n (%)	CTCAE Grad ≥ 3 n (%)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23 (26,1)	1 (1,1)
Infusionsbedingte Reaktionen	13 (14,8)	0
Herzerkrankungen	18 (20,5)	3 (3,4)
Augenerkrankungen	17 (19,3)	3 (3,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	12 (13,6)	6 (6,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (13,6)	3 (3,4)
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.		

Bei 8 Patienten (9,1%) mit Vorbehandlung führten UE zu einem Therapieabbruch (Tabelle A-19). Alle UE die zum Therapieabbruch führten waren Einzelereignisse (n≤1).

Tabelle A-44: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen die zum Therapieabbruch führten - Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Safety-Analyseset	Avelumab n (%) N=88 Datenschnitt 26. Sept. 2017
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,1)
Anämie	1 (1,1)
Herzerkrankungen	1 (1,1)
Perikarderguss	1 (1,1)
Gastrointestinale Erkrankungen	1 (1,1)
Ileus	1 (1,1)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,1)
Autoimmunerkrankung	1 (1,1)
Untersuchungen	4 (4,5)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (1,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (1,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (1,1)
Transaminase erhöht	1 (1,1)
Gesamt	8 (9,1)
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

A.9. Subgruppenergebnisse

Mit Ausnahme des Faktors Krankheitslast für den Endpunkt Gesamtüberleben (16,8 vs. 6,2 Monate für Patienten mit geringerer gegenüber Patienten mit höherer Krankheitslast; siehe Tabelle A-20) und PD-L1 Expressionsstatus (cut-off 5%) für den Endpunkt Tumoransprechen (57,9% vs. 23,6% für PD-L1 Positive gegenüber PD-L1 Negativen, siehe Tabelle A-22) zeigten die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, geografischer Region, Anzahl systemischer Vorbehandlungen, Krankheitslast zu Studienbeginn, dem Vorhandensein viszeraler Metastasen zu Studienbeginn, PD-L1 Expressionsstatus (cut-off 5% und 1%) und IHC-MCV Status zu Studienbeginn weitgehend konsistente Ergebnisse für die betrachteten Endpunkte. Auch hier ist zu beachten, dass die Ergebnisse einerseits aufgrund der begrenzten Zahl an Fällen bzw. Ereignissen andererseits wegen der fehlenden Differenzierbarkeit zwischen prognostischen und prädiktiven Faktoren aufgrund des einarmigen Studiendesigns vorsichtig zu interpretieren sind.

Tabelle A-45: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; FAS – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. September 2017			
	N	Patienten mit Ereignis (Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a
Geschlecht				
Männlich	65	41 (63,1)	24 (36,9)	11,3 [7,3; 19,0]
Weiblich	23	15 (65,2)	8 (34,8)	12,6 [7,5; NE]
	<i>HR (Weiblich vs. Männlich): 0,94 [0,52; 1,70]</i>			
Alter				
<65 Jahre	22	13 (59,1)	9 (40,9)	15,0 [7,5; NE]
≥65 Jahre	66	43 (65,2)	23 (34,8)	11,6 [7,1; 16,8]
	<i>HR (≥65 vs. <65): 1,34 [0,72; 2,49]</i>			
Geografische Region				
Nordamerika	51	34 (66,7)	17 (33,3)	12,6 [7,5; 22,2]
Europa	29	17 (58,6)	12 (41,4)	9,4 [4,3; NE]
Rest der Welt	8	5 (62,5)	3 (37,5)	15,3 [4,4; NE]
	<i>HR (Nordamerika vs. Europa): 0,97[0,54; 1,75] HR (Rest der Welt vs. Europa): 0,81 [0,30; 2,20]</i>			
Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung				
1	57	32 (56,1)	25 (43,9)	13,4 [8,8; NE]
≥2	31	24 (77,4)	7 (22,6)	7,5 [4,0; 17,1]
	<i>HR (≥2 vs. 1 Vorbehandlung): 1,57 [0,93; 2,67]</i>			
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)				
≤Median	39	20 (51,3)	19 (48,7)	16,8 [11,3; NE]
>Median	38	29 (76,3)	9 (23,7)	6,2 [3,8; 10,9]
Nicht bekannt	11	7 (63,6)	4 (36,4)	20,1 [7,5; NE]
	<i>HR (SLD > median vs. ≤ median): 2,26 [1,27; 4,01]</i>			
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn				
Ja	47	31 (66,0)	16 (34,0)	10,9 [7,5; 16,8]
Nein	41	25 (61,0)	16 (39,0)	15,0 [7,3; NE]
	<i>HR (ja vs. nein): 1,23 [0,72; 2,08]</i>			
PD-L1 Expression (cut-off 5%)				
positiv	19	9 (47,4)	10 (52,6)	NE [6,4; NE]
negativ	55	37 (67,3)	18 (32,7)	10,9 [7,5; 15,3]
Nicht bewertbar	14	10 (71,4)	4 (28,6)	12,8 [3,8; NE]
	<i>HR (positiv vs. negativ): 0,58 [0,28; 1,21]</i>			

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab N=88 Datenschnitt 26. September 2017			
	N	Patienten mit Ereignis (Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a
PD-L1 Expression (cut-off 1%)				
positiv	57	34 (59,6)	23 (40,4)	12,9 [8,7; NE]
negativ	16	12 (75,0)	4 (25,0)	7,3 [3,4;14,0]
Nicht bewertbar	15	10 (66,7)	5 (33,3)	14,2 [3,8; NE]
	<i>HR (positiv vs. negativ): 0,63 [0,33; 1,22]</i>			
IHC-MCV Status zu Studienbeginn				
positiv	46	29 (63,0)	17 (37,0)	9,0 [4,9; 24,7]
negativ	31	20 (64,5)	11 (35,5)	13,4 [7,5; NE]
NA	11	7 (63,6)	4 (36,4)	16,8 [3,4; NE]
	<i>HR (negativ vs. positiv): 0,83 [0,47; 1,47]</i>			
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.				

Tabelle A-46: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; FAS – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab Datenschnitt 26. September 2017 (N=88)			
	N	Patienten mit Ereignis (Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a
Geschlecht				
Männlich	65	48 (73,8)	17 (26,2)	2,7 [1,4; 4,2]
Weiblich	23	10 (43,5)	13 (56,5)	2,2 [1,3; NE]
	<i>HR (Weiblich vs. Männlich): 0,70 [0,35; 1,38]</i>			
Alter				
<65 Jahre	22	14 (63,6)	8 (36,4)	1,4 [1,3; NE]
≥65 Jahre	66	44 (66,7)	22 (33,3)	2,8 [1,5; 7,1]
	<i>HR (≥65 vs. <65): 1,08 [0,59; 1,97]</i>			
Geografische Region				
Nordamerika	51	31 (60,8)	20 (39,2)	2,8 [1,4; 10,0]
Europa	29	23 (79,3)	6 (20,7)	1,8 [1,3; 4,2]
Rest der Welt	8	4 (50,0)	4 (50,0)	9,7 [1,4; NE]
	<i>HR (Nordamerika vs. Europa): 0,67[0,39; 1,15] HR (Rest der Welt vs. Europa): 0,47 [0,16; 1,37]</i>			
Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung				
1	57	36 (63,2)	21 (36,8)	2,8 [1,8; 9,7]
≥2	31	22 (71,0)	9 (29,0)	1,4 [1,3; 3,6]
	<i>HR (≥2 vs. 1 Vorbehandlung): 1,59 [0,93; 2,71]</i>			
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)				
≤Median	39	25 (64,1)	14 (35,9)	7,1 [1,6; 23,8]
>Median	38	29 (76,3)	9 (23,7)	1,8 [1,4; 2,8]
Nicht bekannt	11	4 (36,4)	7 (63,6)	1,4 [1,0; NE]
	<i>HR (SLD > median vs. ≤ median): 1,62 [0,95; 2,79]</i>			
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn				
Ja	47	34 (72,3)	13 (27,7)	2,6 [1,4; 4,2]
Nein	41	24 (58,5)	17 (41,5)	2,7 [1,4; 23,8]
	<i>HR (ja vs. nein): 1,19 [0,71; 2,01]</i>			

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab Datenschnitt 26. September 2017 (N=88)			
	N	Patienten mit Ereignis (Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a
PD-L1 Expression (cut-off 5%)				
positiv	19	12 (63,2)	7 (36,8)	10,0 [1,5; NE]
negativ	55	37 (67,3)	18 (32,7)	1,6 [1,4; 2,7]
Nicht bewertbar	14	9 (64,3)	5 (35,7)	2,8 [1,4; 7,4]
	<i>HR (positiv vs. negativ): 0,55 [0,28; 1,05]</i>			
PD-L1 Expression (cut-off 1%)				
positiv	57	38 (66,7)	19 (33,3)	2,2 [1,4; 9,7]
negativ	16	11 (68,8)	5 (31,3)	2,6 [1,0; 23,8]
Nicht bewertbar	15	9 (60,0)	6 (40,0)	2,8 [1,4; 7,4]
	<i>HR (positiv vs. negativ): 0,75 [0,38; 1,47]</i>			
IHC-MCV Status zu Studienbeginn				
positiv	46	32 (69,6)	14 (30,4)	2,0 [1,4; 3,6]
negativ	31	19 (61,3)	12 (38,7)	2,8 [1,4; NE]
NA	11	7 (63,6)	4 (36,4)	5,7 [1,2; 20,6]
	<i>HR (negativ vs. positiv): 0,81 [0,46; 1,43]</i>			
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht,				

Tabelle A-47: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; RECIST Version 1.1, IERC-Auswertung, FAS – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab Datenschnitt 26. September 2017 (N=88)					
	N ^a	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	ORR n (%) [95%-KI] ^b
Geschlecht						
Männlich	65	6 (9,2)	16 (24,6)	8 (12,3)	25 (38,5)	22 (33,8) [22,6;46,6]
Weiblich	23	4 (17,4)	3 (13,0)	1 (4,3)	7 (30,4)	7 (30,4) [13,2;52,9]
	<i>OR (Weiblich vs. Männlich): 0,86 [0,26;2,62]; p=1,000^c</i>					
Alter						
<65 Jahre	22	4 (18,2)	4 (18,2)	0	12 (54,5)	8 (36,4) [17,2;59,3]
≥65 Jahre	66	6 (9,1)	15 (22,7)	9 (13,6)	20 (30,3)	21 (31,8) [20,9;44,4]
	<i>OR (≥ 65 vs. < 65): 0,82 [0,27;2,62]; p=0,7946^c</i>					
Geografische Region						
Nordamerika	51	8 (15,7)	9 (17,6)	6 (11,8)	18 (35,3)	17 (33,3) [20,8;47,9]
Europa	29	1 (3,4)	7 (24,1)	2 (6,9)	12 (41,4)	8 (27,6) [12,7;47,2]
Rest der Welt	8	1 (12,5)	3 (37,5)	1 (12,5)	2 (25,0)	4 (50,0) [15,7;84,3]
	<i>OR (Nordamerika vs. Europa): 1,31 [0,44;4,15]; p=0,6265^c</i> <i>OR (Rest der Welt vs. Europa): 2,63 [0,38;17,56]; p=0,3945^c</i>					
Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung						
1	57	6 (10,5)	16 (28,1)	7 (12,3)	18 (31,6)	22 (38,6) [26,0;52,4]
≥2	31	4 (12,9)	3 (9,7)	2 (6,5)	14 (45,2)	7 (22,6) [9,6;41,1]
	<i>OR (≥2 vs. 1 Vorbehandlung): 0,46 [0,15;1,37]; p=0,1578^c</i>					
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)						
≤Median	39	6 (15,4)	10 (25,6)	4 (10,3)	15 (38,5)	16 (41,0) [25,6;57,9]
>Median	38	1 (2,6)	9 (23,7)	5 (13,2)	14 (36,8)	10 (26,3) [13,4;43,1]
Nicht bekannt	11	3 (27,3)	0	0	3 (27,3)	3 (27,3) [6,0;61,0]
	<i>OR (SLD > median vs. ≤ median): 0,51 [0,17;1,49]; p=0,2295^c</i>					

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab Datenschnitt 26. September 2017 (N=88)					
	N ^a	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	ORR n (%) [95%-KI] ^b
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn						
Ja	47	2 (4,3)	14 (29,8)	5 (10,6)	18 (38,3)	16 (34,0) [20,9;49,3]
Nein	41	8 (19,5)	5 (12,2)	4 (9,8)	14 (34,1)	13 (31,7) [18,1;48,1]
	<i>OR (ja vs. nein): 1,11 [0,42;3,00]; p=1,000^c</i>					
PD-L1 Expression (cut- off 5%)						
positiv	19	5 (26,3)	6 (31,6)	2 (10,5)	3 (15,8)	11 (57,9) [33,5;79,7]
negativ	55	3 (5,5)	10 (18,2)	6 (10,9)	24 (43,6)	13 (23,6) [13,2;37,0]
Nicht bewertbar	14	2 (14,3)	3 (21,4)	1 (7,1)	5 (35,7)	5 (35,7) [12,8;64,9]
	<i>OR (ja vs. nein): 4,44 [1,28;15,51]; p=0,0099^c</i>					
PD-L1 Expression (cut- off 1%)						
positiv	57	8 (14,0)	13 (22,8)	4 (7,0)	22 (38,6)	21 (36,8) [24,4;50,7]
negativ	16	0	3 (18,8)	4 (25,0)	5 (31,3)	3 (18,8) [4,0;45,6]
Nicht bewertbar	15	2 (13,3)	3 (20,0)	1 (6,7)	5 (33,3)	5 (33,3) [11,8;61,6]
	<i>OR (ja vs. nein): 2,53 [0,59;15,24]; p=0,2344^c</i>					
IHC-MCV Status zu Studienbeginn						
positiv	46	7 (15,2)	6 (13,0)	4 (8,7)	20 (43,5)	13 (28,3) [16,0;43,5]
negativ	31	1 (3,2)	10 (32,3)	4 (12,9)	10 (32,3)	11 (35,5) [19,2;54,6]
NA	11	2 (18,2)	3 (27,3)	1 (9,1)	2 (18,2)	5 (45,5) [16,7;76,6]
	<i>OR (ja vs. nein): 1,40 [0,47;4,12]; p=0,6172^c</i>					
<p>a: Auf N fehlende Angaben in CR/PR/SD/PD waren nicht auswertbar</p> <p>b: Exaktes KI nach Clopper-Pearson</p> <p>c: Fishers exakter Test</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Progression; PR: Teilweises Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung,</p>						

Tabelle A-48: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; FAS – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab Datenschnitt 26. September 2017 (N=29 ^a)			
	N	Patienten mit Ereignis (Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^b
Geschlecht				
Männlich	22	10 (45,5)	12 (54,5)	25,3 [8,3; NE]
Weiblich	7	0	7 (100,0)	NE [NE; NE]
Alter				
<65 Jahre	8	1 (12,5)	7 (87,5)	NE [6,0; NE]
≥65 Jahre	21	9 (42,9)	12 (57,1)	25,3 [8,6; NE]
Geografische Region				
Nordamerika	17	5 (29,4)	12 (70,6)	NE [9,7; NE]
Europa	8	4 (50,0)	4 (50,0)	25,3 [2,8; 25,3]
Rest der Welt	4	1 (25,0)	3 (75,0)	NE [8,3; NE]
Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung				
1	22	8 (36,4)	14 (63,6)	NE [8,6; NE]
≥2	7	2 (28,6)	5 (71,4)	NE [6,9; NE]
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)				
≤Median	16	6 (37,5)	10 (62,5)	25,3 [9,7; NE]
>Median	10	4 (40,0)	6 (60,0)	NE [2,8; NE]
Nicht bekannt	3	0	3 (100,0)	NE [NE; NE]
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn				
Ja	16	6 (37,5)	10 (62,5)	NE [7,0; NE]
Nein	13	4 (30,8)	9 (69,2)	NE [8,3; NE]
PD-L1 Expression (cut-off 5%)				
positiv	11	5 (45,5)	6 (54,5)	25,3 [8,3; NE]
negativ	13	2 (15,4)	11 (84,6)	NE [18,0; NE]
Nicht bewertbar	5	3 (60,0)	2 (40,0)	6,0 [2,8; NE]
PD-L1 Expression (cut-off 1%)				
positiv	21	7 (33,3)	14 (66,7)	NE [18,0; NE]
negativ	3	0	3 (100,0)	NE [NE; NE]
Nicht bewertbar	5	3 (60,0)	2 (40,0)	6,0 [2,8; NE]
IHC-MCV Status zu Studienbeginn				
positiv	13	4 (30,8)	9 (69,2)	NE [9,7; NE]
negativ	11	2 (18,2)	9 (81,8)	NE [6,9; NE]
NA	5	4 (80,0)	1 (20,0)	6,0 [2,8; 18,0]

a: Für die Analyse der Dauer des Ansprechens werden jeweils nur die Patienten betrachtet, die laut IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein bestätigtes Ansprechen zeigten.
b: Kaplan-Meier-Schätzer
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.

Tabelle A-49: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegende unerwünschten Ereignissen, Unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 017			
	N	Schwerwiegende UE n (%)	UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 n (%)	UE, die zum Therapieabbruch führen n (%)
Gesamtpopulation	88	45 (51,1)	63 (71,6)	8 (9,1)
Geschlecht				
Männlich	65	33 (50,8)	47 (72,3)	7 (10,8)
Weiblich	23	12 (52,2)	16 (69,6)	1 (4,3)
Alter				
<65 Jahre	22	8 (36,4)	14 (63,6)	0
≥ 65 Jahre	66	37 (56,1)	49 (74,2)	8 (12,1)
Geografische Region				
Nordamerika	51	25 (49,0)	36 (70,6)	3 (5,9)
Europa	29	14 (48,3)	22 (75,9)	3 (10,3)
Rest der Welt	8	6 (75,0)	5 (62,5)	2 (25,0)
Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung				
1	57	30 (52,6)	39 (68,4)	7 (12,3)
≥ 2	31	15 (48,4)	24 (77,4)	1 (3,2)
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)				
\leq Median	39	22 (56,4)	30 (76,9)	5 (12,8)
$>$ Median	38	20 (52,6)	29 (76,3)	2 (5,3)
Nicht bekannt	11	3 (27,3)	4 (36,4)	1 (9,1)
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn				
Ja	47	21 (44,7)	34 (72,3)	2 (4,3)
Nein	41	24 (58,5)	29 (70,7)	6 (14,6)
PD-L1 Expression (cut-off 1%)				
positiv	57	28 (49,1)	39 (68,4)	6 (10,5)
negativ	16	10 (62,5)	14 (87,5)	1 (6,3)
Nicht bewertbar	15	7 (46,7)	10 (66,7)	1 (6,7)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)		Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 017		
	N	Schwerwiegende UE n (%)	UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 n (%)	UE, die zum Therapieabbruch führen n (%)
PD-L1 Expression (cut-off 5%)				
positiv	19	8 (42,1)	14 (73,7)	3 (15,8)
negativ	55	30 (54,5)	39 (70,9)	4 (7,3)
Nicht bewertbar	14	7 (50,0)	10 (71,4)	1 (7,1)
IHC-MCV Status zu Studienbeginn				
positiv	46	25 (54,3)	35 (76,1)	6 (13,0)
negativ	31	15 (48,4)	22 (71,0)	2 (6,5)
NA	11	5 (45,5)	6 (54,5)	0
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle A-50: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Immunvermittelte UE und Infusionsbedingte Reaktionen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Vorbehandelte Patienten

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A)	Avelumab		
	Datenschnitt 26. Sept. 2017		
	N	Immunvermittelte UE n (%)	Infusionsbedingte Reaktionen n (%)
Gesamtpopulation	88	17 (19,3)	19 (21,6)
Geschlecht			
Männlich	65	12 (18,5)	15 (23,1)
Weiblich	23	5 (21,7)	4 (17,4)
Alter			
<65 Jahre	22	4 (18,2)	8 (36,4)
≥65 Jahre	66	13 (19,7)	11 (16,7)
Geografische Region			
Nordamerika	51	8 (15,7)	11 (21,6)
Europa	29	7 (24,1)	5 (17,2)
Rest der Welt	8	2 (25,0)	3 (37,5)
Anzahl systemischer Vorbehandlungen für metastasierte Erkrankung			
1	57	9 (15,8)	13 (22,8)
≥2	31	8 (25,8)	6 (19,4)
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmesser)			
≤Median	39	11 (28,2)	5 (12,8)
>Median	38	3 (7,9)	11 (28,9)
Nicht bekannt	11	3 (27,3)	3 (27,3)
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn			
Ja	47	7 (14,9)	8 (17,0)
Nein	41	10 (24,4)	11 (26,8)
PD-L1 Expression (cut-off 1%)			
positiv	57	12 (21,1)	14 (24,6)
negativ	16	2 (12,5)	2 (12,5)
Nicht bewertbar	15	3 (20,0)	3 (20,0)
PD-L1 Expression (cut-off 5%)			
positiv	19	3 (15,8)	5 (26,3)
negativ	55	11 (20,0)	11 (20,0)
Nicht bewertbar	14	3 (21,4)	3 (21,4)
IHC-MCV Status zu Studienbeginn			
positiv	46	11 (23,9)	11 (23,9)
negativ	31	4 (12,9)	6 (19,4)
NA	11	2 (18,2)	2 (18,2)

Abkürzungen: PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; UE: Unerwünschte Ereignisse

Anhang B: Ergebnisse Patienten ohne Vorbehandlung

Tabellenverzeichnis

Tabelle B-1: Behandlungsstatus – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung	127
Tabelle B-2: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung	127
Tabelle B-3: Übersicht der Analysepopulationen – Patienten ohne Vorbehandlung.....	130
Tabelle B-4: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung	131
Tabelle B-5: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung	132
Tabelle B-6: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung	134
Tabelle B-7: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Tumoransprechen gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung.....	135
Tabelle B-8: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung.....	136
Tabelle B-9: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Dauer des Ansprechens gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung.....	136
Tabelle B-10: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (in Wochen) gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit)– Patienten ohne Vorbehandlung.....	137
Tabelle B-11: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zum Ansprechen gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt (in Wochen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung	138
Tabelle B-12: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Tumoransprechen gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit Follow-up ≥ 6 Monate) – Patienten ohne Vorbehandlung	138
Tabelle B-13: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Dauer des Ansprechens gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 6 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung.....	139
Tabelle B-14: Ergebnisse für das Dauerhafte Ansprechen (≥ 6 Monate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung .	140
Tabelle B-15: Ergebnisse für Verschlechterung des Gesundheitszustandes zur Ausgangslage gemessen anhand der MID des EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung .	140
Tabelle B-16: Ergebnisse für Verschlechterung der Lebensqualität zur Ausgangslage gemessen anhand der maximalen MID des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Patienten ohne Vorbehandlung	141
Tabelle B-17: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Verschlechterung der Lebensqualität zur Ausgangslage gemessen anhand der minimalen MID des FACT-M	

aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung.....	143
Tabelle B-18: Ergebnisse für Verschlechterungen der Symptome Fatigue und Schmerz gemessen anhand des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung.....	144
Tabelle B-19: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung.....	145
Tabelle B-20: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen und Unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung.....	146
Tabelle B-21: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen die zum Therapieabbruch führten - Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung.....	148
Tabelle B-22: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; FAS – Patienten ohne Vorbehandlung.....	149
Tabelle B-23: Subgruppenanalysen: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, RECIST Version 1.1, IERC-Auswertung; FAS – Patienten ohne Vorbehandlung.....	151
Tabelle B-24: Subgruppenanalysen: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, RECIST Version 1.1, IERC-Auswertung, FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate – Patienten ohne Vorbehandlung.....	152
Tabelle B-25: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, RECIST Version 1.1, IERC-Auswertung; FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate – Patienten ohne Vorbehandlung.....	153
Tabelle B-26: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegende unerwünschten Ereignissen, Unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung.....	154
Tabelle B-27: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Immunvermittelte UE und Infusionsbedingte Reaktionen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung.....	155

Abbildungsverzeichnis

Abbildung B-1: Kaplan-Meier-Schätzer für Gesamtüberleben – Patienten ohne Vorbehandlung.....	132
Abbildung B-2: Zeit bis zum Tumoransprechen (CR/PR) und Dauer des Tumoransprechens (CR/PR) gemäß IERC-Bewertung, FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate – Patienten ohne Vorbehandlung	137
Abbildung B-3: Zeit bis zum Tumoransprechen (CR/PR) und Dauer des Tumoransprechens (CR/PR) gemäß IERC-Bewertung, FAS mit Follow-Up ≥ 6 Monate – Patienten ohne Vorbehandlung	139

B.1 Patientendisposition

Tabelle B-28: Behandlungsstatus – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
Anzahl Patienten mit mind. einer Dosis Studienmedikation, n (%)	39 (100,0)	74 (100,0)
Behandlung laufend	24 (61,5)	43 (58,1)
Behandlung beendet	15 (38,5)	31 (41,9)
Behandlung beendet, aber noch unter Beobachtung	9 (23,1)	13 (17,6)

B.2 Demographie und Baseline Charakteristika

Die Charakterisierung der Patientenpopulation des Teil B der Studie JAVELIN Merkel 200 hat sich nach dem Einschluss weiterer 35 Patienten geändert; Charakteristika sind in Tabelle B-2 aufgeführt. Der größte Teil der Patienten wurde in Europa behandelt (52,7%). Der Anteil der Frauen an der Gesamtpopulation stieg von 23,1% auf 31% und auch der Anteil der Patienten mit schlechterem Gesundheitszustand (ECOG-PS 1) zu Studienbeginn stieg von 20,5% auf 31,1%. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 6,7 Monate.

Tabelle B-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab N=39 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=74 Datenschnitt 26. Sept. 2017
Geschlecht Frauen Männer	9 (23,1) 30 (76,9)	23 (31,1) 51 (68,9)
Alter (in Jahren) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	39 (100) 73,3 ± 9,93 75,0 47; 88	74 (100,0) 72,8 ± 9,29 73,5 47; 89
Alterskategorien, n (%) <65 Jahre ≥65 Jahre	8 (20,5) 31 (79,5)	13 (17,6) 61 (82,4)
Gewicht (kg) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	39 (100) 82,09 ± 15,865 79,80 53,1; 127,7	74 (100,0) 81,88 ± 18,354 79,05 41,8; 141,7
BMI (kg/m²) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	39 (100) 28,56 ± 4,730 27,80 21,5; 40,4	71 (95,9) 28,77 ± 5,489 27,50 19,1; 48,9
Ethnische Zugehörigkeit, n (%) Weiß Schwarz oder afroamerikanisch Asiatisch Andere Nicht erhoben am Zentrum Unbekannt	33 (84,6) 1 (2,6) 0 0 4 (10,3) 1 (2,6)	49 (66,2) 2 (2,7) 3 (4,1) 0 19 (25,7) 1 (1,4)

Tabelle B-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab N=39 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=74 Datenschnitt 26. Sept. 2017
Geografische Region, n (%) Nordamerika Lateinamerika Westeuropa Osteuropa Mittlerer Osten Afrika Australien/Asien Asien Fehlend	20 (51,3) 0 19 (48,7) 0 0 0 0 0 0 0	27 (36,5) 0 39 (52,7) 0 0 0 5 (6,8) 3 (4,1) 0
Gepoolte geografische Region, n (%) Nordamerika Europa Rest der Welt	20 (51,3) 19 (48,7) 0	27 (36,5) 39 (52,7) 8 (10,8)
ECOG-PS, n (%) 0 1 ≥2 unknown	31 (79,5) 8 (20,5) - -	51 (68,9) 23 (31,1) - -
Lage Primärtumor, n (%) Haut Lymphknoten Fehlend	39 (100,0) 0 0	71 (95,9) 0 3 (4,1)
Metastasierungsstatus zu Studienbeginn, n (%) M0 M1 MX Missing	0 39 (100,0) 0 0	0 74 (100,0) 0 0
Zeit seit Erstdiagnose (in Monaten) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	39 (100) 19,7 ± 24,50 13,0 0,7; 120,9	74 (100,0) 18,8 ± 22,28 10,6 0,7; 120,9

Tabelle B-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab N=39 Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab N=74 Datenschnitt 26. Sept. 2017
Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (in Monaten) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	39 (100) 5,8 ± 6,44 3,1 0,6; 27,7	73 (98,6) 5,6 ± 6,27 2,5 0,6; 27,7
Zeit seit letzter Progression vor Studieneinschluss (in Monaten) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	35 (89,7) 1,3 ± 0,96 1,0 0,4; 5,0	62 (83,8) 1,3 ± 1,19 1,0 0,0; 6,2
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn Ja Nein Fehlende Angabe	26 (66,7) 8 (20,5) 5 (12,8)	46 (62,2) 20 (27,0) 8 (10,8)
Behandlungsdauer (in Monaten^a) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	39 (100) 3,7 ± 2,98 2,8 0,5; 11,5	74 (100) 4,3 ± 4,44 2,3 0,5; 17,5
Beobachtungsdauer (in Monaten) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	39 (100) 5,2 ± 3,02 5,1 0,3; 11,3	74 (100) 7,1 ± 5,09 6,7 0,2; 17,4
a: Originalangabe in Wochen, Umrechnung: Monate=Wochen/4,35. Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; STD: Standardabweichung.		

Eine Übersicht über die Analysepopulationen ist in Tabelle B-3 zu finden.

Tabelle B-30: Übersicht der Analysepopulationen – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
Analysepopulation	Anzahl Patienten	Anzahl Patienten
FAS	39	74
FAS mit Follow-Up ≥ 6 Wochen	35	k.A.
FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate	29	50
FAS mit Follow-Up ≥ 6 Monate	14	39

Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; k.A.: keine Angaben.

B.3 Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts vom 26. September 2017 waren 16 (21,6%) der 74 Patienten des FAS verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit war zum Zeitpunkt dieses Datenschnittes noch nicht erreicht. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls für das mediane Überleben betrug 10,8 Monate. Die 6-Monats-Überlebensrate nach Kaplan-Meier lag bei 82%; die 12-Monatsrate bei 58% (Tabelle B-4).

Tabelle B-31: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
FAS	N=39	N=74
Patienten mit Ereignis (Tod), n (%)	6 (15,4)	16 (21,6)
Zensierte Patienten, n (%)	33 (84,6)	58 (78,4)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a	NE [9,1; NE]	NE [10,8; NE]
Überlebensraten [95%-KI] ^a in % nach		
3 Monaten	91 [75;97]	89 [77;94]
6 Monaten	83 [64;93]	82 [68;90]
9 Monaten	-	76 [62;86]
12 Monaten	-	58 [37;74]

a: Kaplan-Meier-Schätzer
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.

Figure 15.2.4.19: Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival - Full Analysis Set
Product-Limit Survival Estimate (N=74)

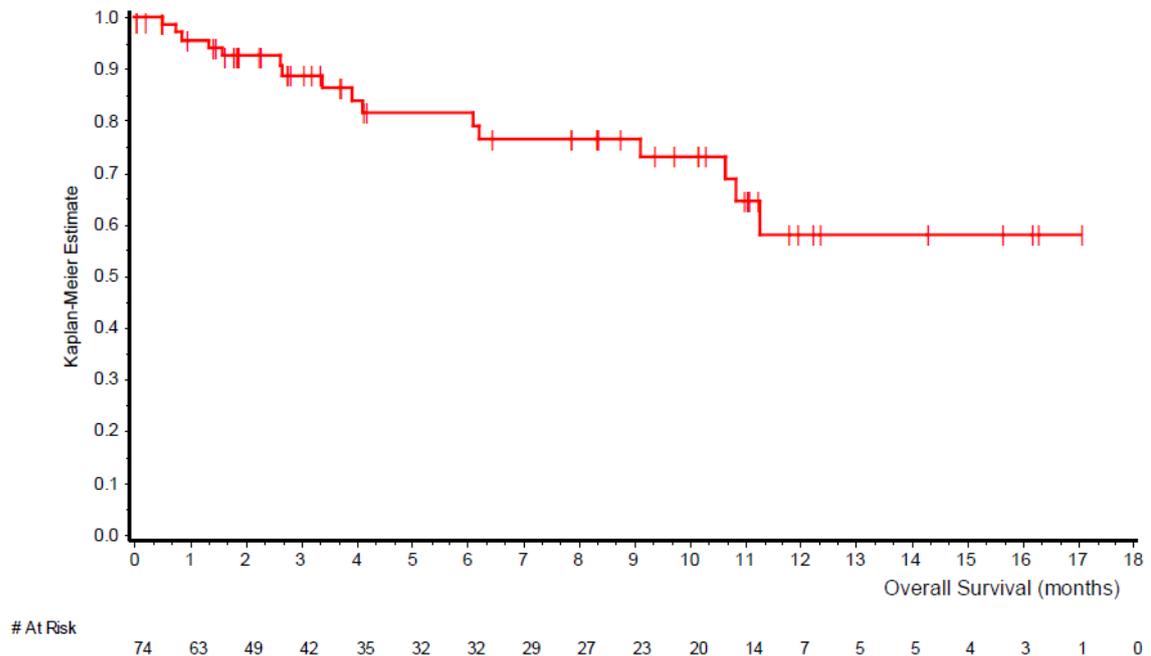


Abbildung B-4: Kaplan-Meier-Schätzer für Gesamtüberleben – Patienten ohne Vorbehandlung

B.4 Progressionsfreies Überleben Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts lag die mediane progressionsfreie Zeit (gemäß Bewertung durch das IERC) nach Kaplan-Meier-Schätzung bei 4,2 Monaten (95%-KI: [2,9; 12,7]). Von den 41 Patienten, die als zensierte Beobachtungen in der Kaplan-Meier-Schätzung berücksichtigt wurden, hatten 3 Patienten (4,1%) eine neue antineoplastische Therapie begonnen, 1 Patient (1,4%) zog sein Einverständnis an der Studienteilnahme zurück und 37 Patienten (50%) befanden sich weiterhin progressionsfrei in der Studie. Die 6-Monatsrate für das progressionsfreie Überleben nach Kaplan-Meier lag bei 46%; die 12-Monatsrate bei 36% (Tabelle B-5).

Tabelle B-32: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
IERC-Bewertung, FAS	N=39	N=74
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	15 (38,5)	33 (44,6)
Zensierte Patienten, n (%)	24 (61,5)	41 (55,4)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a	9,1 [1,9;NE]	4,2 [2,9; 12,7]
Progressionsfreie Überlebensraten [95%-KI] ^a in % nach		
3 Monaten	67 [48;80]	61 [48;73]
6 Monaten	52 [31;69]	46 [32;59]
9 Monaten	-	40 [25;54]
12 Monaten	-	36 [22;51]
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.		

B.5 Tumoransprechen

Von den 50 Patienten mit einer ausreichenden Nachbeobachtungsdauer von 3 Monaten erreichten 25 Patienten (50%; 95%-KI: [35,5; 64,5]) ein objektives Ansprechen, 17 Patienten (34,0%) erreichten ein partielles Ansprechen (Rückgang der Tumorerkrankungen um mindestens 30%), 8 Patienten (16%) erreichten ein komplettes Ansprechen, was einem Verschwinden aller Tumorerkrankungen entspricht (Tabelle B-6). Bei Patienten mit bestätigtem Tumoransprechen (N=25) betrug die Zeit bis zum Erreichen des Ansprechens (CR oder PR) im Median 6 Wochen (Tabelle B-10) und entspricht damit den Ergebnissen in Patienten mit Vorbehandlung (6,1 Wochen). Die Dauer des Ansprechens lag bei den Patienten mit bestätigtem Ansprechen im Median bei 11,3 Monaten (Tabelle B-8). 37,4% der Patienten (95%-KI: [21,8; 53,0]) erreichte ein Ansprechen, das mindestens 6 Monate andauerte (Tabelle B-14).

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu diesen Endpunkten für die Subpopulation der Patienten mit einer längeren Nachbeobachtungszeit (mindestens 6 Monate) und gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt sind in Tabelle B-7, Tabelle B-9 und Tabelle B-11 bis Tabelle B-13, dargestellt.

Abbildung B-2 stellt für die Patienten mit bestätigtem Ansprechen und einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens 3 Monaten (N=25) den zeitlichen Verlauf und die Dauer des Ansprechens dar. Die entsprechende grafische Darstellung für Patienten mit einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens 6 Monaten (N=20) ist in Abbildung B-3 zu finden

Tabelle B-33: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu

bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
IERC-Bewertung – FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate	N=29	N=50
Bestätigtes Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Komplettes Ansprechen	4 (13,8)	8 (16,0)
Teilweises Ansprechen	14 (48,3)	17 (34,0)
Stabile Erkrankung	3 (10,3)	6 (12,0)
Progression	7 (24,1)	15 (30,0)
Nicht auswertbar	1 (3,4)	3 (6,0)
Objektive Ansprechrates		
n (%)	18 (62,1)	25 (50,0)
[95%-KI] ^a	[42,3;79,3]	[35,5;64,5]
a: Exaktes Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall.		

Tabelle B-34: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Tumoransprechen gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
Prüfarzt-Bewertung – FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate	N=29	N=50
Bestätigtes Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Komplettes Ansprechen	3 (10,3)	4 (8,0)
Teilweises Ansprechen	13 (44,8)	21 (42,0)
Stabile Erkrankung	5 (17,2)	7 (14,0)
Progression	7 (24,1)	16 (32,0)
Nicht auswertbar	1 (3,4)	2 (4,0)
Objektive Ansprechrates		
n (%)	16 (55,2)	25 (50,0)
[95%-KI] ^a	[35,7;73,6]	[35,5;64,5]
a: Exaktes KI nach Clopper-Pearson Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall.		

Tabelle B-35: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
IERC-Bewertung – FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate	N=18^a	N=25^a
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	3 (16,7)	7 (28,0)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (83,3)	18 (72,0)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^b	NE [4,0;NE]	11,3 (5,6; NE)
Dauer des Ansprechens [95%-KI] ^b in % von mindestens		
3 Monaten	93 [61;99]	84 [59; 95]
6 Monaten	83 [46;96]	73 [46; 88]
9 Monaten	-	66 [40; 84]
12 Monaten	-	33 [2; 74]
a: Patienten mit bestätigtem Ansprechen b: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.		

Tabelle B-36: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Dauer des Ansprechens gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
Prüfarzt-Bewertung – FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate	N=16^a	N=25
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	2 (12,5)	6 (24,0)
Zensierte Patienten, n (%)	14 (87,5)	19 (76,0)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^b	NE [4,0;NE]	12,7 [8,2;NE]
Dauer des Ansprechens [95%-KI] ^b in % von		
3 Monaten	100 [-; -]	100 [-; -]
6 Monaten	89 [43;98]	84 [58; 95]
9 Monaten	-	71 [44; 87]
12 Monaten	-	71 [44; 87]
a: Patienten mit bestätigtem Ansprechen b: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.		

Tabelle B-37: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (in Wochen) gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit)– Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. September 2017
	N=18 ^a	N=25 ^a
IERC-Bewertung – FAS mit Follow- Up ≥ 3 Monate		
Mittelwert \pm STD	7,0 \pm 2,90	6,9 \pm 2,70
Median	6,1	6,0
Minimum; Maximum	5; 17	5; 17

a: Patienten mit bestätigtem Ansprechen
 Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; STD: Standardabweichung.

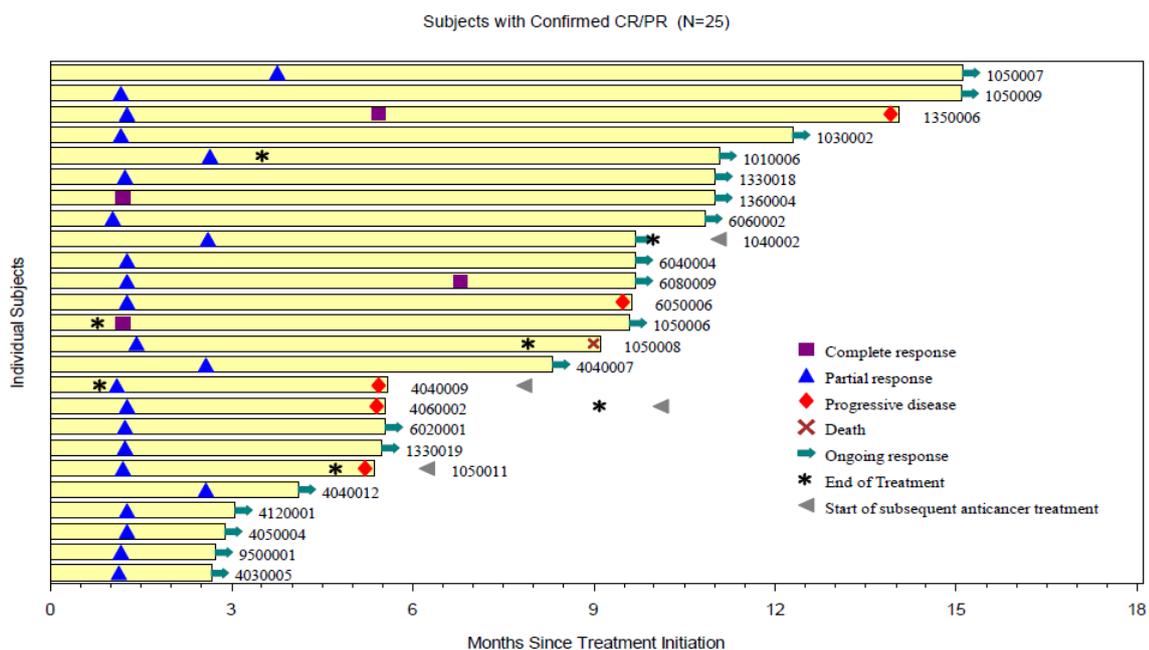


Abbildung B-5: Zeit bis zum Tumoransprechen (CR/PR) und Dauer des Tumoransprechens (CR/PR) gemäß IERC-Bewertung, FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate – Patienten ohne Vorbehandlung

Tabelle B-38: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Zeit bis zum Ansprechen gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt (in Wochen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 3 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017 N=16 ^a	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017 N=25 ^a
Prüfarzt- Bewertung – FAS mit Follow- Up ≥ 3 Monate		
Mittelwert \pm STD	7,4 \pm 3,31	7,3 \pm 3,03
Median	6,1	6,1
Minimum; Maximum	5; 17	5; 17
a: Patienten mit bestätigtem Ansprechen Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; STD: Standardabweichung		

Tabelle B-39: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Tumoransprechen gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit Follow-up ≥ 6 Monate) – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept 2017
IERC-Bewertung – FAS mit Follow- Up ≥ 6 Monate	N=14	N=39
Bestätigtes Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Komplettes Ansprechen	4 (28,6)	7 (17,9)
Teilweises Ansprechen	6 (42,9)	13 (33,3)
Stabile Erkrankung	1 (7,1)	5 (12,8)
Progression	2 (14,3)	10 (25,6)
Nicht auswertbar	1 (7,1)	3 (7,7)
Objektive Ansprechrates		
n (%)	10 (71,4)	20 (51,3)
[95%-KI] ^a	[41,9;91,6]	[34,8;67,6]
a: Exaktes KI nach Clopper-Pearson Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall.		

Tabelle B-40: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Dauer des Ansprechens gemäß IERC-Bewertung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit ≥ 6 Monate Nachbeobachtungszeit) – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
IERC-Bewertung – FAS mit Follow-Up ≥ 6 Monate	N=10^a	N=20^a
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	2 (20,0)	7 (35,0)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (80,0)	13 (65,0)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^b	NE [4,0;NE]	11,3 (5,6;-)
Dauer des Ansprechens [95%-KI] ^b in % von mindestens		
3 Monaten	100 [nicht berechenbar]	84 [59; 95]
6 Monaten	89 [43;98]	73 [46; 88]
9 Monaten	-	66 [39; 83]
12 Monaten	-	33 [2; 74]

a: Patienten mit bestätigtem Ansprechen
b: Kaplan-Meier-Schätzer
Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.

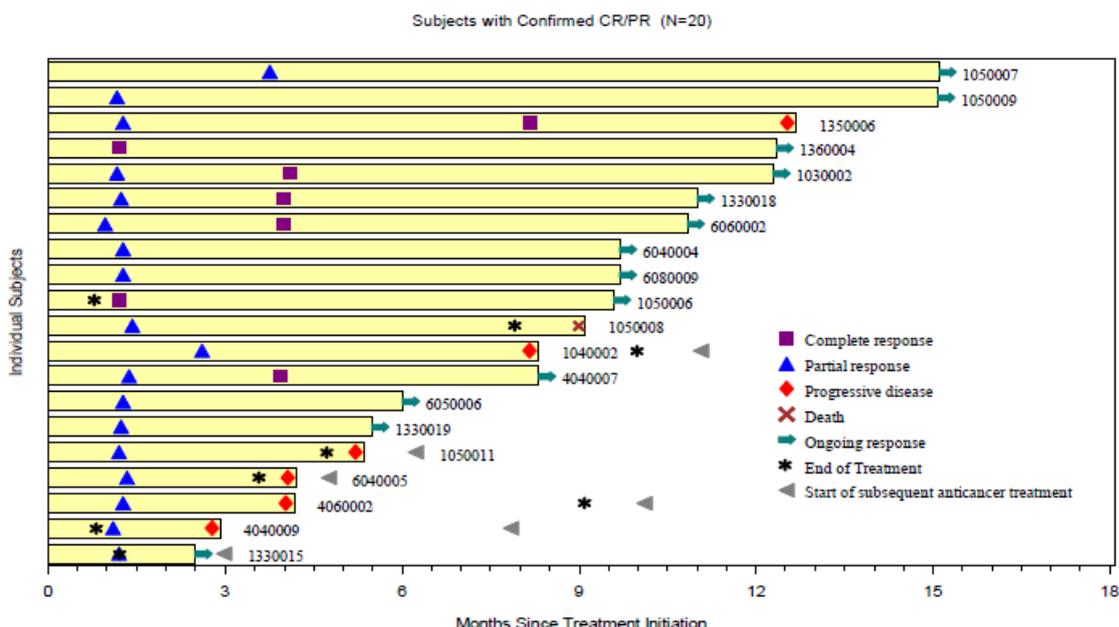


Abbildung B-6: Zeit bis zum Tumoransprechen (CR/PR) und Dauer des Tumoransprechens (CR/PR) gemäß IERC-Bewertung, FAS mit Follow-Up ≥ 6 Monate – Patienten ohne Vorbehandlung

Tabelle B-41: Ergebnisse für das Dauerhafte Ansprechen (≥ 6 Monate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab N=74	
	Datenschnitt 24. März 2017	Datenschnitt 26. Sept. 2017
ITT-Analyseset	N=14	N=39
Dauerhafte Ansprechrate (%) [95%-KI] ^a (Response-Status nach 6 Monaten)	-	37,4 [21,8; 53,0]
a: Dieser Endpunkt wurde erst in der SAP Version 3.0 ergänzt und lag zum Datenschnitt vom 24. März 2017 noch nicht vor. Abkürzungen: ITT: Intention to Treat, SAP: Statistischer Analyseplan.		

B.6. EQ-5D VAS

Für den EQ-5D VAS ergab die ITT-Analyse eine Rate von 70,3% der Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde, bezugnehmend auf einem minimalem MID von 7 Scorepunkten. Legt man einen maximalen MID von 10 Scorepunkten zugrunde so lag die Rate bei 73,0% (Tabelle B-15).

Tabelle B-42: Ergebnisse für Verschlechterung des Gesundheitszustandes zur Ausgangslage gemessen anhand der MID des EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=74
ITT-Analyseset	
Responder EQ-5D VAS ≤ -10	
Ja	13 (17,6%)
Nein	54 (73,0%)
Missing	7 (9,5%)
Responder EQ-5D VAS <-7	
Ja	15 (20,3%)
Nein	52 (70,3%)
Missing	7 (9,5%)
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.	

B.7. FACT-M

Der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verschlechterung der Lebensqualität und der Symptomatik gemessen anhand der FACT-M und die entsprechenden Sensitivitätsanalysen sind in den folgenden Tabellen dargestellt (Tabelle B-16 bis Tabelle B-18).

Für den FACT-M und die entsprechenden Subskalen, ergab die ITT-Analyse einen Ratenbereich von 47,3% (FACT-M Physical Well Being) bis 66,2% (FACT-M Melanoma

Surgical Scale) von Patienten, für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung gemessen wurde bezugnehmend auf einem minimalem MID. Legt man einen maximalen MID zugrunde, so lag der Bereich zwischen 64,9% (FACT-M Physical Well Being) und 78,4% (FACT-M Emotional Well Being).

In 67,6% der Patienten kam es zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer Verschlechterung der Schmerz-Symptomatik (FACT-M Variable „I have pain“). Auch das über den FACT-M abgefragte Symptom Fatigue blieb im Verlauf der Studie in 59,5% stabil; in diesen Patienten kam es zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer Verschlechterung der Fatigue (FACT-M Variable „I feel fatigued“).

Tabelle B-43: Ergebnisse für Verschlechterung der Lebensqualität zur Ausgangslage gemessen anhand der maximalen MID des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=74
ITT-Analyseset	
FACT-G total score \leq -8	
Ja	12 (16.2%)
Nein	54 (73.0%)
Missing	8 (10.8%)
FACT-M Physical Well Being \leq -3	
Ja	18 (24.3%)
Nein	48 (64.9%)
Missing	8 (10.8%)
FACT-M Social/Family Well Being \leq -3	
Ja	17 (23.0%)
Nein	49 (66.2%)
Missing	8 (10.8%)
FACT-M Emotional Well Being \leq -3	
Ja	8 (10.8%)
Nein	58 (78.4%)
Missing	8 (10.8%)
FACT-M Functional Well Being \leq -4	
Ja	17 (23.0%)
Nein	49 (66.2%)
Missing	8 (10.8%)
FACT-M Melanoma Subscale \leq -5	
Ja	15 (20.3%)
Nein	51 (68.9%)
Missing	8 (10.8%)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=74
ITT-Analyseset	
FACT-M Melanoma Surgical Scale ≤ -3	
Ja	12 (16.2%)
Nein	54 (73.0%)
Missing	8 (10.8%)
FACT-M total score ≤ -12	
Ja	12 (16.2%)
Nein	54 (73.0%)
Missing	8 (10.8%)
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.	

Tabelle B-44: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Verschlechterung der Lebensqualität zur Ausgangslage gemessen anhand der minimalen MID des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=74
ITT-Analyseset	
FACT-G total score ≤ -4	
Ja	23 (31,1%)
Nein	43 (58,1%)
Missing	8 (10,8%)
FACT-M Physical Well Being ≤ -1	
Ja	31 (41,9%)
Nein	35 (47,3%)
Missing	8 (10,8%)
FACT-M Social/Family Well Being ≤ -1	
Ja	26 (35,1%)
Nein	40 (54,1%)
Missing	8 (10,8%)
FACT-M Emotional Well Being ≤ -1	
Ja	20 (27,0%)
Nein	46 (62,2%)
Missing	8 (10,8%)
FACT-M Functional Well Being ≤ -2	
Ja	23 (31,1%)
Nein	43 (58,1%)
Missing	8 (10,8%)
FACT-M Melanoma Subscale ≤ -2	
Ja	30 (40,5%)
Nein	36 (48,6%)
Missing	8 (10,8%)
FACT-M Melanoma Surgical Scale ≤ -2	
Ja	17 (23,0%)
Nein	49 (66,2%)
Missing	8 (10,8%)

FACT-M total score ≤ -5	
Ja	25 (33,8%)
Nein	41 (55,4%)
Missing	8 (10,8%)

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.

Tabelle B-45: Ergebnisse für Verschlechterungen der Symptome Fatigue und Schmerz gemessen anhand des FACT-M aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) Datenschnitt 26. Sept. 2017	Avelumab N=74
ITT-Analyseset	
„I have pain“	
Ja	16 (21,6)
Nein	50 (67,6)
Missing	8 (10,8)
„I feel fatigued“	
Ja	22 (29,7)
Nein	44 (59,5)
Missing	8 (10,8)
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.	

B.8. Sicherheit

Zum Zeitpunkt des neuen Datenschnitts vom 26. September 2017 trat bei 27 nicht vorbehandelten Patienten (36,5%) des Safety-Analysesets (N=74) mindestens ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis auf. Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 traten bei 28 (37,8%) Patienten auf. Der überwiegende Anteil an SUE und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 waren nicht therapieassoziiert. Bei 14 Patienten (18,9%) führten UE zu einem Therapieabbruch. Der Anteil der Patienten, bei denen immunvermittelte UE auftraten lag bei 17,6%; der Anteil der Patienten bei denen mindestens eine infusionsbedingte Reaktion dokumentiert wurde lag bei 27,0%. Der überwiegende Teil der immunvermittelten UE und infusionsbedingten Reaktionen war leicht oder moderat (Tabelle B-19).

Eine Übersicht der häufigsten unerwünschten Ereignisse (Inzidenz von $\geq 10\%$) klassifiziert nach MedDRA System-Organklassen und Preferred Term befinden sich in Tabelle B-20.

Tabelle B-46: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
Safety-Analyseset	N=39 n (%)	N=74 n (%)
Schwerwiegende UE	12 (30,8)	27 (36,5)
UE vom CTCAE-Grad ≥ 3	17 (43,6)	28 (37,8)
UE, das zum Therapieabbruch führte	8 (20,5)	14 (18,9)
UE mit Todesfolge	2 (5,1)	5 (6,8)
UE von besonderem Interesse:		
Immunvermitteltes UE ^a	6 (15,4)	13 (17,6)
Immunvermittelter Rash	5 (12,8)	8 (10,8)
Immunvermittelte Pneumonitis	0	0
Immunvermittelte Hepatitis	0	2 (2,7)
Immunvermittelte Kolitis	0	0

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017
Safety-Analyseset	N=39 n (%)	N=74 n (%)
Immunvermittelte Endokrinopathien (Schilddrüsenstörungen)	1 (2,6)	2 (2,7)
Andere immunvermittelte Ereignisse (Autoimmunerkrankungen)	0	0
Andere immunvermittelte Myositis (Autoimmunerkrankungen)	k.A.	1 (1,4)
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	0	1 (1,4)
Schwere Immunvermittelte UE Grad ≥ 3	k.A.	3 (4,1)
Infusionsbedingte Reaktion ^b	10 (25,6)	20 (27,0)
Schwere Infusionsreaktionen Grad ≥ 3	1 (2,6)	1 (1,4)

a: Aktualisierte Definition: Basierend auf Fallbeschreibungen klassifiziert durch einen medizinischen Review.

b: Aktualisierte Definition: Präspezifizierte MedDRA Preferred Terms (Version 19.1): Preferred Terms der Symptom-Kategorie mussten nach der Infusion am gleichen Tag auftreten und innerhalb von 2 Tagen nach Auftreten verschwunden sein; Preferred Terms der Reaktions-Kategorie mussten nach der Infusion am gleichen Tag oder einen Tag danach auftreten, unabhängig vom Zeitpunkt des Verschwindens.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k.A.: keine Angaben; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten UE und UE mit CTCAE Grad ≥ 3 sind in Tabelle B-20 zusammengefasst.

Tabelle B-47: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen und Unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) Safety-Analyseset	Avelumab N=74 Datenschnitt 26. Sept. 2017	
	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	40 (54,1)	4 (5,4)
Obstipation	13 (17,6)	0
Nausea	12 (16,2)	0
Diarrhoe	11 (14,9)	1 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	40 (54,1)	5 (6,8)
Fatigue	13 (17,6)	0
Asthenie	11 (14,9)	0
Schüttelfrost	8 (10,8)	0
Untersuchungen	31 (41,9)	8 (10,8)
Gewichtsverlust	12 (16,2)	0
Lipase erhöht	8 (10,8)	2 (2,7)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	27 (36,5)	4 (5,4)
Appetitverlust	8 (10,8)	2 (2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	23 (31,1)	5 (6,8)
Husten	10 (13,5)	0
Dyspnoe	9 (12,2)	1 (1,4)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) Safety-Analyseset	Avelumab N=74 Datenschnitt 26. Sept. 2017	
	Alle Grade n (%)	Grad ≥3 n (%)
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	21 (28,4)	1 (1,4)
Rückenschmerzen	9 (12,2)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (27,0)	4 (5,4)
Erkrankungen der Haut und Unterhaut	20 (27,0)	0
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (20,3)	1 (1,4)
Infusionsbedingte Reaktionen	8 (10,8)	1 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (20,3)	5 (6,8)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	13 (17,6)	3 (4,1)
Anämie	9 (12,2)	3 (4,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (16,2)	4 (5,4)
Gefäßerkrankungen	11 (14,9)	7 (9,5)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (13,5)	0
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.		

Bei 14 Patienten (18,9%) ohne Vorbehandlung führten UE zu einem Therapieabbruch (Tabelle B-21). Bei drei der UE handelte es sich um infusionsbedingte Reaktionen, akute Nierenschädigung trat zweimal auf. Alle weiteren UE die zum Therapieabbruch führten waren Einzelereignisse (n≤1).

Tabelle B-48: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen die zum Therapieabbruch führten - Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) Safety-Analyseset	Avelumab n (%) N=74
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Datenschnitt 26. Sept. 2017
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,7)
Krankheitsprogression	1 (1,4)
Gangstörung	1 (1,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1,4)
Cholangitis	1 (1,4)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (4,1)
Infusionsbedingte Reaktionen	3 (4,1)
Untersuchungen	3 (4,1)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,4)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (1,4)
Elektrokardiogramm anomal	1 (1,4)
Leberfunktionstest erhöht	1 (1,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1,4)
Myositis	1 (1,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (4,1)
Adenokarzinom der Lunge	1 (1,4)
Progression eines malignen Neoplasmas	1 (1,4)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) Safety-Analyseset	Avelumab n (%) N=74
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Datenschnitt 26. Sept. 2017
Paraneoplastisches Syndrom	1 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,4)
Paraneoplastische Enzephalomyelitis	1 (1,4)
Polyneuropathie bei maligner Erkrankung	1 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (2,7)
Akute Nierenschädigung	2 (2,7)
Gesamt	14 (18,9)
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

B.9. Subgruppenergebnisse

Die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, geografischer Region, Krankheitslast zu Studienbeginn und dem Vorhandensein viszeraler Metastasen zu Studienbeginn zeigten weitgehend konsistente Ergebnisse für die betrachteten Endpunkte (Tabelle B-22 bis Tabelle B-27). Keiner der durchgeführten statistischen Tests ergab signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppenkategorien. Bei der Interpretation von Subgruppenergebnissen ist einerseits die begrenzte Zahl an Patienten bzw. Ereignissen andererseits die fehlende Differenzierbarkeit zwischen prognostischen und prädiktiven Faktoren aufgrund des einarmigen Studiendesigns zu berücksichtigen. Subgruppenergebnisse nach Biomarkern (PD-L1 Expressionsstatus und IHC-MCV Status) liegen für diesen Teil der Studie noch nicht vor.

Tabelle B-49: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; FAS – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017 (N=74)			
	N	Patienten mit Ereignis (Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a
Geschlecht				
Männlich	51	12 (23,5)	39 (76,5)	NE [9,1;NE]
Weiblich	23	4 (17,4)	19 (82,6)	NE [10,8;NE]
	<i>HR (Weiblich vs. Männlich): 0,86 [0,28; 2,66]</i>			
Alter				
<65 Jahre	13	4 (30,8)	9 (69,2)	NE [0,9;NE]
≥65 Jahre	61	12 (19,7)	49 (80,3)	NE [10,8;NE]
	<i>HR (≥ 65 vs. < 65): 0,51 [0,16; 1,58]</i>			
Geografische Region				
Nordamerika	27	6 (22,2)	21 (77,8)	NE [10,8;NE]
West Europa	39	9 (23,1)	30 (76,9)	NE [6,1;NE]
Rest der Welt	8	1 (12,5)	7 (87,5)	NE [1,3;NE]
	<i>HR (Nordamerika vs. West Europa): 0,47[0,15; 1,42]</i> <i>HR (Rest der Welt vs. West Europa): 1,37 [0,16; 11,87]</i>			
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)				
≤Median	32	5 (15,6)	27 (84,4)	NE [10,6;NE]
>Median	32	11 (34,4)	21 (65,6)	NE [4,1;NE]
Nicht bekannt	10	0	10 (100)	NE [NE;NE]
	<i>HR (SLD > median vs. ≤ median): 2,44 [0,85; 7,05]</i>			

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017 (N=74)			
	N	Patienten mit Ereignis (Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn				
Ja	46	14 (30,4)	32 (69,6)	NE [9,1;NE]
Nein	20	2 (10,0)	18 (90,0)	NE [6,1;NE]
	<i>HR (ja vs.nein): 3,09 [0,70; 13,64]</i>			
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.				

Tabelle B-50: Subgruppenanalysen: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, RECIST Version 1.1, IERC-Auswertung; FAS – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 017 (N=74)			
	N	Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a
Geschlecht				
Männlich	51	24 (47,1)	27 (52,9)	4,2 (1,4; 12,7)
Weiblich	23	9 (39,1)	14 (60,9)	6,9 (1,4; -)
	<i>HR (Weiblich vs. Männlich): 0,82 [0,38; 1,77]</i>			
Alter				
<65 Jahre	13	6 (46,2)	7 (53,8)	2,7 [0,4; NE]
≥65 Jahre	61	27 (44,3)	34 (55,7)	5,4 [2,9; 12,7]
	<i>HR (≥ 65 vs. < 65): 0,70 [0,29; 1,70]</i>			
Geografische Region				
Nordamerika	27	11 (40,7)	16 (59,3)	9,1 (4,2; -)
West Europa	39	20 (51,3)	19 (48,7)	4,2 (1,4; 4,2)
Rest der Welt	8	2 (25,0)	6 (75,0)	NE [1,1; NE]
	<i>HR (Nordamerika vs. West Europa): 0,49 [(0,23; 1,07]</i> <i>HR (Rest der Welt vs. West Europa): 0,71 [0,16; 3,09]</i>			
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)				
≤Median	32	11 (34,4)	21 (65,6)	6,9 [4,2; NE]
>Median	32	22 (68,8)	10 (31,3)	1,9 [1,2; 8,3]
	10	0	10 (100)	NE [NE; NE]

Nicht bekannt				
	<i>HR (SLD > median vs. <= median): 2,07 [1,00;4,29]</i>			
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn				
Ja	46	26 (56,5)	20 (43,5)	4,2 [1,4; 9,1]
Nein	20	7 (35,0)	13 (65,0)	5,4 [1,4;NE]
	<i>HR (ja vs. nein): 1,65 [0,72; 3,82]</i>			
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.				

Tabelle B-51: Subgruppenanalysen: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, RECIST Version 1.1, IERC-Auswertung, FAS mit Follow-Up ≥3 Monate – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept 2017 (N=50 ^a)					
	N ^a	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	ORR n (%) [95%-KI] ^b
Geschlecht						
Männlich	37	6 (16,2)	12 (32,4)	4 (10,8)	13 (35,1)	18 (48,6) [31,9;65,6]
Weiblich	13	2 (15,4)	5 (38,5)	2 (15,4)	2 (15,4)	7 (53,8) [25,1;80,8]
	<i>OR (Weiblich vs. Männlich): 1,23 [0,29; 5,37]; p=1,000^c</i>					
Alter						
<65 Jahre	9	0	4 (44,4)	0	4 (44,4)	4 (44,4) [13,7;78,8]
≥65 Jahre	41	8 (19,5)	13 (31,7)	6 (14,6)	11 (26,8)	21 (51,2) [35,1;67,1]
	<i>OR (>= 65 vs. < 65): 1,31 (0,24; 7,59); p=1,000^c</i>					
Geografische Region						
Nordamerika	21	5 (23,8)	7 (33,3)	4 (19,0)	4 (19,0)	12 (57,1) [34,0;78,2]
West Europa	27	3 (11,1)	9 (33,3)	2 (7,4)	10 (37,0)	12 (44,4) [25,5;64,7]
Rest der Welt	2	0	1 (50,0)	0	1 (50,0)	1 (50,0) [1,3;98,7]
	<i>OR (Nordamerika vs. West Europa): 1,67 [0,46; 6,15]; p=0,5612^c</i> <i>OR (Rest der Welt vs. West Europa): 1,25 [0,01; 104,57]; p=1,000^c</i>					
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)						
≤Median	21	4 (19,0)	8 (38,1)	4 (19,0)	4 (19,0) 11	12 (57,1) [34,0;78,2]
>Median	27	3 (11,1)	9 (33,3)	2 (7,4)	(40,7)	12 (44,4) [25,5;64,7]
Nicht bekannt	2	1 (50,0)	0	0	0	1 (50,0) [1,3;98,7]
	<i>OR (SLD > median vs. ≤ median): 0,60 [0,16; 2,19]; p=0,5612^c</i>					

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept 2017 (N=50 ^a)					
	N ^a	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	ORR n (%) [95%-KI] ^b
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn						
Ja	35	5 (14,3)	11 (31,4)	4 (11,4)	12 (34,3)	16 (45,7) [28,8;63,4]
Nein	15	3 (20,0)	6 (40,0)	2 (13,3)	3 (20,0)	9 (60,0) [32,3; 83,7]
	<i>OR (ja vs. nein): 0,56 [0,13; 2,25]; p=0,5380^c</i>					
<p>a: Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Monaten; auf N fehlende Angaben in CR/PR/SD/PD waren nicht auswertbar b: Exaktes KI nach Clopper-Pearson c: Fishers exakter Test Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrte; PD: Progression; PR: Teilweises Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung.</p>						

Tabelle B-52: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, RECIST Version 1.1, IERC-Auswertung; FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017 (N=25 ^a)			
	N	Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^b
Geschlecht				
Männlich	18	5 (27,8)	13 (72,2)	11,3 [4,0;NE]
Weiblich	7	2 (28,6)	5 (71,4)	NE [2,8;NE]
Alter				
<65 Jahre	4	1 (25,0)	3 (75,0)	NE [2,8;NE]
≥ 65 Jahre	21	6 (28,6)	15 (71,4)	11,3 [5,6;11,3]
Geografische Region				
Nordamerika	12	4 (33,3)	8 (66,7)	11,3 [5,6;NE]
West Europa	12	3 (25,0)	8 (75,0)	NE [1,7;NE]
Rest der Welt	1	0	1 (100)	NE [NE;NE]
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)				
\leq Median	12	3 (25,0)	9 (75,0)	NE [2,8;NE]
>Median	12	4 (33,3)	8 (66,7)	11,3 [2,8;NE]
Nicht bekannt	1	0	1 (100,0)	NE [NE;NE]
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn				
Ja	16	5 (31,3)	11 (68,8)	11,3 [5,6;NE]
Nein	9	2 (22,2)	7 (77,8)	NE [2,8;NE]

a: Für die Analyse der Dauer des Ansprechens werden jeweils nur die Patienten betrachtet, die laut IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein bestätigtes

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017 (N=25 ^a)			
	N	Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod) n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^b
Ansprechen zeigten. b: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.				

Tabelle B-53: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegende unerwünschten Ereignissen, Unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017			
	N	Schwerwiegende UE n (%)	UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 n (%)	UE, die zum Therapieabbruch führen n (%)
Gesamtpopulation	74	27 (36,5)	28 (37,8)	14 (18,9)
Geschlecht				
Männlich	51	17 (33,3)	18 (35,3)	9 (17,6)
Weiblich	23	10 (43,5)	10 (43,5)	5 (21,7)
Alter				
<65 Jahre	13	5 (38,5)	4 (30,8)	3 (23,1)
≥ 65 Jahre	61	22 (36,1)	24 (39,3)	11 (18,0)
Geografische Region				
Nordamerika	27	8 (29,6)	11 (40,7)	7 (25,9)
Europa	39	17 (43,6)	15 (38,5)	7 (17,9)
Rest der Welt	8	2 (25,0)	2 (25,0)	0
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)				
\leq Median	32	9 (28,1)	12 (37,5)	6 (18,8)
>Median	32	17 (53,1)	16 (50,0)	8 (25,0)
Nicht bekannt	10	1 (10,0)	0	0
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn				
Ja	46	21 (45,7)	22 (47,8)	11 (23,9)
Nein	20	5 (25,0)	6 (30,0)	3 (15,0)

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017			
	N	Schwerwiegende UE n (%)	UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 n (%)	UE, die zum Therapieabbruch führen n (%)
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle B-54: Subgruppenanalysen: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Immunvermittelte UE und Infusionsbedingte Reaktionen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden; Safety-Analyseset – Patienten ohne Vorbehandlung

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 26. Sept. 2017		
	N	Immunvermittelte UE n (%)	Infusionsbedingte Reaktionen n (%)
Gesamtpopulation	74	13 (17,6)	20 (27,0)
Geschlecht			
Männlich	51	10 (19,6)	14 (27,5)
Weiblich	23	3 (13,0)	6 (26,1)
Alter			
<65 Jahre	13	2 (15,4)	2 (15,4)
≥65 Jahre	61	11 (18,0)	18 (29,5)
Geografische Region			
Nordamerika	27	8 (29,6)	6 (22,2)
Europa	39	4 (10,3)	11 (28,2)
Rest der Welt	8	1 (12,5)	3 (37,5)
Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers)			
≤Median	32	8 (25,0)	7 (21,9)
>Median	32	3 (9,4)	10 (31,3)
Nicht bekannt	10	2 (20,0)	3 (30,0)
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn			
Ja	46	9 (19,6)	14 (30,4)
Nein	20	3 (15,0)	4 (20,0)

Abkürzungen: UE: Unerwünschte Ereignisse

5.3 Stellungnahme der Dr. Felix Kiecker, Charité Universitätsmedizin Berlin

Datum	10.Januar 2018
Stellungnahme zu	Avelumab
Stellungnahme von	Felix Kiecker, Universitätsmedizin Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Felix Kiecker, Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir waren bereits frühzeitig in die Entwicklung von Avelumab zur Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms (MCC) eingebunden und haben mit der Substanz klinische Erfahrung sammeln können: zum einen als Leiter der klinischen Prüfung in Deutschland im Rahmen beider Teile der Javelin 200 Studie sowie auch im „Early-Access-Programm“ und nach Zulassung auch im Rahmen der klinischen Regelversorgung seit September 2017.</p> <p>Insgesamt können wir aktuell Erfahrungen mit Avelumab bei 10 Patienten an unserem Zentrum überblicken.</p> <p>Darüber hinaus gibt es einen regelmäßigen Austausch im gut etablierten Netzwerks der dermatoonkologischen Zentren in Deutschland, die im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) organisiert sind. Unter der Federführung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie wurde auch eine S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Merkelzellkarzinoms erstellt, die zuletzt 2012 aktualisiert worden ist [1].</p> <p>Die Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom befinden sich in einer ausweglosen Situation sowohl in der therapienaiven als auch in der vorthera-pierten Situation. Für sie stand bis zum Start der ersten Studien mit Checkpoint-Inhibitoren keine wirksame oder zugelassene Therapie zur Verfügung. Stattdessen orientierte man sich an den Chemotherapieschemata anderer neuroendokriner Karzinome - insbesondere am kleinzelligen Lungenkarzinom.</p>	

Stellungnehmer: Felix Kiecker, Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insofern besteht für diese Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ein großer Therapiebedarf. Wir sehen durch unsere bisherigen Erfahrungen mit Avelumab, dass sich die Situation für diese Patienten grundlegend geändert und ihnen nun einen neuen Weg eröffnet hat.</p> <p>Was macht das Merkelzellkarzinom aus? Das Merkelzellkarzinom ist ein hochmaligner Hauttumor, der auch als neuroendokrines Karzinom der Haut bezeichnet wird. Seine Häufigkeit ist zwar mit einer Inzidenz von 0,3-0,6/100.000 Einwohner/Jahr gering aber sie nimmt unter allen bösartigen Hauttumoren am stärksten zu und wächst mit zunehmendem Lebensalter deutlich an [2]. Haupttrisikofaktor ein MCC zu entwickeln ist neben einer langjährigen intensiven UV-Exposition eine chronische Immunsuppression. Dies ist vor allem bei Menschen nach einer Organtransplantation, bei Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie oder einer HIV-Infektion der Fall. Wird der Tumor in einem frühen Stadium diagnostiziert, so lässt er sich mittels Operation und Bestrahlungstherapie behandeln. Etwa die Hälfte der Patienten entwickelt jedoch inoperable Metastasen. In diesem Fall ist der Einsatz einer Chemotherapie bis vor kurzem Standard gewesen, die zwar relativ hohe Remissionsraten erreichen (bis zu 60%), die jedoch nur von kurzer Dauer sind. Ein Überlebensvorteil durch die Chemotherapie konnte für die Patienten nicht nachgewiesen werden [3,4]. Als zusätzliches Problem können insbesondere Chemo-Kombinationstherapien auch stärkere Nebenwirkungen verursachen.</p>	

Stellungnehmer: Felix Kiecker, Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Welche Aussichten bestehen im metastasierten Stadium der Erkrankung und welche therapeutischen Optionen bestehen?</p> <p>Das Merkelzellkarzinom im metastasierten Stadium ist eine zumeist tödlich verlaufende Tumorerkrankung. Es gilt als initial chemosensitiv, neigt jedoch zur raschen Resistenzentwicklung. Eine palliative systemische Chemotherapie kann bei Vorliegen von Fernmetastasen durchgeführt werden, sollte aber insbesondere wegen der Toxizität der meisten Chemotherapeutika für die überwiegend alten Patienten mit unter Umständen eingeschränkten Organfunktionen (Leber- und Nierenfunktion sowie Hämatopoese) auf den individuellen Fall angepasst werden. Die Prinzipien der geriatrischen Onkologie sind unbedingt zu berücksichtigen. Eine Standard-Chemotherapie konnte bisher nicht etabliert werden. Es wurden in der Vergangenheit oft Schemata gewählt, die in der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms etabliert sind. So zählen unter anderem Anthrazykline, Antimetabolite, Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, Platinderivate entweder als Monotherapie oder in Kombination zu den wirksamen systemischen Behandlungsmöglichkeiten. Bei Einsatz von Kombinationstherapien lassen sich zwar relativ hohe Remissionsraten von bis zu 60% erzielen, wegen der im allgemeinen kurzen Remissionsdauer führt dies aber zu keiner wesentlichen Verlängerung des Überlebens (medianes Überleben 8 Monate). Dauerhafte Heilungen lassen sich in diesem Tumorstadium nicht erreichen [5]. Eine offensichtliche Korrelation zwischen Therapieintensität und –ansprechen findet sich nicht. Daten aus prospektiven Studien liegen allerdings nicht vor. Als Alternative zu Kombinationschemotherapien gelten daher sequentiell durchgeführte Monochemotherapien, die meist besser vertragen werden bei geringerer Effektivität.</p>	

Stellungnehmer: Felix Kiecker, Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu den Erfolgsaussichten einer Chemotherapie nach Versagen der Erstlinientherapie wurden allerdings Daten veröffentlicht, die eine sehr schlechte Wirksamkeit in dieser Situation attestieren. Es zeigten sich nur geringe Ansprechraten und nur sehr kurze Intervalle bis zum Progress der Tumorerkrankung [6, 7].</p> <p>Fazit Für Patienten mit metastasiertem MCC besteht ein hoher therapeutischer Bedarf. Diese Patienten befinden sich in einer ausweglosen Situation. Bis zum Start der ersten Studien mit Avelumab gab es für sie keine wirksame Therapie mit Aussicht auf einen längerfristigen Nutzen. Avelumab stellt aus den aufgeführten Gründen eine Bereicherung der beschränkt wirksamen Therapieoptionen für Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom dar.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18, Z. 1 ff.	<p>Berücksichtigte Endpunkte</p> <p>Beim metastasierten Merkelzellkarzinom ist neben der Verbesserung der Lebensqualität und einer verbesserten Symptomkontrolle die Verlängerung des Überlebens das wichtigste Therapieziel. Wenn allerdings bei einer metastasierten Tumorerkrankung mehrere Therapielinien nacheinander durchgeführt werden, so ist das Gesamtüberleben kein verlässlicher Parameter, an dem sich die Effektivität der einzelnen Therapieoption ablesen lässt. Hingegen ist in einem solchen Fall das progressionsfreie Überleben (PFS) dazu besser geeignet bei entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung. Im klinischen Alltag ist das Ansprechen und die Verhinderung einer Progression der Erkrankung für den Patienten von wichtiger Bedeutung und wirkt sich in erheblichem Maße auf die Lebensqualität aus. Diese Erfahrung erleben wir im klinischen Alltag bei unseren Patienten direkt und indirekt durch die psychologischen Auswirkungen, die mit dem Ergebnis des Therapieansprechens für den Patienten verbunden sind.</p>	<p>Zu „Berücksichtigte Endpunkte“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>In beiden Studienteilen der JAVELIN werden u.a. Endpunkte zum Tumoransprechen, das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.</p> <p>Aufgrund des offen, nicht-vergleichenden Studiendesigns der JAVELIN-Studie liegt ein hohes Verzerrungspotential vor. Zusätzlich sind die zugrundeliegenden Daten für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium (Studienteil B), unter Berücksichtigung der kurzen Beobachtungsdauer, mit weiteren Unsicherheiten behaftet.</p> <p>[...]</p> <p>(siehe S. 4 der TG)</p> <p>a) <u>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium</u></p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie JAVLIN als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Gabe von Avelumab und dem Tod jeglicher Ursache operationalisiert.</p> <p>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung war das mediane Gesamtüberleben mit Datenschnitt vom 26. September 2017 und einer medianen Beobachtungsdauer von 6,7 Monaten noch nicht erreicht. Zu diesem Zeitpunkt waren 78,4 % der Patienten noch nicht verstorben.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Tumoransprechen</i></p> <p>Das Tumoransprechen wurde in der Studie JAVELIN unter anderem mittels der Endpunkte Bestätigtes Bestes Ansprechen und Objektive Ansprechrates erhoben.</p> <p>Die Erfassung des Tumoransprechens erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien. Im Fall von Hautläsionen fand zusätzlich auch eine Erfassung mittels Farbfotografien unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes statt.</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsprogression auf Grundlage der RECIST-Kriterien erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden weder Angaben bezüglich der Charakteristika der zu Studienbeginn vorliegenden Hautläsionen (z.B. Lokalisation, Ausmaß der Läsion, Ulzerationsgrad bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) noch zu deren Veränderungen unter der Therapie mit Avelumab gemacht (z.B. Ausmaß der Läsion oder des Ulzerationsgrades). Wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse des Tumoransprechens fehlen damit.</p> <p>Insgesamt werden die Endpunkte zum Tumoransprechen in der vorliegenden Bewertung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.</p> <p>Eine Validierung des Tumoransprechens als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wurde als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat, operationalisiert. Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien.</p> <p>Mit Datenschnitt vom 26. September 2017 lag das mediane PFS für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung bei 4,2 Monaten (95%-Konfidenzintervall (KI): 2,9; 12,7).</p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Progression der Erkrankung" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der Gesundheitszustand wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>In den Auswertungen zum Gesundheitszustand mit Datenschnitt vom 24. März 2017 bleibt die Definition der angegebenen</p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Rücklaufquote auf Basis der erwarteten Fragebögen unklar. Es wird davon ausgegangen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich die unter Behandlung stehende Population betrachtet wurde. Offen bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, welche die maßgeblichen Erhebungswochen noch nicht erreicht hatten, die Studienmedikation abgebrochen haben oder verstorben waren. Die Auswertungen beruhen folglich nicht auf der ITT-Population.</p> <p>Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zum Anteil der Patienten nachgereicht, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, welcher Mindestzeitraum der Datenerhebung notwendig war, um für die Analysen berücksichtigt zu werden. Auch fehlen Informationen dazu, wie fehlende Werte definiert wurden. Auf Basis der Unterlagen wird angenommen, dass die nachgereichten Responderanalysen nicht den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten repräsentieren.</p> <p>Vielmehr ist anzunehmen, dass das zweimalige Ausfüllen des Fragebogens ohne relevante Verschlechterung ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterungen gewertet zu werden. Die Nichtbeantwortung des Fragebogens im weiteren Studienverlauf führte hierbei nicht zu einer Klassifikation als „fehlend“. Die nachgereichten Analysen zum EQ-5D VAS werden</p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>aus diesen Gründen als nicht verwertbar betrachtet.</p> <p>Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der unzureichenden Validität der nachgereichten Responderanalysen als nicht verwertbar angesehen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>FACT-M</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-M Fragebogens ermittelt. Dieser wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>Die im Zusammenhang mit dem EQ-5D VAS genannten Einschränkungen hinsichtlich des fehlenden Bezugs zur ITT-Population als auch zu den Auswertungen zu Patienten, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten, treffen gleichermaßen auf den FACT-M zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Gesundheitszustand“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegen für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.</p> <p>Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.</p> <p>Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der</p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p><i>(siehe S. 5 - 7 der TG)</i></p> <p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie JAVLIN als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Gabe von Avelumab und dem Tod jeglicher Ursache operationalisiert.</p> <p>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie lag das mediane Gesamtüberleben mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei 12,6 Monaten (95%-KI: 7,5; 17,1).</p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Tumoransprechen</i></p> <p>Das Tumoransprechen wurde in der Studie JAVELIN unter anderem mittels der Endpunkte Bestätigtes Bestes Ansprechen und Objektive Ansprechrates erhoben.</p> <p>Die Erfassung des Tumoransprechens erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien. Im Fall von Hautläsionen fand zusätzlich auch eine Erfassung mittels Farbfotografien unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes statt.</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsprogression auf Grundlage der RECIST-Kriterien erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden weder Angaben bezüglich der Charakteristika der zu Studienbeginn vorliegenden Hautläsionen (z.B. Lokalisation, Ausmaß der Läsion, Ulzerationsgrad bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) noch zu deren Veränderungen unter der Therapie mit Avelumab gemacht (z.B. Ausmaß der Läsion oder des Ulzerationsgrades). Wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse des Tumoransprechens fehlen damit.</p> <p>Insgesamt werden die Endpunkte zum Tumoransprechen in der vorliegenden Bewertung in der vorliegenden Operationalisierung</p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nicht als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.</p> <p>Eine Validierung des Tumoransprechens als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wurde als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat, operationalisiert. Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien.</p> <p>Mit Datenschnitt vom 26. September 2017 lag das mediane PFS für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie bei 2,7 Monaten (95%-KI: 1,4; 6,9).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Progression der Erkrankung" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS</p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der Gesundheitszustand wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>In den Auswertungen zum Gesundheitszustand mit Datenschnitt vom 24. März 2017 bleibt die Definition der angegebenen Rücklaufquote auf Basis der erwarteten Fragebögen unklar. Es wird davon ausgegangen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich die unter Behandlung stehende Population betrachtet wurde. Offen bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, welche die maßgeblichen Erhebungswochen noch nicht erreicht hatten, die Studienmedikation abgebrochen haben oder verstorben waren. Die Auswertungen beruhen folglich nicht auf der ITT-Population.</p> <p>Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zum Anteil der Patienten nachgereicht, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn</p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, welcher Mindestzeitraum der Datenerhebung notwendig war, um für die Analysen berücksichtigt zu werden. Auch fehlen Informationen dazu, wie fehlende Werte definiert wurden. Auf Basis der Unterlagen wird angenommen, dass die nachgereichten Responderanalysen nicht den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten repräsentieren.</p> <p>Vielmehr ist anzunehmen, dass das zweimalige Ausfüllen des Fragebogens ohne relevante Verschlechterung ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterungen gewertet zu werden. Die Nichtbeantwortung des Fragebogens im weiteren Studienverlauf führte hierbei nicht zu einer Klassifikation als „fehlend“. Die nachgereichten Analysen zum EQ-5D VAS werden aus diesen Gründen als nicht verwertbar betrachtet.</p> <p>Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der unzureichenden Validität der nachgereichten Responderanalysen als nicht verwertbar angesehen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>FACT-M</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-M Fragebogens ermittelt. Dieser wurde zu Baseline, während der</p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>Die im Zusammenhang mit dem EQ-5D VAS genannten Einschränkungen hinsichtlich des fehlenden Bezugs zur ITT-Population als auch zu den Auswertungen zu Patienten, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten, treffen gleichermaßen auf den FACT-M zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Gesundheitszustand“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.</p> <p><i>Semistrukturierte Patienteninterviews</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellte für die Subpopulation der Chemotherapie-vorbehandelten Patienten ergänzend die Ergebnisse semistrukturierter Patienteninterviews dar. In diesen mussten die Patienten Fragen zur Erkrankung (Symptome, Einfluss auf das tägliche Leben) und zu den empfundenen Behandlungseffekten beantworten. Die Teilnehmerrate lag unter 25 %. Insgesamt werden die Daten als nicht verwertbar angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen von Avelumab für die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzuleiten.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegen für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.</p> <p>Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.</p> <p>Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der</p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p><i>(siehe S. 8 - 10 der TG)</i></p>
S. 39, Z. 5 ff.	<p>Einsatz von Avelumab bei Patienten mit einem schlechteren Gesundheitszustand als ECOG-PS 1 sowie bei Immunsuppression</p> <p>In die Javelin 200 Studie konnten Patienten mit einem ECOG-Status von 0-1 eingeschlossen werden, um sie mit Avelumab zu behandeln. Sie sollten eine voraussichtliche Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen haben. Beide Kriterien sind in gewisser Hinsicht unscharf. Zum einen lassen sie eine variable Auslegung zu, zum anderen lässt sich insbesondere die wahrscheinliche Überlebenszeit selbst bei großer klinischer Erfahrung oft nur sehr ungenau abschätzen und auch nach vielen Jahren klinischer Erfahrung wird man als Arzt überrascht, wie man sich gerade in dieser Frage irren kann.</p>	<p>Zu „Einsatz von Avelumab bei Patienten mit einem schlechteren Gesundheitszustand als ECOG-PS 1 sowie bei Immunsuppression“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>JAVELIN Merkel 200 (EMR100070-003, JAVELIN) und die supportive Studie Obs001 Part A und Part B vor.</p> <p>Bei der Studie JAVELIN handelt es sich um eine noch laufende, einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie, in der Patienten mit histologisch bestätigtem Merkelzellkarzinom im metastasierten Stadium eingeschlossen werden. Die Studienteilnehmer müssen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einen ECOG-Performance Status von < 2 und eine geschätzte Lebenserwartung von mehr als</p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zudem ist bei einer ausweglosen Erkrankung, wie es das metastasierte Merkelzellkarzinom ist, die Motivation sehr groß, Patienten alle möglichen Therapieoptionen anbieten zu können. Und wenn die Chance auf eine Studienteilnahme besteht, ist es denkbar, dass der Gesundheitszustand in Grenzen optimistischer gesehen wird, um die Studienteilnahme zu ermöglichen.</p> <p>Patienten mit einer chronischen Immunsuppression waren von der Therapie mit Avelumab im Rahmen der Javelin 200 Studie ausgeschlossen. Im klinischen Alltag stellen diese Patienten tatsächlich mit 10 – 15 % eine zahlenmäßig kleine Gruppe von Patienten dar. Wichtig ist dabei aber in welcher Form die Immunsuppression erfolgt. Bei organtransplantierten Patienten ist der Erfahrungsschatz mit dem Einsatz von Immun-Checkpointinhibitoren nur sehr begrenzt, unter PD1/PDL1-Blockade muss mit dem Verlust des transplantierten Organs gerechnet werden [8].</p> <p>Besteht die Immunsuppression jedoch z. B. im Rahmen einer chronisch lymphatischen Leukämie, so haben wir im klinischen Alltag bisher keine Hindernisse für den Einsatz von Avelumab sehen können.</p> <p>Hierbei steht die individuelle Abwägung von Nutzen und Risiko für den Patienten bei einer Erkrankung mit meist tödlichem</p>	<p>12 Wochen aufweisen. [...] (siehe S. 3 der TG)</p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verlauf und ohne mittelfristig sinnvolle Therapieoptionen im Vordergrund.	
S. 44, Z. 8 ff.	<p>Zur Sicherheit von Avelumab</p> <p>Die MCC-Betroffenen befinden sich in einer ausweglosen Situation – bislang gab es für diese Patienten nur das Therapiekonzept einer Chemotherapie, die keine Verlängerung des Überlebens, nur kurze Remissionsdauern liefert und je nach eingesetztem Schema durchaus erhebliche Toxizität verursachen kann [9].</p> <p>Wir haben jetzt zum ersten Mal ein wirksames Präparat in der Hand, welches diesen Patienten mit einem hohen therapeutischen Bedarf helfen kann und die Möglichkeit eines längerfristigen Ansprechens bietet.</p> <p>Zu den häufigsten, unter Therapie auftretenden Nebenwirkungen zählen: Anämie, Diarrhöen, Nausea, Schüttelfrost, Fatigue, Kopf-, Glieder- und Gelenkschmerzen, Husten, Dyspnoe, Juckreiz und Exantheme. Schwerere Nebenwirkungen (Grad 3</p>	<p>Zu „Zur Sicherheit von Avelumab“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>a) <u>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse traten mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 36,5 % der Patienten beobachtet, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 37,8 % der Patienten auf. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ereigneten sich bei 18,9 % der Patienten. Als <i>UE von besonderem Interesse</i> wurden bei 17,6 %</p>

Stellungnehmer: Felix Kiecker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und höher) traten in Form von Anämie und Bluthochdruck auf. Infusionsbedingte Reaktionen und immunvermittelte Nebenwirkungen treten am häufigsten als Exanthem und Schilddrüsenfunktionsstörungen auf. Wie auch bei anderen Immuntherapien, die auf eine Blockade der PD1-PDL1-Interaktion abzielen, ist es nicht vorhersehbar, welche Patienten welche Nebenwirkung in welcher Ausprägung erfahren werden – die Schwere dieser Nebenwirkungen ist in der Mehrzahl der Fälle mild bis moderat (Grad 1 und 2 Nebenwirkungen nach CTCAE) und führt nicht zum Therapieabbruch. Sind die Nebenwirkungen stärker ausgeprägt, so kann eine Therapiepause mit Einleitung einer immunsuppressiven Therapie rasch zum deutlichen Beschwerderückgang führen. Auch eine längere Therapiedauer kann sehr gut vertragen werden – wir haben zwei Patienten die bereits längere Zeit (26 Monate bzw. 16 Monate) mit Avelumab behandelt werden und eine exzellente Lebensqualität haben. Im Vergleich zu den nicht zugelassenen Therapiealternativen (z. B. konventionelle Chemotherapie) sehen wir die beobachteten Nebenwirkungen insgesamt in einem akzeptablen Verhältnis zum möglichen Therapieerfolg.</p>	<p>der Patienten immunvermittelte UE und bei 27,0 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen beobachtet.</p> <p>[...] (siehe S. 7 der TG)</p> <p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...] <u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse traten mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 51,1 % der Patienten beobachtet, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 71,6 % Patienten auf. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ereigneten sich bei 9,1 % der Patienten. Als UE von besonderem Interesse wurden bei 19,3 % der Patienten immunvermittelte UE und bei 21,6 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen beobachtet.</p> <p>[...] (siehe S. 10 der TG)</p>

Literaturverzeichnis

- [1] S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2012, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-023I_S2k_Merkelzellkarzisionom_2012.pdf
- [2] Schadendorf D et al. Eur J Cancer. 2017;71:53-69.
- [3] Becker JC et al. J Dtsch Dermatol Ges. 2013;11(Suppl3):29-36,31-8.
- [4] Nghiem P et al. Future Oncol. 2017;13(14):1263-79.
- [5] Hennes S, Vereecken P. Curr Opin Oncol. 2008 May;20(3):280-6.
- [6] Iyer JG et al. Cancer Med. 5, 2294–2301 (2016).
- [7] Becker JC et al. Oncotarget (2017).
- [8] Kittai AS et al. J Immunother. 2017 Sep;40(7):277-281.
- [9] Poulsen M et al. J

5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2018
Stellungnahme zu	Avelumab (Bavencio [®])
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2018 die von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Avelumab (Bavencio ®) von Merck Serono GmbH/Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Avelumab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC).</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis der einarmigen Phase II-Studie (JAVELIN) durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung stellte der G-BA die Studienergebnisse der JAVELIN-Studie zur Mortalität und Sicherheit deskriptiv dar.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden Evidenz aus der Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle ausgeschlossen</p> <p>Kritisch anzumerken ist, dass die G-BA-Geschäftsstelle in ihrer Bewertung relevante Teile der zulassungsbegründenden Evidenz ausgeschlossen hat.</p> <p>Erstens, wurde der im Rahmen der Zulassung herangezogene historische Vergleich zur retrospektiven Beobachtungsstudie von der G-BA-Geschäftsstelle ausgeschlossen. Begründet wurde dies</p>	<p>Zu „Relevante Teile der zulassungsbegründenden Evidenz aus der Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle ausgeschlossen“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Avelumab liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (EMR100070-003, JAVELIN) und die supportive Studie Obs001 Part A und Part B vor.</p> <p>Bei der Studie JAVELIN handelt es sich um eine noch laufende, einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie, in der Patienten mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit der nicht nachgewiesenen Vergleichbarkeit der Studienpopulationen, weswegen von einem hohen Grad der Verzerrung auszugehen wäre.</p> <p>Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA und seiner Bewertungspraxis kann es jedoch in besonderen Versorgungssituationen gerechtfertigt sein, eine Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufe vorzunehmen. Nach Angaben der EMA (bzw. des CHMP) ist für das bestehende Anwendungsgebiet ohne zugelassene Therapiealternativen von einer besonderen Versorgungssituation mit einem ungedeckten medizinischen Bedarf auszugehen („<i>There are currently no approved therapies for recurrent, non-resectable or metastatic Merkel cell carcinoma, a clearcut unmet medical need</i>“, siehe EPAR EMA/496529/2017). Die Durchführung einer randomisiert-kontrollierten Studie war nach Angaben der Zulassungsbehörde nicht möglich („<i>randomised clinical trial was not feasible</i>“, siehe EPAR EMA/496529/2017).</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist die Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz und unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation vorzunehmen. Der G-BA sollte deshalb seine Bewertung auf der Grundlage der vorliegenden bestverfügbaren Evidenz, d.h. von Unterlagen niedriger Evidenzstufe vornehmen. Die hier vorgelegten Daten des historischen Vergleichs sollten berücksichtigt bzw. herangezogen werden.</p>	<p>histologisch bestätigtem Merkelzellkarzinom im metastasierten Stadium eingeschlossen werden. Die Studienteilnehmer müssen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einen ECOG-Performance Status von < 2 und eine geschätzte Lebenserwartung von mehr als 12 Wochen aufweisen. Avelumab wird in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen verabreicht.</p> <p>Die Studie JAVELIN untergliedert sich in die Studienteile A und B. Im Studienteil A wird die Sicherheit und Wirksamkeit von Avelumab bei 88 Patienten mit einem Progress nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium untersucht. Die Nutzenbewertung für den Studienteil A erfolgt auf der Grundlage von Daten zum 18- (Datenschnitt: 24. März 2017) und 24-Monats-Follow-up (Datenschnitt: 26. September 2017). Letzterer wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingereicht.</p> <p>Der noch laufende Studienteil B untersucht Avelumab bei Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium. Insgesamt ist der Einschluss von 112 Patienten geplant. Die Grundlage der Nutzenbewertung des Studienteils B bilden ebenfalls die Datenschnitte vom 24. März 2017 und 26. September 2017 mit Daten zu 39 bzw. 74 Patienten, die mit mindestens einer Dosis Avelumab behandelt wurden. Bezogen auf beide Datenschnitte betrug die mediane Beobachtungsdauer im Studienteil B 5,1 Monate bzw. 6,7 Monate. Der Datenschnitt vom 26. September 2017 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht.</p> <p>In beiden Studienteilen der JAVELIN werden u.a. Endpunkte zum Tumoransprechen, das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zweitens, hat die G-BA-Geschäftsstelle eine Reihe von zulassungsbegründenden Endpunkten, wie z.B. das progressionsfreie Überleben (PFS) oder Endpunkte zum Tumoransprechen ausgeschlossen, weil sie als nicht patientenrelevant eingestuft werden.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist der vom G-BA-Geschäftsstelle praktizierte Ausschluss der zulassungsbegründenden Endpunkte vor dem Hintergrund der gewählten Begründung weder nachvollziehbar noch sachgerecht. Der Ausschluss der best verfügbaren Evidenz widerspricht insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA selbst, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> <p>Die von der Geschäftsstelle ausgeschlossenen Endpunkte sollten daher unter Einbeziehung des medizinischen Sachverstands und der unter Berücksichtigung der realen Versorgungssituation in der Nutzenbewertung berücksichtigt und herangezogen werden.</p>	<p>Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.</p> <p>Aufgrund des offen, nicht-vergleichenden Studiendesigns der JAVELIN-Studie liegt ein hohes Verzerrungspotential vor. Zusätzlich sind die zugrundeliegenden Daten für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium (Studienteil B), unter Berücksichtigung der kurzen Beobachtungsdauer, mit weiteren Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Angesichts des einarmigen Designs der Studie JAVELIN wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend ein naiver indirekter Vergleich anhand retrospektiver Daten der Beobachtungsstudie Obs001 Part A und Part B in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität vorgelegt.</p> <p>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung zog der pharmazeutische Unternehmer als historische Kontrolle Patientendaten aus dem US Oncology Network heran (Obs001 Part A). Als historische Kontrolle für Patienten mit einem Progress nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium wertete der pharmazeutische Unternehmer Daten des deutschsprachigen MCC-Registers aus (Obs001 Part B).</p> <p>In einem Vergleich der Ergebnisse zum Tumoransprechen von Chemotherapie-vorbehandelten Patienten zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen dem deutschsprachigen und dem US-amerikanischen Register (Objektive Ansprechrate: 10,3 % versus 28,6 %). Diese weisen auf große Unsicherheiten hinsichtlich der Verwertbarkeit der historischen Kontrollen zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens hin.</p> <p>Des Weiteren ist insbesondere die Vergleichbarkeit zwischen den Studienpopulationen in Bezug auf den Gesundheitszustand und die</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geschätzte Lebenserwartung nicht gegeben. Demnach weisen ca. 70 % der Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium (Studienteil B) der JAVELIN einen ECOG-Performance Status von 0 auf, wohingegen dies lediglich bei 22 % der Patienten des US-amerikanischen Registers der Fall war. Weiterhin liegen keine Informationen zum ECOG-Performance Status der Patienten aus dem deutschsprachigen MCC-Register vor. Aufgrund der Relevanz des Gesundheitszustands (und der damit einhergehenden Lebenserwartung) für das Gesamtüberleben, ist von einer Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben auszugehen.</p> <p>Daneben fehlen weitere Informationen zu den Patientencharakteristika der historischen Kontrollen, um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und damit des Krankheitsverlaufs sicherzustellen. Hierzu zählen z.B. das Ausmaß der Metastasierung, die bisherige Krankheitsdauer, die Zeit seit der Diagnose des metastasierten Stadiums, das Vorhandensein tumorinfiltrierender Lymphozyten und vorangegangene Therapien.</p> <p>Zusammenfassend stellen die vorgelegten Daten der historischen Kontrolle aufgrund der genannten Limitationen keine hinreichend geeignete Datengrundlage für einen naiven indirekten Vergleich dar. Darüber hinaus liegt das Ausmaß der beobachteten Effekte nicht in einer Größenordnung, mit der ausgeschlossen werden kann, dass die Effekte allein auf systematischer Verzerrung oder Zufallsbefunden beruhen, weshalb der G-BA die vorgelegten naiven indirekten Vergleiche als nicht geeignet für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avelumab erachtet.</p> <p>[...]</p> <p><i>(siehe S. 3 - 5 der TG)</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a) <u>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Tumoransprechen</i></p> <p>Das Tumoransprechen wurde in der Studie JAVELIN unter anderem mittels der Endpunkte Bestätigtes Bestes Ansprechen und Objektive Ansprechrate erhoben.</p> <p>Die Erfassung des Tumoransprechens erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien. Im Fall von Hautläsionen fand zusätzlich auch eine Erfassung mittels Farbfotografien unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes statt.</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsprogression auf Grundlage der RECIST-Kriterien erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden weder Angaben bezüglich der Charakteristika der zu Studienbeginn vorliegenden Hautläsionen (z.B. Lokalisation, Ausmaß der Läsion, Ulzerationsgrad bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) noch zu deren Veränderungen unter der Therapie mit Avelumab gemacht (z.B. Ausmaß der Läsion oder des Ulzerationsgrades). Wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse des Tumoransprechens fehlen damit.</p> <p>Insgesamt werden die Endpunkte zum Tumoransprechen in der vorliegenden Bewertung in der vorliegenden Operationalisierung nicht</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.</p> <p>Eine Validierung des Tumoransprechens als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wurde als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat, operationalisiert. Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien.</p> <p>Mit Datenschnitt vom 26. September 2017 lag das mediane PFS für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung bei 4,2 Monaten (95%-Konfidenzintervall (KI): 2,9; 12,7).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Progression der Erkrankung" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>(siehe S. 5 und 6 der TG)</i></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegen für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.</p> <p>Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.</p> <p>Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p><i>(siehe S. 7 der TG)</i></p> <p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Tumoransprechen</i></p> <p>Das Tumoransprechen wurde in der Studie JAVELIN unter anderem mittels der Endpunkte Bestätigtes Bestes Ansprechen und Objektive Ansprechrates erhoben.</p> <p>Die Erfassung des Tumoransprechens erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien. Im Fall von Hautläsionen fand zusätzlich auch eine Erfassung mittels Farbfotografien unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes statt.</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsprogression auf Grundlage der RECIST-Kriterien erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden weder Angaben bezüglich der Charakteristika der zu Studienbeginn vorliegenden Hautläsionen (z.B. Lokalisation, Ausmaß der Läsion, Ulzerationsgrad</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) noch zu deren Veränderungen unter der Therapie mit Avelumab gemacht (z.B. Ausmaß der Läsion oder des Ulzerationsgrades). Wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse des Tumoransprechens fehlen damit.</p> <p>Insgesamt werden die Endpunkte zum Tumoransprechen in der vorliegenden Bewertung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.</p> <p>Eine Validierung des Tumoransprechens als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wurde als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat, operationalisiert. Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien.</p> <p>Mit Datenschnitt vom 26. September 2017 lag das mediane PFS für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie bei 2,7 Monaten (95%-KI: 1,4; 6,9).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Progression der Erkrankung" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>[...]</p> <p><i>(siehe S. 8 der TG)</i></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegen für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.</p> <p>Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p><i>(siehe S. 10 der TG)</i></p>

5.5 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	19.01.2018
Stellungnahme zu	Avelumab/Bavencio®/Vorgangsnummer: 2017-10-01-D-308
Stellungnahme von	<i>medac GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung zum Indikationsfeld: Auf der G-BA Homepage Nutzenbewertung/316 zu dem Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab wird das therapeutische Gebiet neu als neuroendokrine Tumore (onkologische Erkrankungen) zusammengefasst. [1]</p> <p>Avelumab hat als Indikationsfeld das metastasierte Merkelzellkarzinom. Wir bitten den G-BA, dass therapeutische Gebiet im Merkelzellkarzinom, welches unter die neuroendokrine Tumore fällt, zu verbessern. [2]</p>	<p>Zu „Anmerkung zum Indikationsfeld:“</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Avelumab nach § 35a SGB V.</p>

Literaturverzeichnis

Screenshot Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (G-BA Seite) [1]

Fachinformation vom Bavencio® [2]

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (dgho)

Datum	23. Januar 2018
Stellungnahme zu	Avelumab Merkelzellkarzinom
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dies ist die erste frühe Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels zur Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms. Avelumab (Bavencio®) ist ein Anti-PD-L1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Avelumab wurde bisher in keiner anderen Indikation bewertet. Es ist auch das erste Arzneimittel, das in Deutschland überhaupt für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassen wurde.</p> <p>Der G-BA hat zwei Subgruppen und aufgrund des Orphan-Drug-Status selbst den Bericht erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und Vorschläge des pharmazeutischen Unternehmers zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Avelumab</p> <table border="1" data-bbox="147 1054 1155 1370"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Metastasiertes Merkelzellkarzinom, nicht vorbehandelt</td> <td>-</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Metastasiertes Merkelzellkarzinom,</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Metastasiertes Merkelzellkarzinom, nicht vorbehandelt	-	nicht quantifizierbar	-	-	-	Metastasiertes Merkelzellkarzinom,	-	beträchtlich	-	-	-	
Subgruppe			ZVT	pU		G-BA																	
	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																		
Metastasiertes Merkelzellkarzinom, nicht vorbehandelt	-	nicht quantifizierbar	-	-	-																		
Metastasiertes Merkelzellkarzinom,	-	beträchtlich	-	-	-																		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<table border="1" data-bbox="138 363 1153 403"> <tr> <td data-bbox="138 363 400 403">vorbehandelt</td> <td data-bbox="400 363 495 403"></td> <td data-bbox="495 363 685 403"></td> <td data-bbox="685 363 853 403"></td> <td data-bbox="853 363 1021 403"></td> <td data-bbox="1021 363 1153 403"></td> </tr> </table> <p data-bbox="138 419 985 443">Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p data-bbox="138 499 474 523">Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul data-bbox="197 555 1153 1026" style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung von Avelumab in der Erst- und in der Zweitlinientherapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms sind nicht-randomisierte Studien. Die Studie in der Erstlinientherapie ist nicht abgeschlossen. • Avelumab führt in der Erstlinientherapie zu Ansprechraten von etwa 60%, in der Zweitlinientherapie von etwa 30%. • Das mediane progressionsfreie Überleben liegt in der Erstlinientherapie bei 9 Monaten, die Gesamtüberlebenszeit in beiden Therapiesituationen >12 Monaten. Diese Ergebnisse sind deutlich besser als in allen bisherigen Studien mit Einsatz von Zytostatika. • Die Verträglichkeit von Avelumab ist gut, häufigste Nebenwirkungen sind Fatigue, Infusionsreaktionen und Diarrhoe, alle im CTCAE Grad 1/2. <p data-bbox="138 1050 1153 1217">Trotz des Fehlens von Daten aus Phase-III-Studien ist Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom aufgrund der hohen Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit heute das Arzneimittel der ersten Wahl. Das Merkelzellkarzinom ist eine heterogene Erkrankung. Weitere Studien müssen klären, welche Patienten von den Immuncheckpoint-Inhibitoren am meisten profitieren.</p>	vorbehandelt						
vorbehandelt							
<p data-bbox="138 1297 470 1321">2. Einleitung</p> <p data-bbox="138 1345 1153 1369">Das Merkelzellkarzinom ist ein seltener, aggressiver Hauttumor. Er gehört zu den</p>							

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>neuroendokrinen Tumoren. In der Genese des Merkelzellkarzinoms spielen der Merkel Cell Polyoma Virus (MCV oder MCPyV) und UV Exposition eine wichtige Rolle. Weitere Risikofaktoren sind Immunsuppression und höheres Lebensalter. Die Inzidenz nimmt zu, sie beträgt zurzeit etwa 0,4 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner in Europa. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 75 Jahren, Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Das Merkelzellkarzinom ist charakterisiert durch lokal infiltratives Wachstum und Metastasierung. Das lokale Rezidivrisiko liegt bei 25-30%. 5-12% der Patienten weisen bereits bei der Erstdiagnose eine Metastasierung auf.</p> <p>Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 30 und 64%.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Prognose hängt vom Stadium der Erkrankung ab. Standard der Therapie bei der Erstmanifestation ist die Operation mit einem weiten Sicherheitsabstand von 2 cm unter Berücksichtigung lokaler funktioneller Aspekte [1]. Wächterlymphknotenbiopsien gehören aktuell zum Standard des chirurgischen Vorgehens. Sie komplettieren das Staging, Mikrometastasen werden bei bis zu einem Drittel der Patienten nachgewiesen. Allerdings ist der Einfluss der Wächterlymphknotenbiopsie auf die Prognose unklar. Die meisten Rezidive manifestieren sich in den ersten 2 Jahren nach Erstdiagnose. Nach vollständiger chirurgischer Resektion wird eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen. Sie senkt die lokoregionäre Rezidivrate, die Gesamtüberlebenszeit wird nicht beeinflusst.</p> <p>Das Merkelzellkarzinom gehört zu den chemosensitiven Tumoren. Der Wert einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht gesichert [1]. In der metastasierten Situation werden unterschiedlichen Zytostatika eingesetzt, am häufigsten Platin-basierte Schemata in Kombination mit Etoposid. Ein alternatives Regime ist Cyclophosphamid in Kombination mit Doxorubicin und Vincristin. Die Ansprechraten</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>liegen zwischen 20 und 70%, das mediane progressionsfreie Überleben aber nur bei 2-3 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 8-9 Monaten. In der Zweitlinie eingesetzte Zytostatika sind (liposomale) Antracycline, Topotecan und Taxane, die alle durch eine geringe Wirksamkeit (Ansprechrate 10%, medianes PFS 2 Monate) bei kurzen medianen Überlebenszeiten von 5 Monaten gekennzeichnet sind [1 – 3]. Eine Verlängerung der Überlebenszeit durch Chemotherapie wurde nicht nachgewiesen und stellt daher keinen Evidenz-basierten Versorgungsstandard dar. Beim Einsatz der Chemotherapie ist vor allem auch die Komorbidität der meist älteren Patienten zu berücksichtigen und damit die Toxizität gegen den möglichen Gewinn einer zytostatischen Therapie abzuwägen.</p> <p>Merkelzellkarzinome sind sehr immunogen [4]. Im Tumorgewebe können Tumorinfiltrierende Lymphozyten nachgewiesen werden, auf den Tumorzellen findet sich eine PD-L1-Expression. Dabei zeigt sich eine ausgeprägte intra- aber auch interindividuelle Heterogenität. Das hat u. a. dazu geführt, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit Merkelzellkarzinom eingesetzt wurden. Ergebnisse von nicht-randomisierten Studien sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Immuncheckpoint-Inhibitoren beim metastasierten Merkelzellkarzinom</p> <table border="1" data-bbox="147 1102 1153 1350"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 1102 331 1209">Erstautor / Jahr</th> <th data-bbox="331 1102 533 1209">Patienten</th> <th data-bbox="533 1102 696 1209">Neue Therapie</th> <th data-bbox="696 1102 770 1209">N¹</th> <th data-bbox="770 1102 862 1209">RR² (%)</th> <th data-bbox="862 1102 987 1209">PFÜ⁴ (Monate)</th> <th data-bbox="987 1102 1153 1209">ÜL⁵ (Monate)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="147 1209 331 1350">Nghiem, 2016 [5]</td> <td data-bbox="331 1209 533 1350">Stadium IV, keine Vortherapie</td> <td data-bbox="533 1209 696 1350">Pembrolizumab</td> <td data-bbox="696 1209 770 1350">26</td> <td data-bbox="770 1209 862 1350">56</td> <td data-bbox="862 1209 987 1350">9</td> <td data-bbox="987 1209 1153 1350"></td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patienten	Neue Therapie	N ¹	RR ² (%)	PFÜ ⁴ (Monate)	ÜL ⁵ (Monate)	Nghiem, 2016 [5]	Stadium IV, keine Vortherapie	Pembrolizumab	26	56	9		
Erstautor / Jahr	Patienten	Neue Therapie	N ¹	RR ² (%)	PFÜ ⁴ (Monate)	ÜL ⁵ (Monate)									
Nghiem, 2016 [5]	Stadium IV, keine Vortherapie	Pembrolizumab	26	56	9										

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kaufman, 2017 [6, 7] Dossier	Stadium IV, Chemotherapie- refraktär	Avelumab	88	33,0	2,7	12,9	
Dossier	Stadium IV, keine Vortherapie	Avelumab	39	62,1	9,1	n. e.	

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;**

Avelumab ist der fünfte, von der EMA zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitor, mit Atezolizumab der zweite PD-L1 Inhibitor. Für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms wurde Avelumab von der FDA im Mai 2017, von der EMA im September 2017 zugelassen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Avelumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im klinischen Alltag wären folgende Vergleiche sinnvoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht vorbehandelt, guter Allgemeinzustand: Platin-haltige Kombination, z. B. mit Etoposid oder Kombinationen mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin - Nicht vorbehandelt, reduzierter Allgemeinzustand: Monochemotherapie, Best Supportive Care - Vorbehandelt: Best Supportive Care, Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes 	<p>Zu „4. Dossier und Bewertung von Avelumab 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie“</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Avelumab nach § 35a SGB V.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung sind zwei nicht-randomisierte Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> - JAVELIN Merkel 200 Teil A, Patienten nach Chemotherapie [5, 6] - JAVELIN Merkel 200 Teil B, Patienten ohne Vortherapie <p>In der Studie JAVELIN Merkel 200 Teil B wurden erst 39 der geplanten</p>	<p>Zu „4. 2. Studien“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Avelumab liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (EMR100070-003, JAVELIN) und die supportive Studie Obs001 Part A und Part B vor.</p> <p>Bei der Studie JAVELIN handelt es sich um eine noch laufende,</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>112 Patienten ausgewertet.</p> <p>Deutschen Zentren sind an JAVELIN beteiligt. Daten von JAVELIN wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].</p>	<p>einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie, in der Patienten mit histologisch bestätigtem Merkelzellkarzinom im metastasierten Stadium eingeschlossen werden. Die Studienteilnehmer müssen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einen ECOG-Performance Status von < 2 und eine geschätzte Lebenserwartung von mehr als 12 Wochen aufweisen. Avelumab wird in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen verabreicht.</p> <p>Die Studie JAVELIN untergliedert sich in die Studienteile A und B. Im Studienteil A wird die Sicherheit und Wirksamkeit von Avelumab bei 88 Patienten mit einem Progress nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium untersucht. Die Nutzenbewertung für den Studienteil A erfolgt auf der Grundlage von Daten zum 18- (Datenschnitt: 24. März 2017) und 24-Monats-Follow-up (Datenschnitt: 26. September 2017). Letzterer wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingereicht.</p> <p>Der noch laufende Studienteil B untersucht Avelumab bei Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium. Insgesamt ist der Einschluss von 112 Patienten geplant. Die Grundlage der Nutzenbewertung des Studienteils B bilden ebenfalls die Datenschnitte vom 24. März 2017 und 26. September 2017 mit Daten zu 39 bzw. 74 Patienten, die mit mindestens einer Dosis Avelumab behandelt wurden. Bezogen auf beide Datenschnitte betrug die mediane Beobachtungsdauer im Studienteil B 5,1</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Monate bzw. 6,7 Monate. Der Datenschnitt vom 26. September 2017 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht.</p> <p>In beiden Studienteilen der JAVELIN werden u.a. Endpunkte zum Tumoransprechen, das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.</p> <p>Aufgrund des offen, nicht-vergleichenden Studiendesigns der JAVELIN-Studie liegt ein hohes Verzerrungspotential vor. Zusätzlich sind die zugrundeliegenden Daten für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium (Studienteil B), unter Berücksichtigung der kurzen Beobachtungsdauer, mit weiteren Unsicherheiten behaftet.</p> <p>[...]</p> <p><i>(siehe S. 3 und 4 der TG)</i></p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller primärer Endpunkt bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Die mediane Gesamtüberlebenszeit liegt sowohl in der Erstlinien- als auch in der Zweitlinientherapie bei mehr als 12 Monaten. Das ist länger als in allen</p>	<p>Zu „4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>a) <u>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im</u></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht-randomisierten Studien zur Chemotherapie [1, 2, 3].	<p><u>metastasierten Stadium</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie JAVLIN als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Gabe von Avelumab und dem Tod jeglicher Ursache operationalisiert.</p> <p>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung war das mediane Gesamtüberleben mit Datenschnitt vom 26. September 2017 und einer medianen Beobachtungsdauer von 6,7 Monaten noch nicht erreicht. Zu diesem Zeitpunkt waren 78,4 % der Patienten noch nicht verstorben.</p> <p><i>(siehe S. 5 der TG)</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>[...]</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>[...]</p> <p>(siehe S. 7 der TG)</p> <p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie JAVLIN als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Gabe von Avelumab und dem Tod jeglicher Ursache operationalisiert.</p> <p>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie lag das mediane Gesamtüberleben mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei 12,6 Monaten (95%-KI: 7,5; 17,1).</p> <p>(siehe S. 8 der TG)</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>[...]</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.</p> <p>[...]</p> <p>(siehe S. 10 der TG)</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt für nicht-vorbehandelte Patienten bei 9 Monaten, für vorbehandelte Patienten bei 2,7 Monaten.</p>	<p>Zu „4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>a) <u>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wurde als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat, operationalisiert. Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kriterien.</p> <p>Mit Datenschnitt vom 26. September 2017 lag das mediane PFS für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung bei 4,2 Monaten (95%-Konfidenzintervall (KI): 2,9; 12,7).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Progression der Erkrankung" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>(siehe S. 6 der TG)</p> <p>[...]</p> <p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wurde als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat, operationalisiert. Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien.</p> <p>Mit Datenschnitt vom 26. September 2017 lag das mediane PFS für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie bei 2,7 Monaten (95%-KI: 1,4; 6,9).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Progression der Erkrankung" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. <i>(siehe S. 8 der TG)</i>
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsrate für nicht vorbehandelte Patienten liegt bei 62%, für vorbehandelte Patienten bei 33%. Ein komplettes Ansprechen wurde in beiden Populationen bei 11-13% dokumentiert.</p>	<p>Zu „4. 3. 2. 2. Remissionsrate“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>a) <u>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Tumoransprechen</i></p> <p>Das Tumoransprechen wurde in der Studie JAVELIN unter anderem mittels der Endpunkte Bestätigtes Bestes Ansprechen und Objektive Ansprechrare erhoben.</p> <p>Die Erfassung des Tumoransprechens erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien. Im Fall von Hautläsionen fand zusätzlich auch eine Erfassung mittels Farbfotografien unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes statt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Erhebung der Krankheitsprogression auf Grundlage der RECIST-Kriterien erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden weder Angaben bezüglich der Charakteristika der zu Studienbeginn vorliegenden Hautläsionen (z.B. Lokalisation, Ausmaß der Läsion, Ulzerationsgrad bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) noch zu deren Veränderungen unter der Therapie mit Avelumab gemacht (z.B. Ausmaß der Läsion oder des Ulzerationsgrades). Wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse des Tumoransprechens fehlen damit.</p> <p>Insgesamt werden die Endpunkte zum Tumoransprechen in der vorliegenden Bewertung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.</p> <p>Eine Validierung des Tumoransprechens als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.</p> <p><i>(siehe S. 5 der TG)</i></p> <p>[...]</p> <p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Tumoransprechen</i></p> <p>Das Tumoransprechen wurde in der Studie JAVELIN unter anderem mittels der Endpunkte Bestätigtes Bestes Ansprechen und Objektive Ansprechrates erhoben.</p> <p>Die Erfassung des Tumoransprechens erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien. Im Fall von Hautläsionen fand zusätzlich auch eine Erfassung mittels Farbfotografien unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes statt.</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsprogression auf Grundlage der RECIST-Kriterien erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden weder Angaben bezüglich der Charakteristika der zu Studienbeginn vorliegenden Hautläsionen (z.B. Lokalisation, Ausmaß der Läsion, Ulzerationsgrad bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) noch zu deren Veränderungen unter der Therapie mit Avelumab gemacht (z.B. Ausmaß der Läsion oder des Ulzerationsgrades). Wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse des Tumoransprechens fehlen damit.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Insgesamt werden die Endpunkte zum Tumoransprechen in der vorliegenden Bewertung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.</p> <p>Eine Validierung des Tumoransprechens als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.</p> <p><i>(siehe S. 8 der TG)</i></p>
	<p>4. 3. 2. 3. Endpunkt Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen sind relativ selten. Schwere Nebenwirkungen im Schweregrad CDTAE Grad 3/4 betrafen ausschließlich Laborwerte: Erhöhung der CK (1%), Lymphozytopenie (2%), Erhöhung des Cholesterins (1%), Erhöhung der GOT (1%). Häufigste Nebenwirkungen aller Grade waren Fatigue (24%), Infusionsreaktion (17%), Diarrhoe (9%), Asthenie (8%), Exanthem (7%) und Appetitlosigkeit (6%). Mögliche immunvermittelte Reaktionen traten im Grad 1/2 auf: Hypothyreose (3%), Hyperthyreose (2%), Pneumonitis (1%), Typ 1 Diabetes mellitus (1%).</p>	<p>Zu „4. 3. 2. 3. Endpunkt Nebenwirkungen“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>a) <u>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse traten mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 36,5 % der Patienten beobachtet, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 37,8 % der Patienten auf. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ereigneten sich bei 18,9 % der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten. Als UE von besonderem Interesse wurden bei 17,6 % der Patienten immunvermittelte UE und bei 27,0 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen beobachtet. (siehe S. 7 der TG)</p> <p>[...]</p> <p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse traten mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 51,1 % der Patienten beobachtet, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 71,6 % Patienten auf. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ereigneten sich bei 9,1 % der Patienten. Als UE von besonderem Interesse wurden bei 19,3 % der Patienten immunvermittelte UE und bei 21,6 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen beobachtet. (siehe S. 10 der TG)</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 4. Endpunkt Lebensqualität</p> <p>Für die Erhebung der Lebensqualität wurden die Fragebögen von FACT-M und EQ-5D-VAS verwandt. Die Daten sind nicht vollständig.</p>	<p>Zu „4. 3. 2. 4. Endpunkt Lebensqualität“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>a) <u>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der Gesundheitszustand wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>In den Auswertungen zum Gesundheitszustand mit Datenschnitt vom 24. März 2017 bleibt die Definition der angegebenen Rücklaufquote auf Basis der erwarteten Fragebögen unklar. Es wird davon ausgegangen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich die unter Behandlung stehende Population betrachtet</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wurde. Offen bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, welche die maßgeblichen Erhebungswochen noch nicht erreicht hatten, die Studienmedikation abgebrochen haben oder verstorben waren. Die Auswertungen beruhen folglich nicht auf der ITT-Population.</p> <p>Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zum Anteil der Patienten nachgereicht, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, welcher Mindestzeitraum der Datenerhebung notwendig war, um für die Analysen berücksichtigt zu werden. Auch fehlen Informationen dazu, wie fehlende Werte definiert wurden. Auf Basis der Unterlagen wird angenommen, dass die nachgereichten Responderanalysen nicht den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten repräsentieren.</p> <p>Vielmehr ist anzunehmen, dass das zweimalige Ausfüllen des Fragebogens ohne relevante Verschlechterung ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterungen gewertet zu werden. Die Nichtbeantwortung des Fragebogens im weiteren Studienverlauf führte hierbei nicht zu einer Klassifikation als „fehlend“. Die nachgereichten Analysen zum EQ-5D VAS werden aus diesen Gründen als nicht verwertbar betrachtet.</p> <p>Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der unzureichenden</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Validität der nachgereichten Responderanalysen als nicht verwertbar angesehen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>FACT-M</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-M Fragebogens ermittelt. Dieser wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>Die im Zusammenhang mit dem EQ-5D VAS genannten Einschränkungen hinsichtlich des fehlenden Bezugs zur ITT-Population als auch zu den Auswertungen zu Patienten, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten, treffen gleichermaßen auf den FACT-M zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Gesundheitszustand“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.</p> <p><i>(siehe S. 6 und 7 der TG)</i></p> <p>[...]</p> <p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der Gesundheitszustand wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>In den Auswertungen zum Gesundheitszustand mit Datenschnitt vom 24. März 2017 bleibt die Definition der angegebenen Rücklaufquote auf Basis der erwarteten Fragebögen unklar. Es wird davon ausgegangen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich die unter Behandlung stehende Population betrachtet wurde. Offen bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, welche die maßgeblichen Erhebungswochen noch nicht erreicht hatten, die Studienmedikation abgebrochen haben oder verstorben waren. Die Auswertungen beruhen folglich nicht auf der ITT-Population.</p> <p>Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zum Anteil der Patienten</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nachgereicht, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, welcher Mindestzeitraum der Datenerhebung notwendig war, um für die Analysen berücksichtigt zu werden. Auch fehlen Informationen dazu, wie fehlende Werte definiert wurden. Auf Basis der Unterlagen wird angenommen, dass die nachgereichten Responderanalysen nicht den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten repräsentieren.</p> <p>Vielmehr ist anzunehmen, dass das zweimalige Ausfüllen des Fragebogens ohne relevante Verschlechterung ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterungen gewertet zu werden. Die Nichtbeantwortung des Fragebogens im weiteren Studienverlauf führte hierbei nicht zu einer Klassifikation als „fehlend“. Die nachgereichten Analysen zum EQ-5D VAS werden aus diesen Gründen als nicht verwertbar betrachtet.</p> <p>Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der unzureichenden Validität der nachgereichten Responderanalysen als nicht verwertbar angesehen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>FACT-M</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>FACT-M Fragebogens ermittelt. Dieser wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>Die im Zusammenhang mit dem EQ-5D VAS genannten Einschränkungen hinsichtlich des fehlenden Bezugs zur ITT-Population als auch zu den Auswertungen zu Patienten, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten, treffen gleichermaßen auf den FACT-M zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Gesundheitszustand“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.</p> <p><i>Semistrukturierte Patienteninterviews</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellte für die Subpopulation der Chemotherapie-vorbehandelten Patienten ergänzend die Ergebnisse semistrukturierter Patienteninterviews dar. In diesen mussten die Patienten Fragen zur Erkrankung (Symptome, Einfluss auf das tägliche Leben) und zu den empfundenen Behandlungseffekten beantworten. Die Teilnehmerate lag unter 25 %. Insgesamt werden die Daten als nicht verwertbar angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen von Avelumab für die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzuleiten.</p> <p><i>(siehe S. 9 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist detailliert. Aufgrund der fehlenden Kontrolle wird das Ausmaß des Einflusses von Avelumab auf die Gesamtüberlebenszeit nicht berechnet. Die Parameter progressionsfreies Überleben und Ansprechraten werden als nicht patientenrelevante Parameter der Morbidität klassifiziert und ausgewertet.</p>	
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das Merkelzellkarzinom ist eine seltene Erkrankung. Die Zahl der Patienten wird in Deutschland auf 150-400/Jahr geschätzt. Mangels größerer randomisierter Studien gibt es für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms keinen international etablierten Standard. In der Erstlinientherapie werden Platin-haltige Kombinationen eingesetzt, wenn der Allgemeinzustand des Patienten das erlaubt. Die Ergebnisse der zytostatischen Therapie sind durch hohe Remissionsraten, aber kurze Remissionsdauern und eine mediane Gesamtüberlebenszeit von <1 Jahr charakterisiert [1, 2, 3]</p> <p>Demgegenüber wirken die neuen Ergebnisse der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren sehr ermutigend. Die Remissionsraten unter Avelumab liegen in der Erstlinientherapie bei 60%, auch in der Zweitlinientherapie bei 30%. Das progressionsfreie Überleben in der Erstlinientherapie ist mit einem Median von 9 Monaten bisher unerreicht,</p>	<p>Zu „6. Ausmaß des Zusatznutzens“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>a) <u>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegen für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch die Gesamtüberlebenszeit ist mit 12,9 Monaten erfreulich.</p> <p>Die Plausibilität der Ergebnisse von Avelumab wird durch die Ergebnisse einer kleinen nicht-randomisierten Studie mit Pembrolizumab und einer weiteren Studie mit Nivolumab [8] unterstützt.</p> <p>Trotz des Fehlens von Daten aus Phase-III-Studien ist Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom aufgrund der hohen Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit heute das Arzneimittel der ersten Wahl. Weitere Studien müssen klären, welche Patienten von den Immuncheckpoint-Inhibitoren am meisten profitieren.</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.</p> <p>Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.</p> <p>Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(siehe S. 7 der TG)</p> <p>[...]</p> <p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Für die Nutzenbewertung von Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegen für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 vor.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.</p> <p>Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.</p> <p>Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p><i>(siehe S. 10 der TG)</i></p>

Literaturverzeichnis

1. AWMF S2k Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2012. Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut, Update 2012. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-023I_S2k_Merkelzellkarzinom_2012-abgelaufen.pdf

2. Nghiem P, Kaufman H, Bharmal M, et al.: Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncology*, *Future Oncology* 13:14, 1263-1279, 2017. DOI: [10.2217/fon-2017-0072](https://doi.org/10.2217/fon-2017-0072)
3. 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*, 8(45):79731-79741, 2017. DOI: [10.18632/oncotarget.19218](https://doi.org/10.18632/oncotarget.19218)
4. Becker J, Stang A, Hausen AZ et al.: Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMECC. *Cancer Immunol Immunother* 2017, Nov 30. DOI: [0.1007/s00262-017-2099-3](https://doi.org/0.1007/s00262-017-2099-3)
5. Nghiem, PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al: PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 374:2542-2552, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1603702](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603702)
6. Kaufman HL, Russell JS, 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* 17:1374-1385, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30364-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3)
7. 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. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 6:7, 2018. DOI: [10.1186/s40425-017-0310-x](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0310-x)
8. 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). http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/13_Supplement/CT074.

5.7 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Datum	22.01.2018
Stellungnahme zu	Avelumab, Handelsname: Bavencio®
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

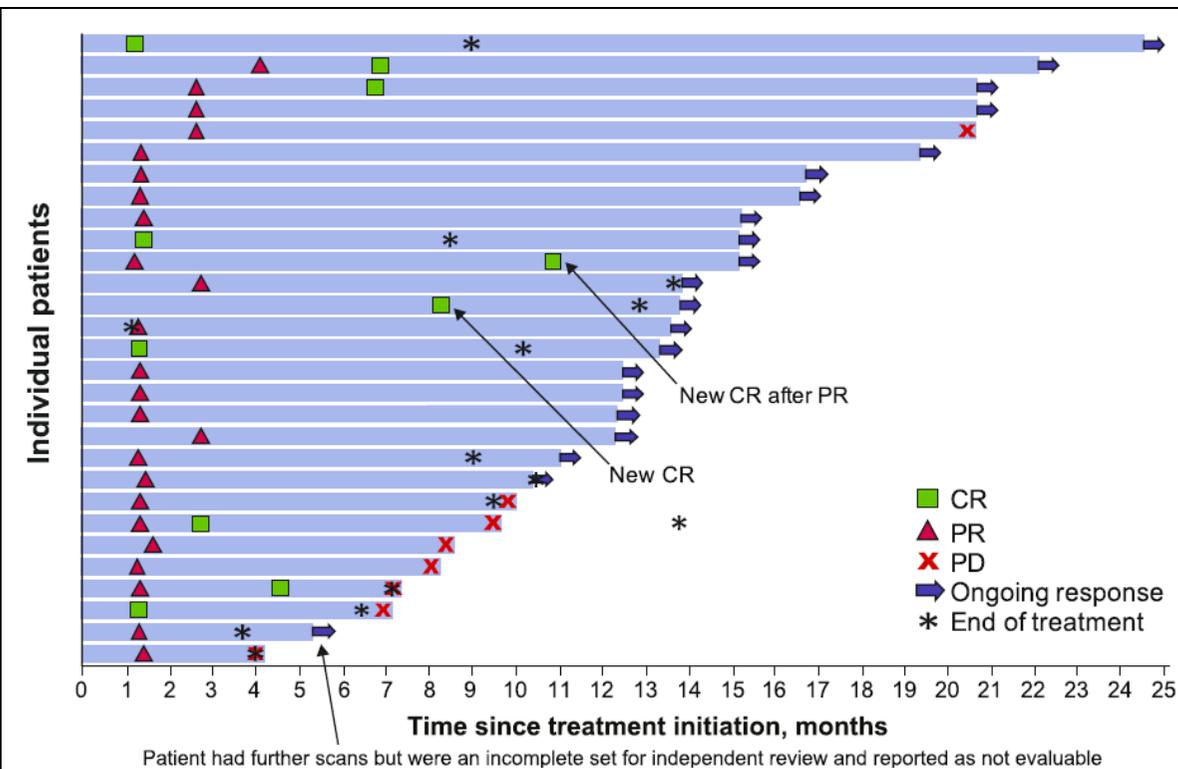
Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft nimmt im Folgenden zur Nutzenbewertung von Avelumab (BAVENCIO®) vom 02.01.2018 Stellung.</p> <p>Das Merkelzellkarzinom der Haut ist ein neuroendokriner Tumor, der vor allem ältere und immunsupprimierte Patienten betrifft und zudem vermehrt in UV-belasteter Haut auftritt. Das Merkelzellkarzinom ist mit einem spezifischen Virusbefall assoziiert (MCC-assoziiertes Polyomavirus). Die Inzidenz ist mit unter 1,0 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr als gering einzuschätzen. Insgesamt ist die Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen und 41% und 56% als ernst einzustufen und das Merkelzellkarzinom besitzt damit eine deutlich höhere Letalität als beispielsweise das maligne Melanom.¹⁻³</p> <p>Im fernmetastasierten Stadium beträgt die durchschnittliche Überlebensrate lediglich um etwa neun Monate im Median bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von zwischen 25 und 44 Prozent. Damit gehört das metastasierte Merkelzellkarzinom zu den sehr aggressiv verlaufenden Tumorerkrankungen.</p> <p>Mit der Zulassung von Avelumab als einem sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitor konnte erstmals eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom erzielt werden.⁴</p> <p>In der Phase-II-Studie JAVELIN Merkel 200 ("Javelin") wurden zwei Kohorten von Patienten behandelt, einerseits chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (Kohorte A) sowie therapienaive Patienten (Kohorte B).</p> <p>Zum Zeitpunkt der Publikation der Studie und der Zulassung von Avelumab war die Kohorte B noch relativ früh in der Rekrutierung und Auswertung, was die Beurteilung des Therapienutzens in der Erstliniensituation erschwert</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kohorte A (vorbehandelte Patienten)</p> <p>Im Ergebnis zum Zeitpunkt der Publikation zeigte die Kohorte A in 31,8 Prozent der Fälle (n=88) ein objektives Ansprechen, weitere 10 Prozent hatten eine Krankheitsstabilisierung.</p> <p>Ein im Vergleich zu anderen bisher verfügbaren Therapieoptionen bemerkenswertes Ergebnis der Studie war die Dauerhaftigkeit des Ansprechens. Das progressionsfreie Überleben war im Median zwar genauso kurz wie bei konventioneller Chemotherapie, da die Ansprechrate unter 50 Prozent lag. Im Falle eines Ansprechens zeigte das progressionsfreie Überleben aber ein relativ stabiles Plateau bei seinerzeit noch hoher Zensierungsrate über 12 Monate hinaus.⁴</p>	<p>Zu „Kohorte A (vorbehandelte Patienten)“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Tumoransprechen</i></p> <p>Das Tumoransprechen wurde in der Studie JAVELIN unter anderem mittels der Endpunkte Bestätigtes Bestes Ansprechen und Objektive Ansprechrate erhoben.</p> <p>Die Erfassung des Tumoransprechens erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien. Im Fall von Hautläsionen fand zusätzlich auch eine Erfassung mittels Farbfotografien unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes statt.</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsprogression auf Grundlage der RECIST-Kriterien erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden weder Angaben bezüglich der Charakteristika der zu Studienbeginn vorliegenden Hautläsionen (z.B.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lokalisation, Ausmaß der Läsion, Ulzerationsgrad bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) noch zu deren Veränderungen unter der Therapie mit Avelumab gemacht (z.B. Ausmaß der Läsion oder des Ulzerationsgrades). Wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse des Tumoransprechens fehlen damit.</p> <p>Insgesamt werden die Endpunkte zum Tumoransprechen in der vorliegenden Bewertung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.</p> <p>Eine Validierung des Tumoransprechens als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.</p> <p><i>(siehe S. 8 der TG)</i></p>
<p>In einem weiteren Update zur Javelin-Studie wird für die Population der vorbehandelten Patienten (Kohorte B) die Ansprechrate mit nunmehr 33 Prozent sowie weiteren 10% Stabilisierungen nochmals verbessert dargestellt. Insbesondere sind zwei vormals partielle Remission nunmehr als komplette Remission bestätigt worden.⁵</p>	<p>Zu „In einem weiteren Update zur Javelin-Studie [...].“</p> <p>Siehe oben: Zu „Kohorte A (vorbehandelte Patienten)“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p>



(aus: ⁵)

Bemerkenswert ist weiter die Tatsache, dass eingetretene Remissionen - ähnlich wie bei Patienten mit metastasiertem Melanom - auch nach Beendigung der Therapie, zum Beispiel wegen Auftretens von Toxizitäten, über zum Teil lange Zeiträume anzuhalten scheinen.

In der neuerlichen analyse ist die Ansprechdauer im Median weiterhin nicht erricht, die untere 95%-Vertrauensgrenze kann jedoch nunmehr mit 18 Monaten geschätzt werden.

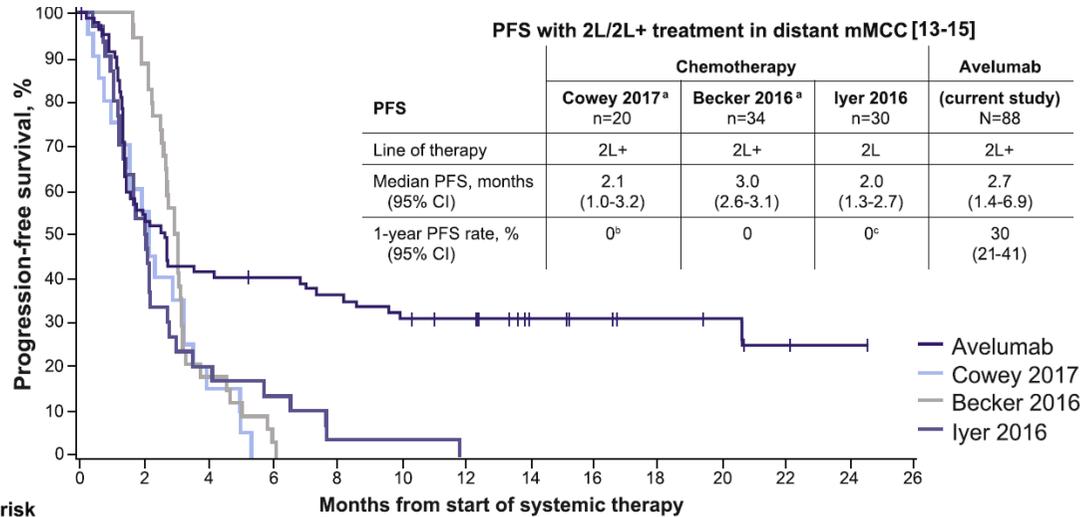
Dies ist im Vergleich zu der durch Chemotherapie erzielbaren Remissionsdauer eine erhebliche Verbesserung des Therapieerfolges für Patienten mit Therapieansprechen. Zwar erreichen die berichteten Remissionsraten mittels Chemotherapie eine vergleichbar hohe, teils auch höhere Rate als bei Avelumab, jedoch sind die Remissionen in der Regel kurz und bei den meisten Patienten kommt es binnen 2 bis 3 Monaten zum erneuten Progress. ⁶

Morbidität

Tumoransprechen

(siehe S. 8 der TG)

Diese Verbesserung schlägt sich im medianen PFS (progressionsfreies Überleben) nicht nieder, da mehr als 50% der Patienten Nichtansprecher sind. Hingegen zeigen die Patienten mit objektiver Remission einen relativ stabilen Status, der in diesem Datenschnitt auch deutlich über 1 Jahr hinausgeht.



Number at risk	Months from start of systemic therapy													
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Avelumab	88	43	32	30	27	24	21	11	8	6	5	2	1	0
Cowey 2017	20	11	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Becker 2016	34	30	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Iyer 2016	30	15	6	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Auch im Gesamtüberleben schlägt sich die Verbesserung durch die Behandlung mit Avelumab nieder. Während metastasierte Patienten in der Zweilinie nach Chemotherapie ein medianes Gesamtüberleben typischerweise im Bereich von wenigen Monaten bis einem halben Jahr aufweisen, liegt die Schätzung bei vorbehandelten Patienten in der Javelin-Studie nunmehr bei über einem Jahr.⁶⁻⁸

In einer Analyse von Patienten aus der Javelin-Studie (Kohorte A), für die zum Tag 47 nach Beginn der Therapie ein Remissionsstatus vorlag, wurde die Gesamtüberlebensrate zwischen Patienten mit und ohne objektives Ansprechen verglichen. Hierbei fand sich eine extrem hohe Korrelation zwischen Ansprechen und Langzeitüberleben.⁹

Zu „Diese Verbesserung schlägt sich im medianen PFS (progressionsfreies Überleben) nicht nieder [...].“

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

[...]

b) Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium

[...]

Morbidität

[...]

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat, operationalisiert. Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien.

Mit Datenschnitt vom 26. September 2017 lag das mediane PFS für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie bei 2,7 Monaten (95%-KI: 1,4; 6,9).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Progression der

Patienten die zum Tag 47 ein objektives Ansprechen hatten, kamen auf eine geschätzte 18-Monats-Überlebensrate von 90 Prozent. Für Patienten, die am Tag 47 lebten, aber kein Ansprechen hatten, lag der Schätzer bei nur knapp 27 Prozent. In einer Sensitivitätsanalyse mit Tag 89 als Stichtag konnte dieser Kontrast bestätigt werden. In einer Cox-Regressionsanalyse mit Ansprechen als Kovariate, wurde eine 94-prozentige Hazardreduktion für Versterben bei Ansprechern gefunden.

Obwohl ein solcher Ansatz grundsätzlich als hoch konfundiert und damit grundsätzlich als verzerrt angesehen werden muß, ist das Ausmaß des Effektes doch so hoch, dass man einen erheblichen Nutzen durch das Ansprechen auf eine Immuntherapie für Patienten annehmen kann.

Kohorte B (Erstlinientherapie)

In dieser Kohorte waren zum Zeitpunkt März 2017 erst 39 von geplanten 112 Patienten eingeschlossen.

Nach bisher nicht publizierten aktuelleren Zahlen mit einem Datenschnitt im September 2017 fand sich in der Erstlinienbehandlung mit Avelumab ein Ansprechen in 50 Prozent der Fälle mit nunmehr 50 für das Gesamtansprechen auswertbaren Patienten. Das mediane Gesamtüberleben war nicht erreicht. (Kommunikation ASCO SITC Clinical Immunology Symposium 2018).

Nebenwirkungen

Wie bei jeder Therapie mit monoklonalen Antikörpern kann es bei der Behandlung mit Avelumab zu akuten Infusionsreaktionen kommen (Avelumab ca. 17%, dabei keine schweren Reaktionen), die allerdings in einer geschulten Behandlungseinheit in der Regel kein erhebliches Risiko für den Patienten darstellen. Daneben kann es zu allgemeinen Symptomen wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Abgeschlagenheit (Fatigue-Syndrom) kommen, in der Studie war dies bei 24% der Patienten der Fall, allerdings nur in leichterer Ausprägung (Grad 1 und 2). Die einzigen schwereren Nebenwirkungen betrafen Blutwertveränderungen (Lymphozyten, Creatinkinase, Cholesterin und Leberwerte) bei je einem bzw. zwei Patienten.⁴

Das Spektrum der übrigen therapiebedingten Nebenwirkungen einer Behandlung mit

Erkrankung" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

(siehe S. 8 der TG)

Zu „Auch im Gesamtüberleben schlägt sich die Verbesserung durch die Behandlung mit Avelumab nieder [...]“

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

[...]

b) Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium

[...]

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie JAVLIN als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Gabe von Avelumab und dem Tod jeglicher Ursache operationalisiert.

Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie lag das mediane Gesamtüberleben mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei 12,6 Monaten (95%-KI: 7,5;

Avelumab entspricht dem der bekannten Nebenwirkungen bei der Immuncheckpointblockade mit PD1- oder CTLA4-Antikörpern. Diese treten allerdings im Vergleich zu den genannten deutlich seltener und mit geringerer Ausprägung (Schweregrad) auf. Am häufigsten waren hier Hautausschläge zu finden, gefolgt von Schilddrüsenfunktionsstörungen. Diese Art von Nebenwirkungen sind in aller Regel leicht behandelbar und stellen die Durchführbarkeit der Therapie meist nicht in Frage, zumal in der Studie keine potentiell autoimmune Nebenwirkung höheren Grades auftrat. Damit ist die Therapie mit dem PD-L1-Antikörper Avelumab nochmals verträglicher als die z.B. beim Melanom eingesetzten PD-1-Antikörper dar und ist damit weit von dem potentiell schweren Nebenwirkungspotential einer CTLA4-Antikörper-basierten Therapie entfernt.

Damit stellt sich die Therapie mit Avelumab auch im Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit im Vergleich zur kombinierten Chemotherapie mit Platin, Taxen oder Etoposid als vorteilhaft dar, da dort die Rate von Grad III und Grad IV Nebenwirkungen, insbesondere auch hämatologische Nebenwirkungen deutlich häufiger zu erwarten sind.

Im Vergleich zu einer Therapie anderen Immuncheckpointinhibitoren wie Ipilimumab oder PD-1 Inhibitoren in der Monotherapie finden sich unter dem PD-L1 Inhibitor Avelumab keine auffällig vermehrten Toxizitäten, sondern insbesondere im Hinblick auf autoimmune Nebenwirkungen ein tendenziell günstigeres Sicherheitsprofil.

Wichtig festzuhalten bleibt, dass bei den wenigen Patienten, die ihre Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen mussten, soweit kein schlechteres Ansprechen oder ein verkürztes progressionsfreies Überleben erkennbar wurde.

Lebensqualität

Die ADO stuft die Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenen Hauttumorerkrankungen als wichtiges Ziel in der Palliativtherapie ein. Es ist daher zu begrüßen, dass klinische Studien zunehmend die Verbesserung oder den Erhalt der Lebensqualität als Endpunkt definieren.

Die Javelin-Studie nutzt verschiedene Instrumente, um die Lebensqualität der behandelten Patienten zu messen. FACT-M ist ein auf das maligne Melanom ausgerichtetes Instrument, welches neben generellen Dimensionen (FACT-G) auch solche enthält, die auf die besonderen Probleme von Hauttumorpatienten zugeschnitten sind. Aufgrund der klinischen Symptomatik und des Ausbreitungsmusters des Merkelzellkarzinoms ist die Anwendung von

17,1).

(siehe S. 8 der TG)

[...]

Gesamtbewertung

[...]

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.

[...]

(siehe S. 10 der TG)

Zu „Kohorte B (Erstlinientherapie)“

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

[...]

- a) Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie JAVLIN als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Gabe von Avelumab und dem Tod jeglicher Ursache operationalisiert.

Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung war das mediane

<p>FACT-M in der Javelin-Studie als sinnvoll zu bezeichnen. Im EQ-5D-Fragebogen werden 5 generische dimensionen der Gesundheitsqualität abgefragt sowie eine visuellen Analogskala zur generellen Lebensqualität. Es handelt sich um ein validiertes und robustes Instrument mit hoher Eignung für den Einsatz bei Tumorpatienten.</p> <p>In einer Analyse zur Korrelation der lebensqualitätsbezogenen Parameter (Kohorte A) mit dem Ansprechen bzw. der Progression der Erkrankung konnten die Autoren</p> <p>a) eine Verbesserung der Scorewerte (FSCT-M-Gesamtscore) bei Erreichen eines objektiven Ansprechens und</p> <p>b) eine Verschlechterung der Lebensqualität bei Progress der Erkrankung nachweisen. ¹⁰</p>	<p>Gesamtüberleben mit Datenschnitt vom 26. September 2017 und einer medianen Beobachtungsdauer von 6,7 Monaten noch nicht erreicht. Zu diesem Zeitpunkt waren 78,4 % der Patienten noch nicht verstorben.</p> <p><i>(siehe S. 5 der TG)</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>[...]</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.</p> <p>[...]</p> <p><i>(siehe S. 7 der TG)</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Tumoransprechen</i></p> <p>Das Tumoransprechen wurde in der Studie JAVELIN unter anderem mittels der Endpunkte Bestätigtes Bestes Ansprechen und Objektive Ansprechrate erhoben.</p> <p>Die Erfassung des Tumoransprechens erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien. Im Fall von Hautläsionen fand zusätzlich auch eine Erfassung</p>
--	---

mittels Farbfotografien unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes statt.

Die Erhebung der Krankheitsprogression auf Grundlage der RECIST-Kriterien erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden weder Angaben bezüglich der Charakteristika der zu Studienbeginn vorliegenden Hautläsionen (z.B. Lokalisation, Ausmaß der Läsion, Ulzerationsgrad bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) noch zu deren Veränderungen unter der Therapie mit Avelumab gemacht (z.B. Ausmaß der Läsion oder des Ulzerationsgrades). Wesentliche Informationen zur Interpretation der Ergebnisse des Tumoransprechens fehlen damit.

Insgesamt werden die Endpunkte zum Tumoransprechen in der vorliegenden Bewertung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.

Eine Validierung des Tumoransprechens als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.

(siehe S. 5 der TG)

Zu „Nebenwirkungen“

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

[...]

- a) Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium

[...]

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 36,5 % der Patienten beobachtet, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 37,8 % der Patienten auf. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ereigneten sich bei 18,9 % der Patienten. Als UE von besonderem Interesse wurden bei 17,6 % der Patienten immunvermittelte UE und bei 27,0 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen beobachtet.

(siehe S. 7 der TG)

[...]

- b) Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium

[...]

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten mit Datenschnitt vom 26. September 2017 bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 51,1 % der Patienten beobachtet, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 71,6 % der Patienten auf. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ereigneten sich bei 9,1 % der Patienten. Als UE von besonderem

Interesse wurden bei 19,3 % der Patienten immunvermittelte UE und bei 21,6 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen beobachtet.

(siehe S. 10 der TG)

Zu „Lebensqualität“

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

[...]

- a) Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium

[...]

Morbidität

[...]

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der Gesundheitszustand wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.

In den Auswertungen zum Gesundheitszustand mit Datenschnitt vom 24. März 2017 bleibt die Definition der angegebenen Rücklaufquote auf Basis der erwarteten Fragebögen unklar. Es wird davon ausgegangen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich die unter Behandlung stehende Population betrachtet wurde. Offen

bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, welche die maßgeblichen Erhebungswochen noch nicht erreicht hatten, die Studienmedikation abgebrochen haben oder verstorben waren. Die Auswertungen beruhen folglich nicht auf der ITT-Population.

Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zum Anteil der Patienten nachgereicht, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, welcher Mindestzeitraum der Datenerhebung notwendig war, um für die Analysen berücksichtigt zu werden. Auch fehlen Informationen dazu, wie fehlende Werte definiert wurden. Auf Basis der Unterlagen wird angenommen, dass die nachgereichten Responderanalysen nicht den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten repräsentieren.

Vielmehr ist anzunehmen, dass das zweimalige Ausfüllen des Fragebogens ohne relevante Verschlechterung ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterungen gewertet zu werden. Die Nichtbeantwortung des Fragebogens im weiteren Studienverlauf führte hierbei nicht zu einer Klassifikation als „fehlend“. Die nachgereichten Analysen zum EQ-5D VAS werden aus diesen Gründen als nicht verwertbar betrachtet.

Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund des fehlenden

Bezugs zur ITT-Population und der unzureichenden Validität der nachgereichten Responderanalysen als nicht verwertbar angesehen.

Lebensqualität

FACT-M

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-M Fragebogens ermittelt. Dieser wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.

Die im Zusammenhang mit dem EQ-5D VAS genannten Einschränkungen hinsichtlich des fehlenden Bezugs zur ITT-Population als auch zu den Auswertungen zu Patienten, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten, treffen gleichermaßen auf den FACT-M zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Gesundheitszustand“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.

(siehe S. 6 und 7 der TG)

[...]

b) Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium

[...]

Morbidität

[...]

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der Gesundheitszustand wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.

In den Auswertungen zum Gesundheitszustand mit Datenschnitt vom 24. März 2017 bleibt die Definition der angegebenen Rücklaufquote auf Basis der erwarteten Fragebögen unklar. Es wird davon ausgegangen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich die unter Behandlung stehende Population betrachtet wurde. Offen bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, welche die maßgeblichen Erhebungswochen noch nicht erreicht hatten, die Studienmedikation abgebrochen haben oder verstorben waren. Die Auswertungen beruhen folglich nicht auf der ITT-Population.

Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zum Anteil der Patienten nachgereicht, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, welcher

Mindestzeitraum der Datenerhebung notwendig war, um für die Analysen berücksichtigt zu werden. Auch fehlen Informationen dazu, wie fehlende Werte definiert wurden. Auf Basis der Unterlagen wird angenommen, dass die nachgereichten Responderanalysen nicht den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten repräsentieren.

Vielmehr ist anzunehmen, dass das zweimalige Ausfüllen des Fragebogens ohne relevante Verschlechterung ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterungen gewertet zu werden. Die Nichtbeantwortung des Fragebogens im weiteren Studienverlauf führte hierbei nicht zu einer Klassifikation als „fehlend“. Die nachgereichten Analysen zum EQ-5D VAS werden aus diesen Gründen als nicht verwertbar betrachtet.

Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der unzureichenden Validität der nachgereichten Responderanalysen als nicht verwertbar angesehen.

Lebensqualität

FACT-M

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-M Fragebogens ermittelt. Dieser wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.

Die im Zusammenhang mit dem EQ-5D VAS

	<p>genannten Einschränkungen hinsichtlich des fehlenden Bezugs zur ITT-Population als auch zu den Auswertungen zu Patienten, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten, treffen gleichermaßen auf den FACT-M zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Gesundheitszustand“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.</p> <p><i>Semistrukturierte Patienteninterviews</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellte für die Subpopulation der Chemotherapie-vorbehandelten Patienten ergänzend die Ergebnisse semistrukturierter Patienteninterviews dar. In diesen mussten die Patienten Fragen zur Erkrankung (Symptome, Einfluss auf das tägliche Leben) und zu den empfundenen Behandlungseffekten beantworten. Die Teilnehmerate lag unter 25 %. Insgesamt werden die Daten als nicht verwertbar angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen von Avelumab für die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzuleiten.</p> <p><i>(siehe S. 9 der TG)</i></p>
<p>Zusammenfassend möchte die ADO im Hinblick auf den Nutzen und den Einsatz einer Immuntherapie mit Avelumab bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom folgende Punkte anmerken:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Therapie mit Avelumab stellt einen erheblichen Fortschritt in der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms dar 2. Es kann aus den vorliegenden Daten ein im Vergleich zur herkömmlichen Therapie 	<p>Zu „Zusammenfassend möchte die ADO im Hinblick auf den Nutzen und den Einsatz einer Immuntherapie mit Avelumab bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom folgende Punkte anmerken:“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p>

sehr stabiles Ansprechen für einen erheblichen Teil der Patienten erwartet werden. Für eine sichere Aussage zum Endpunkt Gesamtüberleben ist es zum aktuellen Zeitpunkt zum Teil noch zu früh.

3. Derzeit kann weiterhin noch keine sichere Aussage darüber gemacht werden, ob die Daten in der Erstlinienbehandlung stabil nochmals besser als in der Zweitlinie ausfallen, ein geringerer Nutzen als in der Zweitlinie erscheint vor dem Hintergrund der vorläufigen Daten aber unwahrscheinlich. Vielmehr zeichnet sich eine Chance auf ein deutlich verlängertes progressionsfreies Überleben für einen signifikanten Anteil der Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ab, der durch die bislang verfügbaren Optionen nicht erzielt werden kann.

[...]

- a) Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium

[...]

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegen für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der

vorgelegten Daten nicht möglich.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

(siehe S. 7 der TG)

[...]

b) Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium

[...]

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Avelumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom liegen für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der nicht kontrollierten Studie JAVELIN Merkel 200 vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten historischen Daten für einen naiven indirekten Vergleich in den Endpunktkategorien

Mortalität und Morbidität werden insbesondere aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen als nicht geeignet zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der nicht geeigneten historischen Kontrolle ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, die eine valide Bewertung der Ergebnisse nicht zulässt.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab aufgrund der derzeit noch limitierten Datenbasis auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

(siehe S. 10 der TG)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.46 Abs. 1-3	<p>Die Nutzenbewertung formuliert zusammenfassend aus der vorliegenden unkontrollierten Studie Vorbehalte, dass aus einem Vergleich mit vorhandenen Daten zur Prognose nach konventioneller Chemotherapie ein belastbarer Nutzen hergeleitet werden könnte.</p> <p>Zuzugestehen ist, dass eine formal qualifizierte Abschätzung des Zusatznutzens gemäß dem Regelwerk der Nutzenbewertung aus einer unkontrollierten Studie nicht zu erzielen ist. Andererseits ist auch ein indirekter Vergleich bei einer derart seltenen Erkrankung mit vorliegend kleinen Studien eingeschränkter Qualität</p> <p>Aus Sicht der ADO und ihrer klinisch im gegebenen Krankheitsbild seit Jahren tätigen Vertreter ist allerdings aufgrund des sehr ausgeprägten Effektes in der bislang vorliegenden Analyse der Zweitlinientherapie im Vergleich zur bisherigen ein erheblicher Nutzen für die betroffene Patientenpopulation zu erkennen.</p>	<p>Zu „S.46 Abs. 1-3“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Avelumab liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (EMR100070-003, JAVELIN) und die supportive Studie Obs001 Part A und Part B vor.</p> <p>Bei der Studie JAVELIN handelt es sich um eine noch laufende, einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie, in der Patienten mit histologisch bestätigtem Merkelzellkarzinom im metastasierten Stadium eingeschlossen werden.</p> <p>[...]</p> <p>Die Studie JAVELIN untergliedert sich in die Studienteile A und B. Im Studienteil A wird die Sicherheit und Wirksamkeit von Avelumab bei 88 Patienten mit einem Progress nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium untersucht. Die Nutzenbewertung für den Studienteil A erfolgt auf der Grundlage von Daten zum 18- (Datenschnitt: 24. März 2017) und 24-Monats-Follow-up (Datenschnitt: 26. September 2017). Letzterer wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingereicht.</p> <p>Der noch laufende Studienteil B untersucht Avelumab bei Patienten</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium. Insgesamt ist der Einschluss von 112 Patienten geplant. Die Grundlage der Nutzenbewertung des Studienteils B bilden ebenfalls die Datenschnitte vom 24. März 2017 und 26. September 2017 mit Daten zu 39 bzw. 74 Patienten, die mit mindestens einer Dosis Avelumab behandelt wurden. Bezogen auf beide Datenschnitte betrug die mediane Beobachtungsdauer im Studienteil B 5,1 Monate bzw. 6,7 Monate. Der Datenschnitt vom 26. September 2017 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht.</p> <p>In beiden Studienteilen der JAVELIN werden u.a. Endpunkte zum Tumoransprechen, das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.</p> <p>Aufgrund des offen, nicht-vergleichenden Studiendesigns der JAVELIN-Studie liegt ein hohes Verzerrungspotential vor. Zusätzlich sind die zugrundeliegenden Daten für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium (Studienteil B), unter Berücksichtigung der kurzen Beobachtungsdauer, mit weiteren Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Angesichts des einarmigen Designs der Studie JAVELIN wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend ein naiver indirekter Vergleich anhand retrospektiver Daten der Beobachtungsstudie Obs001 Part A und Part B in den</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität vorgelegt.</p> <p>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung zog der pharmazeutische Unternehmer als historische Kontrolle Patientendaten aus dem US Oncology Network heran (Obs001 Part A). Als historische Kontrolle für Patienten mit einem Progress nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium wertete der pharmazeutische Unternehmer Daten des deutschsprachigen MCC-Registers aus (Obs001 Part B).</p> <p>In einem Vergleich der Ergebnisse zum Tumoransprechen von Chemotherapie-vorbehandelten Patienten zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen dem deutschsprachigen und dem US-amerikanischen Register (Objektive Ansprechrare: 10,3 % versus 28,6 %). Diese weisen auf große Unsicherheiten hinsichtlich der Verwertbarkeit der historischen Kontrollen zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens hin.</p> <p>Des Weiteren ist insbesondere die Vergleichbarkeit zwischen den Studienpopulationen in Bezug auf den Gesundheitszustand und die geschätzte Lebenserwartung nicht gegeben. Demnach weisen ca. 70 % der Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium (Studienteil B) der JAVELIN einen ECOG-Performance Status von 0 auf, wohingegen dies lediglich bei 22 % der Patienten des US-amerikanischen Registers der Fall war. Weiterhin liegen keine Informationen zum ECOG-Performance Status der Patienten aus dem deutschsprachigen MCC-Register</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vor. Aufgrund der Relevanz des Gesundheitszustands (und der damit einhergehenden Lebenserwartung) für das Gesamtüberleben, ist von einer Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben auszugehen.</p> <p>Daneben fehlen weitere Informationen zu den Patientencharakteristika der historischen Kontrollen, um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und damit des Krankheitsverlaufs sicherzustellen. Hierzu zählen z.B. das Ausmaß der Metastasierung, die bisherige Krankheitsdauer, die Zeit seit der Diagnose des metastasierten Stadiums, das Vorhandensein tumorinfiltrierender Lymphozyten und vorangegangene Therapien.</p> <p>Zusammenfassend stellen die vorgelegten Daten der historischen Kontrolle aufgrund der genannten Limitationen keine hinreichend geeignete Datengrundlage für einen naiven indirekten Vergleich dar. Darüber hinaus liegt das Ausmaß der beobachteten Effekte nicht in einer Größenordnung, mit der ausgeschlossen werden kann, dass die Effekte allein auf systematischer Verzerrung oder Zufallsbefunden beruhen, weshalb der G-BA die vorgelegten naiven indirekten Vergleiche als nicht geeignet für den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avelumab erachtet.</p> <p><i>(siehe S. 3 - 5 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.42 Abs. 4	<p>In der Nutzenbewertung wird die Auswertung von Tumoransprechen und progressionsfreiem Überleben unter Verweis auf fehlenden Nachweis der Validität dieser Endpunkte nicht in die Bewertung einbezogen.</p> <p>Wie oben aufgeführt gibt es eine ausreichende Evidenz, dass starke Effekte bei dauerhaftem Ansprechen und verlängertem progressionsfreiem Überleben einen Nutzen anzeigen können.</p> <p>Wir empfehlen die Einbeziehung der Daten zum objektiven Ansprechen und zum progressionsfreien Überleben in die Nutzenbewertung.</p>	<p>[...]</p> <p>Siehe oben: Zu „Zusammenfassend möchte die ADO im Hinblick auf den Nutzen und den Einsatz einer Immuntherapie mit Avelumab bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom folgende Punkte anmerken:“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>a) <u>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u> (siehe S. 7 der TG)</p> <p>[...]</p> <p>b) Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u> (siehe S. 10 der TG)</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zu „S.42 Abs. 4“</p> <p>Siehe oben: Zu „Kohorte B (Erstlinientherapie)“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>a) <u>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><u>Tumoransprechen</u></p> <p>(siehe S. 5 der TG)</p> <p>[...]</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wurde als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat, operationalisiert. Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien.</p> <p>Mit Datenschnitt vom 26. September 2017 lag das mediane PFS für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung bei 4,2 Monaten (95%-Konfidenzintervall (KI): 2,9; 12,7).</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Progression der Erkrankung" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Siehe oben: Zu „Kohorte A (vorbehandelte Patienten)“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Morbidität</u></p> <p><u>Tumoransprechen</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>[...]</p> <p>(siehe jeweils S. 8 der TG)</p>
S.42 Abs. 5	<p>Die günstigen Daten zum Gesamtüberleben werden in der Nutzenbewertung als mögliche Folge des Einschlußkriteriums "Lebenserwartung > 12 Wochen" angesehen.</p> <p>Hierzu muß angemerkt werden, dass in einer klinischen Versorgungssituation eine solche Prognose einen schwerkranken Patienten voraussetzt, dem man im Vergleich zur Verträglichkeit der Immuntherapie sicher erst recht keine herkömmliche Chemotherapie zumuten wird. Die Grundlage für eine mögliche Verzerrung ist aus klinischer Sicht nicht vorhanden.</p> <p>Damit bleiben die Daten zum Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten, die eine herkömmliche Zweitlinientherapie erhalten, in dieser Hinsicht valide.</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.33 Abs. 7	<p>Die Nutzenbewertung moniert zur Lebensqualitätsanalyse eine schlechte Rücklaufquote zu letzter Visite vor Behandlungsabbruch.</p> <p>Die positive Korrelation zwischen Ansprechen und verbessertem Gesamtscore bleibt von dieser einschränkung im Prinzip unberührt.</p> <p>Der negative Zusammenhang zwischen Progression und Verschlechterung der Scorewerte wird durch die beschriebene Verzerrung aus Sicht der ADO eher unterschätzt.</p> <p>Wir empfehlen eine Berücksichtigung der Lebensqualitätsanalyse in der Nutzenbewertung</p>	<p>Zu „S.33 Abs. 7“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>a) <u>Für Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar besten Gesundheitszustand) ein. Der Gesundheitszustand wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>In den Auswertungen zum Gesundheitszustand mit Datenschnitt vom 24. März 2017 bleibt die Definition der angegebenen Rücklaufquote auf Basis der erwarteten Fragebögen unklar. Es wird davon ausgegangen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich die unter Behandlung stehende Population betrachtet</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wurde. Offen bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, welche die maßgeblichen Erhebungswochen noch nicht erreicht hatten, die Studienmedikation abgebrochen haben oder verstorben waren. Die Auswertungen beruhen folglich nicht auf der ITT-Population.</p> <p>Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zum Anteil der Patienten nachgereicht, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, welcher Mindestzeitraum der Datenerhebung notwendig war, um für die Analysen berücksichtigt zu werden. Auch fehlen Informationen dazu, wie fehlende Werte definiert wurden. Auf Basis der Unterlagen wird angenommen, dass die nachgereichten Responderanalysen nicht den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten repräsentieren.</p> <p>Vielmehr ist anzunehmen, dass das zweimalige Ausfüllen des Fragebogens ohne relevante Verschlechterung ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterungen gewertet zu werden. Die Nichtbeantwortung des Fragebogens im weiteren Studienverlauf führte hierbei nicht zu einer Klassifikation als „fehlend“. Die nachgereichten Analysen zum EQ-5D VAS werden aus diesen Gründen als nicht verwertbar betrachtet.</p> <p>Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der unzureichenden</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Validität der nachgereichten Responderanalysen als nicht verwertbar angesehen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>FACT-M</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-M Fragebogens ermittelt. Dieser wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>Die im Zusammenhang mit dem EQ-5D VAS genannten Einschränkungen hinsichtlich des fehlenden Bezugs zur ITT-Population als auch zu den Auswertungen zu Patienten, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten, treffen gleichermaßen auf den FACT-M zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Gesundheitszustand“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.</p> <p><i>(siehe S. 6 und 7 der TG)</i></p> <p>[...]</p> <p>b) <u>Für Patienten nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium</u></p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der Gesundheitszustand wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>In den Auswertungen zum Gesundheitszustand mit Datenschnitt vom 24. März 2017 bleibt die Definition der angegebenen Rücklaufquote auf Basis der erwarteten Fragebögen unklar. Es wird davon ausgegangen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich die unter Behandlung stehende Population betrachtet wurde. Offen bleibt, wie groß der Anteil der Patienten war, welche die maßgeblichen Erhebungswochen noch nicht erreicht hatten, die Studienmedikation abgebrochen haben oder verstorben waren. Die Auswertungen beruhen folglich nicht auf der ITT-Population.</p> <p>Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zum Anteil der Patienten</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nachgereicht, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, welcher Mindestzeitraum der Datenerhebung notwendig war, um für die Analysen berücksichtigt zu werden. Auch fehlen Informationen dazu, wie fehlende Werte definiert wurden. Auf Basis der Unterlagen wird angenommen, dass die nachgereichten Responderanalysen nicht den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten repräsentieren.</p> <p>Vielmehr ist anzunehmen, dass das zweimalige Ausfüllen des Fragebogens ohne relevante Verschlechterung ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterungen gewertet zu werden. Die Nichtbeantwortung des Fragebogens im weiteren Studienverlauf führte hierbei nicht zu einer Klassifikation als „fehlend“. Die nachgereichten Analysen zum EQ-5D VAS werden aus diesen Gründen als nicht verwertbar betrachtet.</p> <p>Insgesamt werden die Daten zum Gesundheitszustand aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der unzureichenden Validität der nachgereichten Responderanalysen als nicht verwertbar angesehen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>FACT-M</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>FACT-M Fragebogens ermittelt. Dieser wurde zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen und 28 Tage nach der letzten Behandlung erhoben.</p> <p>Die im Zusammenhang mit dem EQ-5D VAS genannten Einschränkungen hinsichtlich des fehlenden Bezugs zur ITT-Population als auch zu den Auswertungen zu Patienten, die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustands zeigten, treffen gleichermaßen auf den FACT-M zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Gesundheitszustand“, insgesamt nicht als verwertbar angesehen.</p> <p><i>Semistrukturierte Patienteninterviews</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellte für die Subpopulation der Chemotherapie-vorbehandelten Patienten ergänzend die Ergebnisse semistrukturierter Patienteninterviews dar. In diesen mussten die Patienten Fragen zur Erkrankung (Symptome, Einfluss auf das tägliche Leben) und zu den empfundenen Behandlungseffekten beantworten. Die Teilnehmerquote lag unter 25 %. Insgesamt werden die Daten als nicht verwertbar angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen von Avelumab für die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzuleiten.</p> <p><i>(siehe S. 9 der TG)</i></p>

Literaturverzeichnis

1. Youlden DR, Soyer HP, Youl PH, Fritschi L, Baade PD. Incidence and survival for merkel cell carcinoma in queensland, australia, 1993-2010. *JAMA Dermatol.* 2014;150:864-872
2. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas KS, Pulitzer MP, Allen PJ, Kraus DH, Brady MS, Coit DG. Five hundred patients with merkel cell carcinoma evaluated at a single institution. *Annals of surgery.* 2011;254:465-473; discussion 473-465
3. Becker JC, Assaf C, Vordermark D, Reske SN, Hense J, Dettenborn T, Seitz O, Grabbe S. Brief s2k guidelines--merkel cell carcinoma. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG.* 2013;11 Suppl 3:29-36, 31-28
4. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, Shih KC, Lebbe C, Linette GP, Milella M, Brownell I, Lewis KD, Lorch JH, Chin K, Mahnke L, von Heydebreck A, Cuillerot JM, Nghiem P. 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
5. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, Shih KC, Lebbe C, Milella M, Brownell I, Lewis KD, Lorch JH, von Heydebreck A, Hennessy M, Nghiem P. 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. *Journal for immunotherapy of cancer.* 2018;6:7
6. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, Mahnke L, Phatak H, Becker JC. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic merkel cell carcinoma. *Future Oncol.* 2017;13:1263-1279
7. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, Eigentler TK, Kiecker F, Pfohler C, Kellner I, Meier F, Kahler K, Mohr P, Berking C, Haas G, Helwig C, Oksen D, Schadendorf D, Mahnke L, Bharmal M. 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
8. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol.* 2017;13:1699-1710
9. D'Angelo SP, Hunger M, Schlichting M, Hennessy MG, Bharmal M. Association between objective responses (or) and overall survival (os) in patients (pts) with metastatic merkel cell carcinoma (mmcc) treated with avelumab. *J Clin Oncol.* 2018;36:suppl 5S abstr 193
10. 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.* 2017

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Avelumab

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

Frau Dr. Glastetter
Frau Schmitter

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

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

Herr Prof. Dr. Gutzmer

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Melchior
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

Ich möchte Sie zunächst kurz auf folgende Punkte hinweisen, zum einen auf den dramatischen Verlauf der Erkrankung, zum anderen das langanhaltende Ansprechen auf Avelumab und die Verlängerung des Überlebens und weiterhin die validen Ergebnisse der Zulassungsstudie. Darüber hinaus möchte ich natürlich darauf hinweisen, dass Avelumab von Pfizer und Merck gemeinsam vertrieben wird. Von daher sehen Sie jetzt hinter mir Frau Schmitter und Frau Glastetter, die uns bei dieser Anhörung natürlich auch unterstützen werden.

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

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

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

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

Mit Avelumab ist somit erstmals eine entscheidende Wende in der Prognose des metastasierten Merkelzellkarzinoms erreicht. Avelumab ist auf dem Weg, der neue

Therapiestandard bei metastasiertem Merkelzellkarzinom zu werden. In der Originalpublikation der Studie von Kaufmann et al. wird davon gesprochen, wie Avelumab das Therapieumfeld der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms verändert. Und die vorliegenden Daten erlauben eine Quantifizierung des Zusatznutzens vor dem Hintergrund dieser sicher zum Tode führenden Erkrankung.

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

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

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

Wir stehen Ihnen jetzt gerne für die Diskussion zur Verfügung.

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

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

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der erste Punkt ist genau derselbe: Wir halten die Daten für plausibel, weil es ein zweites Medikament gibt, das fast identische Daten gebracht hat. Und Sie hatten gerade erwähnt, das ist Pembrolizumab, das ist dann Off-Label. Aber

zumindest halten wir das für plausibel und wir halten es theoretisch für plausibel, weil Erkrankungen, die mit einer Virusinfektion assoziiert sind, offensichtlich besonders immunogen sind und wir hatten das hier beim Hodgkin diskutiert. Das ist obligat mit Epstein-Barr-Virus assoziiert, und offensichtlich scheinen die eher oder stärker auf Immuntherapie anzusprechen als andere; also nur, dass Sie wissen, dass der Virus nicht alleine entscheidend ist.

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

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

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

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

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

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

Wir untersuchen die Mortalität, Morbidität, die Lebensqualität und die Nebenwirkungen. Wir haben ein State of the Art-Design, und, wie gesagt, das Studiendesign und die Endpunkte wurden mit den Behörden zusammen festgelegt.

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (Merck): Also, 10 Prozent, das bezieht sich darauf, wie zeigen sich die Patienten zur Diagnosestellung, das heißt 10 Prozent der Patienten, wenn sie zum Arzt kommen, haben schon ein metastasiertes Merkelzellkarzinom, es ist aber so, dass diese Indikation sehr stark metastasiert. Das heißt auch Patienten, die erst nicht Metastasen

aufweisen, zeigen dann im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen. Wir haben mit zwei Metastasierungsraten gerechnet, einmal mit um die 24 Prozent und einmal um die 34 Prozent. Wir haben dafür unterschiedliche Literaturwerte zugrunde gelegt und deswegen eine Spanne angezeigt im Dossier mit Untergrenze und Obergrenze.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Baum.

Herr Dr. Baum (Merck): Es folgte keine Änderung der Dosierung. Die Patienten haben von Studienbeginn bis Studienende 10 mg/kg alle zwei Wochen Avelumab bekommen. Das ist eine Dosierung, die haben wir in unseren Dosisfindungsstudien gefunden; sie wird eigentlich

durchweg bei uns verwendet, auch für alle Studien außerhalb des Merkelzellkarzinoms. Was Sie ansprechen, glaube ich, ist eine unterschiedliche Formulierung. Ganz zu Anfang wurde Avelumab nicht hergestellt in der Schweiz und damit eine andere Konzentration hergestellt. Inzwischen haben wir diese Formulierung geändert. Es wird jetzt hergestellt in der Schweiz und das Vial hat eine höhere Konzentration an Ave-lumab. Es wurde aber eindeutig gezeigt, dass beide Formulierungen identisch sind, und das wurde uns von der EMA und EPAR auch so bestätigt.

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Steinbach.

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Man muss sagen, dass es beim Merkelzellkarzinom momentan gar keinen prädiktiven Biomarker gibt, also auch die Virusstatus und PD-L1 wurden ja in den Studien analysiert und korrelierten nicht mit dem Ansprechen; das heißt es gibt momentan einfach keinen prädiktiven Marker. Was uns in der Klinik bei diesen

Patienten, ähnlich wie bei anderen Patienten, die mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden, halt jetzt so beeindruckt, ist gar nicht so sehr die Ansprechrate, sondern die Dauer des Ansprechens. Das heißt, wenn ein Patient anspricht, dann gehen wir auch von einem langfristigen Ansprechen aus. Die Probleme sind die Patienten, die nicht ansprechen; deren Anteil ist in der Zweitlinie höher als in der Erstlinie. Aber hier wollte ich noch auf die Dauer des Ansprechens einmal hinweisen, dass dies eigentlich das ist, was uns in der Klinik so beeindruckt und was wir zum Beispiel beim Melanom auch sehen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Das ist in der Tat eine Problemgruppe, und die bekommen dann eine Chemotherapie, wenn sie überhaupt noch therapiefähig sind, muss man sagen. Also, dann diskutieren wir im Tumor Board Best Supportive Care als eine Option, und dann, da es oft häufig ältere und komorbide Patienten sind, eine Chemotherapie angepasst an den

Allgemeinzustand des Patienten, also zum Beispiel Cisplatin Etoposid, wenn der Patient fit ist, oder wenn er zum Beispiel eine eingeschränkte Nierenfunktion hat, dann liposomal verkapseltes Doxorubicin. Das wäre eine Option. Aber bei einem ganzen Teil der Patienten, ich würde schätzen, so 30, 40 Prozent, ist auch Best Supportive Care dann angezeigt.

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Baum.

Herr Dr. Baum (Merck): Das ist eine Frage, die die Kliniker wahrscheinlich noch besser beantworten können. Ich glaube, dass der Unterschied zwischen ECOG-Performance-Status 0 und 1 nicht dramatisch hoch liegt in der Prognose der Patienten. Die Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 waren in der JAVELIN-Studie ausgeschlossen, waren aber auch in dem Vergleichskollektiv, das Sie genannt haben, nur zu einem sehr, sehr geringen Anteil überhaupt dabei. Wir haben gerade gehört, dass die Patienten mit schlechtem Performance-Status sich in aller Regel überhaupt nicht für eine systemische Chemotherapie oder für eine systemische Therapie qualifizieren bzw. man sie sehr, sehr stark anpassen muss. Von daher glauben wir, dass das Studienkollektiv, was wir gewählt haben, schon repräsentativ ist für die Merkelzellkarzinom-Patienten.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 10.37 Uhr