

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

Wirkstoff: Avelumab

Datum der Veröffentlichung: 9. Februar 2018

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Inhaltsverzeichnis | 2 |
| Tabellenverzeichnis..... | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Hintergrund..... | 5 |
| 2 Fragestellung..... | 5 |
| 3 Übersicht der nachgereichten Daten..... | 5 |
| 3.1 Liste der verwendeten Quellen..... | 5 |
| 4 Ergebnisse..... | 6 |
| 4.1 Charakterisierung der Studienpopulation..... | 6 |
| 4.2 Mortalität | 10 |
| 4.3 Morbidität | 11 |
| 4.4 Lebensqualität | 12 |
| 4.5 Sicherheit..... | 12 |
| 5 Zusammenfassung | 15 |
| Referenzen | 16 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Übersicht der nachgereichten und in der bisherigen Nutzenbewertung abgebildeten Daten | 5 |
| Tabelle 2: Allgemeine Angaben..... | 6 |
| Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation der JAVELIN-Studie | 7 |
| Tabelle 4: Medikamentöse Folgetherapien der Patienten in JAVELIN-Teil A..... | 9 |
| Tabelle 5: Ergebnisse zum Gesamtüberleben der JAVELIN-Studie; ITT-Population | 10 |
| Tabelle 6: Ergebnisse zum Tumoransprechen der JAVELIN-Studie; ITT-Population..... | 11 |
| Tabelle 7: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse in der JAVELIN-Studie; Safety-Analyseset | 12 |
| Tabelle 8: Unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10 % in der JAVELIN-Studie; Safety-Analyseset..... | 13 |
| Tabelle 9: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der JAVELIN-Studie; Safety-Analyseset | 14 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| ATC | Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status |
| EQ-5D-VAS | Visuelle Analogskala EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen |
| FACT-M | Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| IERC | Unabhängiges Review Committee zur Endpunktbewertung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention-to-Treat |
| k. A. | Keine Angabe/n |
| KI | Konfidenzintervall |
| MCC | Merkelzellkarzinom |
| mMCC | Metastasiertes Merkelzellkarzinom |
| MCV | Merkelzell-Polyomavirus |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MW | Mittelwert |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| N/n | Anzahl |
| NCI | National Cancer Institute |
| n.e. | Nicht erreicht |
| OS | Gesamtüberleben |
| PD-L1 | Programmed death ligand 1 |
| PT | Preferred Term |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | Systemorganklasse/n |
| SUE | Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se |
| TOI | Trial Outcome Index |
| UE | Unerwünschte/s Ereignis/se |
| VerfO | Verfahrensordnung des G-BA |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

1 Hintergrund

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

In die Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (mMCC).

Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2018 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen nachgereichten Daten erörtert wurden. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der aktuellen Ergebnisse der bewertungsrelevanten Studie JAVELIN (Datenschnitt vom 26. September 2017).

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 23. Januar 2018 durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Daten der JAVELIN-Studie (Datenschnitt vom 26. September 2017) für Studienpopulation der vorbehandelten Patienten (Teil A) und der nicht vorbehandelten Patienten (Teil B) dargestellt und bewertet.

3 Übersicht der nachgereichten Daten

Tabelle 1: Übersicht der nachgereichten und in der bisherigen Nutzenbewertung abgebildeten Daten

| Studienpopulation | Nachgereichte Daten aus dem Stellungnahmeverfahren | Daten in der Nutzenbewertung vom 2. Januar 2018 |
|--|---|---|
| Vorbehandelte Patienten (JAVELIN Teil A) | <ul style="list-style-type: none"> Datenschnitt: 26. September 2017 24-Monats-Follow-up¹⁾ Mediane Beobachtungsdauer: 29,2 Monate | <ul style="list-style-type: none"> Datenschnitt: 24. März 2017 18-Monats-Follow-up¹⁾ Mediane Beobachtungsdauer: 23,0 Monate |
| Nicht vorbehandelte Patienten (JAVELIN Teil B) | <ul style="list-style-type: none"> Datenschnitt: 26. September 2017 Einschluss von 74 der 112 geplanten Patienten²⁾ Mediane Beobachtungsdauer: 6,7 Monate | <ul style="list-style-type: none"> Datenschnitt: 24. März 2017: Einschluss von 39 der 112 geplanten Patienten²⁾ Mediane Beobachtungsdauer: 5,1 Monate |

¹⁾ JAVELIN Teil A ist noch nicht abgeschlossen.

²⁾ JAVELIN Teil B befindet sich in der Rekrutierungsphase.

Alle in der Nutzenbewertung im Kapitel 2.6 abgebildeten Ergebnisse werden durch die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten mit dem Datenschnitt vom 26. September 2017 aktualisiert.

3.1 Liste der verwendeten Quellen

Folgende Dokumente wurden für dieses Amendment herangezogen:

- Zusatzauswertungen der JAVELIN-Studie Teil A (Datenschnitt vom 26. September 2017) [1]
- Zusatzauswertungen der JAVELIN-Studie Teil B (Datenschnitt vom 26. September 2017) [2]

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Für die Untersuchung der mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten wurden im Teil A der JAVELIN-Studie 88 Studienteilnehmer eingeschlossen und mit Avelumab behandelt (Tabelle 2). Zum aktuellsten Datenschnitt des 24-Monats-Follow-up vom 26. September 2017 erhielten noch 10 % der Patienten die Avelumab-Therapie. Insgesamt 23 % der Studienteilnehmer stehen noch unter Beobachtung. Der Teil B der Studie befindet sich in der Rekrutierungsphase. Zum vorliegenden Datenschnitt wurden 74 nicht vorbehandelte Patienten in den Studienteil B eingeschlossen und mit mindestens einer Dosis Avelumab behandelt. Die bisherige Beobachtungszeit der Patienten schwankt zwischen < 1 Monat bis 17 Monate.

Tabelle 2: Allgemeine Angaben

| Studie | JAVELIN Teil A ¹⁾ (N=88) | JAVELIN Teil B ¹⁾ (N=74) ²⁾ |
|--|--|--|
| Eingeschlossene Patienten mit mindestens 1 Dosis, n (%) | 88 (100) | 74 |
| Abbruch/Beenden der Einnahme der Studienbehandlung, n (%) | 79 (89,8) | 31 (41,9) |
| Fortsetzen der Studienbehandlung, n (%) | 9 (10,2) | 43 (58,1) |
| <i>Gründe für Abbruch/Beenden der Studienbehandlung, n (%)</i> | | |
| Krankheitsprogression | 42 (47,7) | 17 (23,0) |
| Tod | 10 (11,4) | 3 (4,1) |
| Unerwünschtes Ereignis | 9 (10,2) | 11 (14,9) |
| Entzug der Einverständniserklärung | 7 (8,0) | 0 |
| Lost to Follow-up | 1 (1,1) | 0 |
| Nichteinhaltung des Protokolls | 1 (1,1) | 0 |
| Andere | 9 (10,2) | 0 |
| Behandlung endet und noch unter Beobachtung, n (%) | 20 (22,7) | 13 (17,6) |
| Studienabbruch, n (%) | 59 (67,0) | 18 (24,3) |
| Studie erreicht vordefiniertes Ende | 0 | 0 |
| Lost to Follow-up | 2 (2,3) | 1 (1,4) |
| Tod | 51 (58,0) | 16 (21,6) |
| Entzug der Einverständniserklärung | 6 (6,8) | 1 (1,4) |
| <i>Beobachtungszeit, Monate</i> | | |
| MW (SD) | 29,8 (3,1) | 7,1 (5,1) |
| Median (min; max) | 29,2 (24,8; 38,1) | 6,7 (0,2; 17,4) |
| <i>Dauer der Avelumab-Therapie, Wochen</i> | | |
| MW (SD) | 38,3 (43,3) | 18,9 (19,3) |
| Median (min; max) | 17,0 (2,0; 158,0) | 10,0 (2,0; 76,0) |
| <i>Anzahl an Avelumab-Infusionen</i> | | |
| MW (SD) | 18,2 (20,6) | 9,2 (9,2) |
| Median (min; max) | 7 (1; 72) | 5 (1; 35) |

¹⁾ Datenschnitt: 26. September 2017.

²⁾ Die Studie befindet sich in der Rekrutierungsphase. Von den 112 geplanten Studienteilnehmern wurden bisher 74 Patienten eingeschlossen.

Angaben zur Demographie, krankheitsbezogenen Daten und Vortherapien der Studienteilnehmer der JAVELIN-Studie (Teil A und B) sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation der JAVELIN-Studie

| Studie | JAVELIN Teil A (N=88) ¹⁾ | JAVELIN Teil B (N=74) ²⁾ |
|---|--|--|
| <i>Geschlecht, n (%)</i> | | |
| männlich | 65 (73,9) | 51 (68,9) |
| weiblich | 23 (26,1) | 23 (31,1) |
| <i>Alter (Jahre)</i> | | |
| MW (SD) | 69,7 (10,7) | 72,8 (9,3) |
| Median (min; max) | 72,5 (33; 88) | 73,5 (47; 89) |
| <i>Altersklassen, n (%)</i> | | |
| < 65 Jahre | 22 (25,0) | 13 (17,6) |
| 65 bis < 75 Jahre | 35 (39,8) | 26 (35,1) |
| 75 bis < 85 Jahre | 28 (31,8) | 26 (35,1) |
| ≥ 85 Jahre | 3 (3,4) | 9 (12,2) |
| <i>BMI</i> | N=87 | N=71 |
| MW (SD) | 28,2 (6,0) | 28,8 (5,5) |
| Median (min; max) | 27,5 (19,0; 56,2) | 27,5 (19,1; 48,9) |
| <i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> | | |
| weiß | 81 (92,0) | 49 (66,2) |
| schwarz oder afroamerikanisch | 0 | 2 (2,7) |
| asiatisch | 3 (3,4) | 3 (4,1) |
| nicht erhoben | 3 (3,4) | 19 (25,7) |
| unbekannt | 1 (1,1) | 1 (1,4) |
| <i>Region, n (%)</i> | | |
| USA | 51 (58,0) | 27 (36,5) |
| Westeuropa | 29 (33,0) | 39 (52,7) |
| Australien | 5 (5,7) | 5 (6,8) |
| Asien | 3 (3,4) | 3 (4,1) |
| <i>ECOG-Performance-Status, n (%)</i> | | |
| 0 | 49 (55,7) | 51 (68,9) |
| 1 | 39 (44,3) | 23 (31,1) |
| <i>Lokalisation des Primärtumors, n (%)</i> | | |
| Lymphknoten | 12 (13,6) | 0 |
| Haut | 67 (76,1) | 71 (95,9) |
| Andere | 2 (2,3) | 0 |
| Fehlend | 7 (8,0) | 3 (4,1) |
| <i>Tumorstadium nach TNM-Klassifikation zu Studienbeginn, n (%)</i> | | |
| T (Größe und Ausbreitung des Primärtumors) | | |
| T0 | 3 (3,4) | 4 (5,4) |
| T1 | 20 (22,7) | 7 (9,5) |
| T2 | 21 (23,9) | 17 (23,0) |
| T3 | 5 (5,7) | 9 (12,2) |
| T4 | 3 (3,4) | 3 (4,1) |
| TX | 36 (40,9) | 34 (45,9) |

| Studie | JAVELIN Teil A (N=88) ¹⁾ | JAVELIN Teil B (N=74) ²⁾ |
|---|--|--|
| N (Lymphknotenmetastasen) | | |
| N0 | 7 (8,0) | 7 (9,5) |
| N1 | 35 (39,8) | 36 (48,6) |
| N2 | 25 (28,4) | 10 (13,5) |
| N3 | 10 (11,4) | 8 (10,8) |
| NX | 11 (12,5) | 13 (17,6) |
| M (Fernmetastasen) | | |
| M0 | 0 | 0 |
| M1 | 88 (100) | 74 (100) |
| Summe der Durchmesser der Zielläsionen per IERC zu Studienbeginn (mm) | N=77 | k. A. |
| MW (SD) | 101,0 (76,0) | |
| Median (min; max) | 79,0 (16; 404) | |
| Viszerale Metastasen ³⁾ zu Studienbeginn, n (%) | | |
| ja | 47 (53,4) | 46 (62,2) |
| nein | 41 (46,6) | 20 (27,0) |
| fehlende Angabe | 0 | 8 (10,8) |
| Tumorinfiltrierende Lymphozyten, n (%) | | |
| nein | 16 (18,2) | 7 (9,5) |
| brisk | 5 (5,7) | 0 |
| non-brisk | 6 (6,8) | 4 (5,4) |
| fehlende Angabe | 61 (69,3) | 63 (85,1) |
| PD-L1-Expression der Tumorzellen mit Cut-off ≥ 1 %, n (%) | | |
| positiv | 58 (65,9) | k. A. |
| negativ | 16 (18,2) | |
| nicht bewertbar | 14 (15,9) | |
| PD-L1-Expression der Tumorzellen mit Cut-off ≥ 5 %, n (%) | | |
| positiv | 19 (21,6) | k. A. |
| negativ | 55 (62,5) | |
| nicht bewertbar | 14 (15,9) | |
| MCV-Status, n (%) | | |
| positiv | 46 (52,3) | k. A. |
| negativ | 31 (35,2) | |
| nicht bewertbar | 11 (12,5) | |
| Zeit seit initialer Diagnose (Monate) | | |
| MW (SD) | 27,8 (26,6) | 18,8 (22,3) |
| Median (min; max) | 19,5 (2,9; 156,7) | 10,6 (0,7; 120,9) |
| Zeit seit Diagnose des metastasierten Stadiums (Monate) | | N=73 |
| MW (SD) | 16,4 (21,1) | 5,6 (6,3) |
| Median (min; max) | 10,2 (1,5; 156,7) | 2,5 (0,6; 27,7) |
| Zeit seit letzter Krankheitsprogression vor Studieneintritt (Monate) | | N=62 |
| MW (SD) | 1,6 (1,5) | 1,3 (1,2) |
| Median (min; max) | 1,3 (0,1; 11,5) | 1,0 (0,0; 6,2) |
| Vortherapien | | |
| Patienten mit ≥ 1 vorangegangenen Therapie, n (%) | 88 (100) | 66 (89,2) |
| Operation | 75 (85,2) | 62 (83,8) |
| Radiotherapie | 70 (79,5) | 42 (56,8) |
| Medikamentöse Therapie | 88 (100) | 6 (8,1) |

| Studie | JAVELIN Teil A (N=88) ¹⁾ | JAVELIN Teil B (N=74) ²⁾ |
|--|--|--|
| <i>Anzahl vorangegangener systemischer Therapien, n (%)</i> | | |
| 1 | 52 (59,1) | 6 (8,1) |
| 2 | 26 (29,5) | 0 |
| 3 | 7 (8,0) | 0 |
| ≥ 4 | 3 (3,4) | 0 |
| <i>Art der vorangegangenen medikamentösen Therapie, n (%)</i> | | |
| Chemotherapie für das metastasierte Stadium | 88 (100) | 0 |
| Chemotherapie für das nicht metastasierte Stadium | 3 (3,4) | 4 (5,4) |
| Hormontherapie | 0 | 0 |
| Antikörpertherapie | 1 (1,1) | 0 |
| Kinase-Inhibitoren | 3 (3,4) | 0 |
| Andere | 4 (4,5) | 1 (1,4) |
| Fehlend | 0 | 1 (1,4) |
| <i>Anzahl vorangegangener Therapien im metastasierten Stadium, n (%)</i> | | |
| 1 | 57 (64,8) | nicht zutreffend |
| 2 | 27 (30,7) | |
| 3 | 3 (3,4) | |
| ≥ 4 | 1 (1,1) | |
| <i>Häufigste Chemotherapien im metastasierten Stadium (≥ 10%), n (%)</i> | | |
| Etoposid | 61 (69,3) | nicht zutreffend |
| Carboplatin | 45 (51,1) | |
| Cisplatin | 25 (28,4) | |
| Doxorubicin | 9 (10,2) | |

¹⁾ Daten entsprechen den Angaben in der Nutzenbewertung

²⁾ Datenschnitt: 26. September 2017.

³⁾ Viszeral wurde definiert als nicht Haut und nicht Lymphknoten; Hautkategorie umfasst Haut, Weichgewebe und Augenlid.

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

Die berichteten medikamentösen Folgetherapien für die Studienpopulation der vorbehandelten Patienten sind nachfolgend aufgelistet. Für die nicht vorbehandelten Patienten liegen hierfür noch keine Informationen vor.

Tabelle 4: Medikamentöse Folgetherapien der Patienten in JAVELIN-Teil A

| Folgetherapie ATC Level 2 ¹⁾ PT | JAVELIN Teil A (N=88) ²⁾ |
|--|--|
| Patienten mit ≥ 1 antitumoralen Folgetherapie | 20 (22,7) |
| <i>Antineoplastische Therapien</i> | 19 (21,6) |
| Pembrolizumab | 4 (4,5) |
| Carboplatin mit Etoposid | 3 (3,4) |
| Pazopanib | 3 (3,4) |
| Cyclophosphamid mit Doxorubicin/Vincristin | 2 (2,3) |
| Everolimus | 2 (2,3) |
| Nivolumab | 2 (2,3) |
| Paclitaxel | 2 (2,3) |
| Pegyliertes liposomales Doxorubicinhydrochlorid | 2 (2,3) |
| Topotecan | 2 (2,3) |
| Amrubicin | 1 (1,1) |
| Avelumab | 1 (1,1) |

| Folgetherapie ATC Level 2 ¹⁾ PT | JAVELIN Teil A (N=88) ²⁾ |
|---|---|
| Carboplatin | 1 (1,1) |
| Carboplatin mit Paclitaxel | 1 (1,1) |
| Cisplatin | 1 (1,1) |
| Kombinationen antineoplastischer Therapien | 1 (1,1) |
| Cyclophosphamid | 1 (1,1) |
| Sunitinib malat | 1 (1,1) |
| Temozolomid | 1 (1,1) |
| <i>Herztherapie</i> | 2 (2,3) |
| Paclitaxel | 2 (2,3) |
| <i>Immunsuppressiva</i> | 2 (2,3) |
| Evorolimus | 2 (2,3) |
| <i>Prüfpräparate</i> | 2 (2,3) |
| Avelumab | 1 (1,1) |
| Cisplatin | 1 (1,1) |
| <i>Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga</i> | 2 (2,3) |
| Octreotid | 1 (1,1) |
| Somatostatin Acetat | 1 (1,1) |

¹⁾ Angaben gemäß Dokumentation laut ATC-Klassifikationssystem

²⁾ Datenschnitt: 26. September 2017.

Abkürzung: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; PT: Preferred Term

4.2 Mortalität

Zum Datenschnitt des 24-Monats-Follow-up erhöhte sich im Studienteil A der vorbehandelten Patienten die Anzahl an Todesfällen von 54 (18-Monats-Follow-up) auf 56. Das mediane Gesamtüberleben beträgt 12,6 Monate (Tabelle 5). Im Studienteil B sind erst 16 Todesfälle aufgetreten; das mediane Überleben kann für die nicht vorbehandelten Patienten noch nicht bestimmt werden.

Tabelle 5: Ergebnisse zum Gesamtüberleben der JAVELIN-Studie; ITT-Population

| | JAVELIN Teil A (N=88) ^{1),2)} | JAVELIN Teil B (N=74) ^{1),3)} |
|---|--|--|
| Todesfälle, n (%) | 56 (63,6) | 16 (21,6) |
| Medianes Gesamtüberleben (95%-KI), Monate | 12,6 (7,5; 17,1) | n.e. (10,8; n.e.) |

¹⁾ Datenschnitt: 26. September 2017.

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

³⁾ Beobachtungsdauer in Monaten (Median [min; max]): 6,7 [0,2; 17,4]

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

Subgruppenanalysen

Aus Subgruppenanalysen des neuen Datenschnitts ergeben sich keine neuen Aussagen im Vergleich zum Datenschnitt vom März 2017. Die in der Nutzenbewertung beschriebenen Limitationen der Subgruppenanalysen bleiben bestehen.

4.3 Morbidität

Tumoransprechen

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

Für Teil A der JAVELIN-Studie entsprechen die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts (26. September 2017) den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24. März 2017. Auf Basis von 50 nicht vorbehandelten Patienten mit einem Follow-up von ≥ 3 Monaten wurde anhand des Datenschnitts vom 26. September 2017 eine objektive Ansprechraten von 50 % im Teil B der JAVELIN-Studie ermittelt.

Tabelle 6: Ergebnisse zum Tumoransprechen der JAVELIN-Studie; ITT-Population

| | JAVELIN Teil A (N=88) ¹⁾ | JAVELIN Teil B (N=74) ¹⁾ |
|--|--|--|
| <i>Bestes Gesamtansprechen basierend auf IERC-Bewertung, n (%)</i> | | N=50 ²⁾ |
| Komplettes Ansprechen | 10 (11,4) | 8 (16,0) |
| Teilweises Ansprechen | 19 (21,6) | 17 (34,0) |
| Stabile Erkrankung | 9 (10,2) | 6 (12,0) |
| Inkomplette Remission/ Non-Progression | 0 | 1 (2,0) |
| Progression | 32 (36,4) | 15 (30,0) |
| Nicht bewertbar | 18 (20,5) | 3 (6,0) |
| Objektive Ansprechraten, % (95%-KI ³⁾) | 33,0 (23,3; 43,8) | 50,0 (35,5; 64,5) |

¹⁾ Datenschnitt: 26. September 2017.

²⁾ Daten beziehen sich auf 50 Patienten mit einem Follow-up von ≥ 3 Monate.

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

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

EQ-5D-VAS

Zur Bewertung des Gesundheitszustandes legte der pU in seiner Stellungnahme Analysen zum Anteil der Patienten vor, bei denen zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung im EQ-5-D-VAS gemessen wurde. Eine relevante Verschlechterung wurde als eine Verschlechterung um 7 Punkte (Bezug zur minimalen MID) bzw. 10 Punkte (Bezug zur maximalen MID) definiert. Informationen darüber, über welchen Mindestzeitraum Daten vorliegen mussten, um in die Analysen einzugehen, sowie Angaben darüber, wie fehlende Werte definiert wurden, liegen nicht vor.

Für den Teil A der JAVELIN-Studie wurde für diese Analysen ein Anteil an fehlenden Daten von n=16 (18,2 %) berichtet. Die Rücklaufquote der Fragebögen bei der letzten Visite vor Behandlungsende betrug jedoch für die vorbehandelten Patienten nur 53,4 % (n=39; siehe Nutzenbewertung S. 34, Tabelle 14), d.h. der Anteil an fehlenden Daten lag zur letzten Visite vor Behandlungsende bei 46,6 %. Auch unter Berücksichtigung der Mortalität (Therapieabbrüche aufgrund von Tod bei n=10) bleibt eine große Diskrepanz bezüglich der fehlenden Daten bestehen, die sich nur dadurch erklären lässt, dass in der nachgereichten Analyse nur die Patienten als fehlend gewertet wurden, die bereits zu Baseline keinen Fragebogen ausgefüllt haben (n=16 [18,2 %]). Es wird davon ausgegangen, dass ein Patient, der nur zweimal den Fragebogen ausgefüllt und dabei keine relevante Verschlechterung berichtet hatte, aber im weiteren Studienverlauf den Fragebogen nicht weiter beantwortete, nicht als fehlend in die Analyse einging, sondern als Patient ohne Verschlechterung. Das bedeutet, dass die dargestellten Ergebnisse nicht den

gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten widerspiegeln und sich Aussagen über den Anteil an Patienten ohne relevante Verschlechterung nach Behandlungsbeginn daraus nicht ableiten lassen.

Daneben bleibt die in der Nutzenbewertung geäußerte Kritik bestehen, dass aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population die vorliegenden Daten keine Aussagen zum Gesundheitszustand der ursprünglichen (ITT-) Studienpopulation zulassen.

Für Teil B der JAVELIN-Studie betrug der Anteil an fehlenden Werten $n=7$ (9,5 %) für diese nachgereichten Analysen zum EQ-5D-VAS. Aktualisierte Angaben der Rücklaufquoten zu den einzelnen Studienvisiten (z.B. zur letzten Visite vor Behandlungsende [vgl. Nutzenbewertung S. 34, Tabelle 14]), die die 74 eingeschlossenen Patienten berücksichtigen, liegen nicht vor. Es gelten die gleichen Einschränkungen wie für Teil A.

Zusammenfassend werden die nachgereichten Analysen zur EQ-5D-VAS als nicht valide eingeschätzt und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

4.4 Lebensqualität

Analog zu den Auswertungen der EQ-5D-VAS reichte der pU Analysen zum Anteil der Patienten, bei denen zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn eine relevante Verschlechterung im FACT-M gemessen wurde, nach. Auch für diese Analysen fehlen Informationen darüber, über welchen Mindestzeitraum Daten vorliegen mussten, um in den Analysen berücksichtigt zu werden, bzw. ist es unklar, wie fehlende Werte definiert wurden.

Ebenso wie bei den Auswertungen zur EQ-5-D-VAS wird davon ausgegangen, dass bereits ein post-Baseline-Wert, der keine Verschlechterung anzeigte, kombiniert mit fehlende Werten im weiteren Studienverlauf ausreichend war, um als Patient ohne relevante Verschlechterung gewertet zu werden. Damit gilt die gleiche Kritik an den FACT-M-Analysen wie für die EQ-5D-VAS.

Zusammenfassend werden die nachgereichten Analysen zur Lebensqualität als nicht valide eingeschätzt und nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

4.5 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit erfolgten für Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zum Datenschnitt vom 26. September 2017 betrug die mediane Behandlungsdauer 17 Wochen in Teil A und 10 Wochen in Teil B der JAVELIN-Studie. Einen zusammenfassenden Überblick zum Auftreten der UE gibt Tabelle 7. Die Ergebnisse zum Auftreten von UE des aktuellen Datenschnitts sind mit den Ergebnissen des Datenschnitts vom 24. März 2017 vergleichbar.

Tabelle 7: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse in der JAVELIN-Studie; Safety-Analysen

| | Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) | |
|------------------------------|---|---|
| | JAVELIN Teil A (N=88) ^{1),2)} | JAVELIN Teil B (N=74) ^{1),3)} |
| UE | 86 (97,7) | 67 (90,5) |
| UE des CTCAE-Grades ≥ 3 | 63 (71,6) | 28 (37,8) |

| | Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) | |
|--|---|---|
| | JAVELIN Teil A (N=88) ^{1),2)} | JAVELIN Teil B (N=74) ^{1),3)} |
| Schwerwiegende UE | 45 (51,1) | 27 (36,5) |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 8 (9,1) | 14 (18,9) |
| UE mit Todesfolge | 13 (14,8) | 5 (6,8) |

¹⁾ Datenschnitt: 26. September 2017

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

³⁾ Behandlungsdauer in Wochen (Median [min; max]): 10,0 [2,0; 76,0].

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

In Tabelle 8 sind die häufigsten berichteten UE (≥ 10 % der Patienten in einem der beiden Studienteile) jedweden NCI-CTCAE-Grades nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Term (PT) wiedergegeben. Zusätzlich ist für diese UE der Anteil der Patienten mit NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 dargestellt.

Tabelle 8: Unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10 % in der JAVELIN-Studie; Safety-Analyseset

| MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) | | | |
|---|---|------------------|---|----------------|
| | JAVELIN Teil A (N=88) ^{1),2)} | | JAVELIN Teil B (N=74) ^{1),3)} | |
| | Alle Grade | Grad ≥ 3 | Alle Grade | Grad ≥ 3 |
| Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems | 24 (27,3) | 15 (17,0) | 13 (17,6) | 3 (4,1) |
| Anämie | 16 (18,2) | 9 (10,2) | 9 (12,2) | 3 (4,1) |
| Herzerkrankungen | 18 (20,5) | 3 (3,4) | 5 (6,8) | 1 (1,4) |
| Augenerkrankungen | 17 (19,3) | 3 (3,4) | 4 (5,4) | 0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 56 (63,6) | 8 (9,1) | 40 (54,1) | 4 (5,4) |
| Bauchschmerz | 14 (15,9) | 4 (4,5) | 6 (8,1) | 0 |
| Obstipation | 15 (17,0) | 1 (1,1) | 13 (17,6) | 0 |
| Diarrhoe | 23 (26,1) | 0 | 11 (14,9) | 1 (1,4) |
| Nausea | 23 (26,1) | 0 | 12 (16,2) | 0 |
| Erbrechen | 13 (14,8) | 0 | 4 (5,4) | 1 (1,4) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 64 (72,7) | 16 (18,2) | 40 (54,1) | 5 (6,8) |
| Asthenie | 12 (13,6) | 0 | 11 (14,9) | 0 |
| Schüttelfrost | 10 (11,4) | 0 | 8 (10,8) | 0 |
| Fatigue | 35 (39,8) | 2 (2,3) | 13 (17,6) | 0 |
| Peripheres Ödem | 19 (21,6) | 0 | 5 (6,8) | 0 |
| Krankheitsprogression | 9 (10,2) | 9 (10,2) | 2 (2,7) | 2 (2,7) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 40 (45,5) | 9 (10,2) | 20 (27,0) | 4 (5,4) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 23 (26,1) | 1 (1,1) | 15 (20,3) | 1 (1,4) |

| MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) | | | |
|---|---|------------------|---|-----------------|
| | JAVELIN Teil A (N=88) ^{1),2)} | | JAVELIN Teil B (N=74) ^{1),3)} | |
| | Alle Grade | Grad ≥ 3 | Alle Grade | Grad ≥ 3 |
| Infusionsbedingte Reaktion | 13 (14,8) | 0 | 8 (10,8) | 1 (1,4) |
| Untersuchungen | 44 (50,0) | 17 (19,3) | 31 (41,9) | 8 (10,8) |
| Gewichtsverlust | 13 (14,8) | 0 | 12 (16,2) | 0 |
| Lipase erhöht | 4 (4,5) | 3 (3,4) | 8 (10,8) | 2 (2,7) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 36 (40,9) | 7 (8,0) | 27 (36,5) | 4 (5,4) |
| Appetitverlust | 21 (23,9) | 2 (2,3) | 8 (10,8) | 2 (2,7) |
| Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen | 50 (56,8) | 5 (5,7) | 21 (28,4) | 1 (1,4) |
| Arthralgie | 16 (18,2) | 1 (1,1) | 3 (4,1) | 0 |
| Rückenschmerz | 13 (14,8) | 1 (1,1) | 9 (12,2) | 0 |
| Schmerzen in den Extremitäten | 17 (19,3) | 1 (1,1) | 2 (2,7) | 0 |
| Neoplasmen (gutartig, bösartig und unspezifiziert, inkl. Zysten und Polypen) | 12 (13,6) | 6 (6,8) | 7 (9,5) | 6 (8,1) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 34 (38,6) | 2 (2,3) | 15 (20,3) | 5 (6,8) |
| Schwindelgefühl | 12 (13,6) | 0 | 3 (4,1) | 0 |
| Kopfschmerz | 10 (11,4) | 0 | 0 | 0 |
| Psychiatrische Erkrankungen | 24 (27,3) | 2 (2,3) | 10 (13,5) | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 12 (13,6) | 3 (3,4) | 12 (16,2) | 4 (5,4) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | 36 (40,9) | 5 (5,7) | 23 (31,1) | 5 (6,8) |
| Husten | 16 (18,2) | 0 | 10 (13,5) | 0 |
| Dyspnoe | 9 (10,2) | 0 | 9 (12,2) | 1 (1,4) |
| Erkrankungen der Haut und Unterhaut | 42 (47,7) | 1 (1,1) | 20 (27,0) | 0 |
| Pruritus | 12 (13,6) | 0 | 6 (8,1) | 0 |
| Hautausschlag | 13 (14,8) | 0 | 4 (5,4) | 0 |
| Gefäßerkrankungen | 27 (30,7) | 11 (12,5) | 11 (14,9) | 7 (9,5) |
| Hypertension | 11 (12,5) | 6 (6,8) | 6 (8,1) | 5 (6,8) |

¹⁾ Datenschnitt: 26. September 2017

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

³⁾ Behandlungsdauer in Wochen (Median [min; max]): 10,0 [2,0; 76,0].

Das Auftreten der UE von besonderem Interesse ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 9: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der JAVELIN-Studie; Safety-Analysese

| UE von besonderem Interesse Preferred Term | Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) | |
|---|---|---|
| | JAVELIN Teil A (N=88) ^{1),2)} | JAVELIN Teil B (N=74) ^{1),3)} |
| | | |

| | Alle Grade | Grad ≥ 3 | Alle Grade | Grad ≥ 3 |
|--|------------------|----------------|-------------------|----------------|
| Immunvermittelte UE | 17 (19,3) | 4 (4,5) | 13 (17,6) | 3 (4,1) |
| Immunvermittelter Rash | 8 (9,1) | 0 | 8 (10,8) | 0 |
| Immunvermittelte Kolitis | 2 (2,3) | 0 | 0 | 0 |
| Immunvermittelte Pneumonitis | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Immunvermittelte Hepatitis | 2 (2,3) | 2 (2,3) | 2 (2,7) | 2 (2,7) |
| Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung | 1 (1,1) | 0 | 1 (1,4) | 1 (1,4) |
| Immunvermittelte Endokrinopathien (Schilddrüsenfunktionsstörungen) | 6 (6,8) | 1 (1,1) | 2 (2,7) | 0 |
| Andere immunvermittelte Myositis | 0 | 0 | 1 (1,4) | 0 |
| Andere immunvermittelte Ereignisse (Autoimmunerkrankungen) | 1 (1,1) | 1 (1,1) | 0 | 0 |
| Infusionsbedingte Reaktionen⁴⁾ | 19 (21,6) | 0 | 20 (27,0) | 1 (1,4) |

¹⁾ Datenschnitt: 26. September 2017

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

³⁾ Behandlungsdauer in Wochen (Median [min; max]): 10,0 [2,0; 76,0].

⁴⁾ Basierend auf MedDRA-PT Infusionsreaktion, Medikamentenüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, Hypersensibilität, Typ 1 Überempfindlichkeit und zusätzliche potentielle Symptome der Infusionsreaktionen.

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

5 Zusammenfassung

Die Daten des 24-Monats-Follow-up bestätigen für die vorbehandelten mMCC-Patienten die Ergebnisse des 18-Monats-Follow-up zur Mortalität. Das mediane Gesamtüberleben beträgt 12,6 Monate (95%-KI 7,5; 17,1). In den Studienteil B der Chemotherapie-naiven mMCC-Population wurden erst zwei Drittel der geplanten Patienten eingeschlossen. Die bisherigen Ergebnisse sind daher nicht aussagekräftig. Mit einem Anteil an Todesfällen von 22 % ist das mediane Überleben nicht bestimmbar. Aufgrund der fehlenden Kontrolle kann das Ausmaß des Effektes von Avelumab auf das Gesamtüberleben nicht beurteilt werden.

Die nachgereichten Analysen zu den Endpunkten EQ-5D-VAS und FACT-M werden als nicht geeignet eingeschätzt, um valide Aussagen zum Gesundheitszustand und der Lebensqualität der Studienpopulation abzuleiten. Sie wurden daher nicht berücksichtigt.

Die berichteten UE des aktuellen Datenschnitts sind mit den Daten des Datenschnitts vom 24. März 2017 vergleichbar. Veränderungen im Auftreten unerwünschter Ereignisse durch Avelumab bei Patienten mit mMCC sind aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht abschätzbar.

Die Limitationen in der Aussagekraft der Studienergebnisse aufgrund des offenen, unkontrollierten Studiendesigns bleiben bestehen.

Referenzen

1. **Merck.** A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200); Interim Clinical Study Report; Zusatzauswertungen Teil A, Datenschnitt 26. September 2017 [unveröffentlicht]. 2017.
2. **Merck.** A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200); Interim Clinical Study Report; Zusatzauswertungen Teil B, Datenschnitt 26. September 2017 [unveröffentlicht]. 2017.