

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avelumab (Bavencio[®])

Merck Serono GmbH
und
Pfizer Pharma GmbH

Modul 4 A

*Metastasiertes Merkelzellkarzinom:
Patienten ohne Vorbehandlung*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	23
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	29
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	44
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	48
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	48
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	49
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	51
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	53
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	55
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	56
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	56
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	59
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	59
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	60
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	60

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	60
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	60
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	61
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	61
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	63
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	63
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	63
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	64
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	65
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	65
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	66
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	66
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	66
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	72
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	72
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	80
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	82
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	82
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	85
4.3.2.3.3.3	Tumoransprechen – weitere Untersuchungen	88
4.3.2.3.3.4	Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ 5D – weitere Untersuchungen	97
4.3.2.3.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen... ..	99
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	106
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	109
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	110
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	112
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	112
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	112
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	122
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	122
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	122
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	123
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	123
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	123
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	124
4.7	Referenzliste.....	125
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		130
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		136
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		139

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 140
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien..... 187
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 195

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Gegenüberstellung der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) und der observationellen Studie Obs001	18
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung	26
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von weiteren Untersuchungen für die Nutzenbewertung.....	27
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	61
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	61
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	62
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	62
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	62

Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	64
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	65
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	65
Tabelle 4-24: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-25: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-26: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-27: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-31: Übersicht der Analysepopulationen.....	79
Tabelle 4-32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	81
Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	82
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	85
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (Sensitivitätsanalysen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen.....	89
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Tumoransprechen (Sensitivitätsanalysen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (Sensitivitätsanalysen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (in Wochen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (in Wochen) (Sensitivitätsanalyse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D – weitere Untersuchungen	97
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel... 97	97
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Rücklaufquoten der VAS des EQ-5D aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	99
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Rücklaufquoten der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-56: Ergebnisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	107
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-60: Design und Patientencharakteristika der observationellen Studie 100070-Obs001 (Erstlinie im US-amerikanischen Teil).....	115
Tabelle 4-61: Gegenüberstellung der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) und der observationellen Studie Obs001	116
Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	122
Tabelle 4-63: Liste der eingeschlossenen Studien	125

Tabelle 4-64 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab	131
Tabelle 4-65 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab.....	132
Tabelle 4-66 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab.....	133
Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JAVELIN Merkel 200	188
Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	196

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab.....	50
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	59
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab.....	69
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B), FAS	84
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B), FAS	87
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B), FAS	94
Abbildung 7: Flow-Chart der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B, Datenschnitt vom 24. März 2017).....	194

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	Body Mass Index
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CK20	Cytokeratin 20
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronischer Patientenfragebogen (Electronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EoT	Behandlungsende (End of Treatment)
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Human Papillomavirus
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)

ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IERC	Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung (Independent Endpoint Review Committee)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irBOR	Immunvermitteltes bestes Ansprechen (Immune-Related Best Overall Response)
irPFS	Immunvermitteltes Progressionsfreies Überleben (Immune-Related Progression-Free Survival)
irRC	Immunvermittelte Ansprechkriterien (Immune-Related Response Criteria)
ITT	Intention to Treat
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MCPyV	Merkelzell-Polyomavirus (Merkel Cell Polyomavirus)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
NE	Nicht erreicht
NYHA	New York Heart Association
OGN	Obere Grenze des Normalbereichs
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)
PP	Per-Protokoll
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SAP	Statistischer Analyseplan
SCLC	Kleinzellige Lungenkarzinom (Small-Cell Lung Cancer)

SGB	Sozialgesetzbuch
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTD	Zeit bis zum Behandlungsende (Time to Treatment Discontinuation)
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Avelumab (Bavencio[®]) ist als neues Arzneimittel zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom zugelassen. Avelumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 141/2000 des Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) vom 16. Dezember 1999. Damit gilt der medizinische Zusatznutzen von Avelumab nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab ist darzustellen.

Die systemische Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms mit Avelumab umfasst sowohl Patienten ohne bisherige Vorbehandlung im metastasierten Setting als auch Patienten, die eine solche Vorbehandlung bereits erhalten haben. Gegenstand des im vorliegenden Modul 4A adressierten Anwendungsgebiets A sind Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie). Ziel des vorliegenden Modul 4A ist die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avelumab bei der Behandlung dieser Patienten. Die Darstellung erfolgt auf Basis der

Ergebnisse der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (Teil B). Patienten mit Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinie) fallen unter Anwendungsgebiet B (siehe Modul 4B).

Avelumab wird intravenös einmal alle zwei Wochen über 60 Minuten in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Die Behandlung erfolgt bis die Krankheit fortschreitet oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Patienten mit radiologischer Tumorprogression, die nicht mit einer bedeutsamen Verschlechterung des klinischen Zustands einhergeht, definiert als keine neuen oder sich verschlimmernden Symptome, keine Veränderung des Performance-Status über mehr als zwei Wochen und keine Notwendigkeit einer Salvage-Therapie, können die Behandlung weiterführen.

Die Benennung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) entfällt aufgrund des bestehenden Status von Avelumab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (siehe oben und Modul 3A).

Zur Dokumentation des medizinischen Nutzens und zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse herangezogen.

Da es sich bei Avelumab um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt (siehe oben und Modul 3A), ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. Die Zulassungsstudie für Avelumab beim Merkelzellkarzinom, JAVELIN Merkel 200, deren Ergebnisse für die Darstellung des Nutzens und die Ableitung des Zusatznutzens von Avelumab relevant sind, wurde einarmig durchgeführt. Aus Gründen der Vollständigkeit werden deshalb auch klinische Untersuchungen geringerer Aussagesicherheit als randomisierte kontrollierte Studien (RCT; Randomized Controlled Trial) in die vorliegende Nutzenbewertung mit eingeschlossen.

Datenquellen

Mittels der in den Abschnitten 4.3.1.1 und 4.3.2.3.1 dokumentierten Literatur- und Registerrecherchen konnte die Zulassungsstudie von Avelumab JAVELIN Merkel 200 als relevante Datenquelle identifiziert werden. Dabei werden in Teil B dieser Studie Patienten ohne Vorbehandlung mit einer Chemotherapie untersucht; Teil B ist somit relevant für das vorliegende Anwendungsgebiet A. Für alle Endpunkte liegt ein Datenschnitt vom 24. März 2017 vor, der im Rahmen der Beantwortung der Tag 180-Fragen an die Europäische Zulassungsbehörde (EMA; European Medicines Agency) übermittelt wurde.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Identifizierung von im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien werden in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 zusammengefasst und anschließend begründet.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen nicht gefordert. Im vorliegenden Modul 4A werden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß Vorgaben in Anhang 4-F untersucht; es wird gemäß dieser Vorgaben jedoch auf eine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die einarmige Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) herangezogen. Diese Studie startete am 31. März 2016 mit dem Einschluss des ersten Patienten; die Rekrutierungsphase der Studie ist gegenwärtig noch nicht beendet. Es werden die Ergebnisse des letzten verfügbaren Datenschnitts vom 24. März 2017 präsentiert, die im Rahmen der Beantwortung der Tag-180 Fragen an die EMA übermittelt wurden. Bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 wurden insgesamt 52 Patienten in die Studie aufgenommen und dem Screening unterzogen. Von diesen erhielten 39 Patienten mindestens eine Behandlung mit Avelumab und waren somit Teil des Full-Analysis-Set (FAS) und Safety-Analysesets (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten). Gemäß dem statistischen Analyseplan (SAP) wurden zusätzlich drei Teilmengen des FAS betrachtet: Patienten mit einem Follow-Up von mindestens 6 Wochen (N=35), Patienten mit einem Follow-Up von mindestens 3 Monaten (N=29) und Patienten mit einem Follow-Up von mindestens 6 Monaten (N=14) (siehe Abbildung 7 und Tabelle 4-31). Von den 39 Patienten des gesamten FAS hatten bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 15 Patienten (38,5%) die Behandlung abgebrochen und 24 Patienten (61,5%) waren noch unter Behandlung. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts, d. h. 12 Monate nach Einschluss des ersten Patienten, lag die mittlere Beobachtungsdauer im FAS bei 5,2 Monaten (Median: 5,1 Monate) mit einer mittleren Behandlungsdauer mit Avelumab von 3,7 Monaten (Median: 2,8 Monaten).

Es zeigten sich die folgenden Ergebnisse:

Gesamtüberleben

In der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) wurde die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht. Bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 verstarben im FAS (N=39) 6 Patienten (15,4%). Die 6-Monats-Überlebensrate liegt bei 83%.

Progressionsfreies Überleben

Zum Datenschnitt am 24. März 2017 beträgt die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 9,1 (95%-KI: [1,9; nicht erreicht (NE)]) Monate. Durch ein unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung (IERC; Independent Endpoint Review Committee) wurden im FAS (N=39) 15 Patienten (38,5%) mit einem Ereignis (Progression oder Tod) berichtet. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten liegt bei 52%. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt diese Ergebnisse.

Tumoransprechen

Im FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monaten (N=29) hatten bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 in der IERC-Bewertung 4 Patienten (13,8%) ein komplettes Ansprechen, 14 Patienten (48,3%) ein teilweises Ansprechen, 3 Patienten (10,3%) eine stabile Erkrankung und 7 Patienten (24,1%) eine Progression als bestätigtes Bestes Gesamtansprechen. 1 Patient (3,4%) war nicht auswertbar. Die Objektive Ansprechrage liegt damit bei 62,1% (95%-Konfidenzintervall [KI]: [42,3%;79,3%]). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen diese Ergebnisse.

Von den 18 Patienten des FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monaten, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein bestätigtes Ansprechen zeigten, wurde die Dauer des Ansprechens betrachtet. Von diesen 18 Patienten hatten bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 3 Patienten (16,7%) ein Ereignis (Progression oder Tod). Der Median wurde noch nicht erreicht. Das Ansprechen hielt bei 83% der Patienten auch noch nach einem halben Jahr an. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen diese Ergebnisse.

Auch für die Zeit bis zum Ansprechen wurden die 18 Patienten des FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monaten betrachtet, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein Ansprechen zeigten. Die mediane Zeit lag zum Datenschnitt vom 24. März 2017 bei 6,1 Wochen. Zu beachten ist, dass die regulären Untersuchungen zum Tumoransprechen alle 6 Wochen stattfanden. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt dieses Ergebnis.

Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D

Es zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen in der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQol-5 Dimensionen Fragebogens (EQ-5D) über die Dauer der Studie. Zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich im Median eine Veränderung zum Ausgangswert um -7,5 Punkte und im Mittel eine Veränderung um -5,0 Punkte auf einer Skala von 0 bis 100.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M) erhoben. In den Subskalen zu Körperliches Wohlbefinden, Soziales und Familiäres Wohlbefinden, Emotionales Wohlbefinden und Funktionales Wohlbefinden des FACT-M zeigte sich über den Verlauf der Studie hinweg keine wesentliche Änderung. Nur zum Ende der Behandlung (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich

eine leichte Verschlechterung für das Körperliche Wohlbefinden im Median von -4,00 Punkten.

Auch für die Melanom Subskala und die Melanom Operationsskala war im Studienverlauf und zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) keine nennenswerte Veränderung zu beobachten.

Für den FACT-M Trial Outcome Index, Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) total und FACT-M total zeigten sich im Studienverlauf jeweils leichte Verbesserungen im Median. Zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich jedoch für diese Skalen eine leichte Verschlechterung mit einem Median von -6,33 Punkten für den FACT-M total.

Für die Subskalen Körperliche Funktion, Psychologischer Impact und Merkelzellkarzinom Summenscore lag keine wesentliche Änderung im Studienverlauf vor. Zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich eine leichte Verschlechterung mit einer medianen Veränderung im Merkelzellkarzinom Summenscore von -3,50 Punkten.

Unerwünschte Ereignisse

Zum Datenschnitt am 24. März 2017 hatten 12 Patienten (30,8%) des Safety-Analysesets (N=39) mindestens ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis. 17 Patienten (43,6%) hatten mindestens ein Unerwünschtes Ereignis vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 und 8 Patienten (20,5%) ein Unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte. Bei der Betrachtung der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden 6 Patienten (15,4%) mit mindestens einem immunvermittelten Unerwünschten Ereignis und 10 Patienten (25,6%) mit mindestens einer infusionsbedingten Reaktion dokumentiert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Merkelzellkarzinom ist ein seltener, bösartiger Hauttumor, dessen Inzidenz- und Mortalitätsraten weiterhin zunehmen. Die Prognosen für das krankheitsbedingte Überleben der Zielpopulation im Anwendungsgebiet des vorliegenden Modul 4A, d. h. Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung, sind schlecht; retrospektive Daten zeigen, dass die alters- und geschlechtsadjustierte Ein-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom insgesamt bei 41% und die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei lediglich 18% liegt (siehe Modul 3A). Im Versorgungsalltag werden diese Patienten, unter anderem aufgrund des bestehenden Mangels an zugelassenen Behandlungsoptionen, häufig mit Chemotherapeutika behandelt, die in der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC; Small-Cell Lung Cancer) eingesetzt werden. Eine Chemotherapie erzielt zwar in der Erstlinienbehandlung des Merkelzellkarzinoms hohe objektive Ansprechraten (53-61%), jedoch ist das Ansprechen in der überwiegenden Zahl der Fälle mit wenigen Wochen bis Monaten (Median: 2-7 Monate) nur von kurzer Dauer. Ein

positiver Effekt auf das Gesamtüberleben der behandelten Patienten konnte zudem bislang nicht nachgewiesen werden. Hinzu kommt, dass die üblicherweise eingesetzten Chemotherapien mit beträchtlichen Nebenwirkungen einhergehen.

Wie in Modul 3A des vorliegenden Dossiers herausgearbeitet, besteht in der hier relevanten Zielpopulation ein dringender therapeutischer Bedarf an effektiven und verträglichen Behandlungsoptionen für das metastasierte Merkelzellkarzinom, die möglichst hohe und beständige Ansprechraten bei den Behandelten erzielen. Diese Wirksamkeit sollte bei einem gleichzeitig möglichst verträglichen, gut behandelbaren Nebenwirkungsspektrum erreicht werden, womit auch ein wichtiger Beitrag zur Erhaltung der Lebensqualität der Patienten gesetzt werden kann.

Die Zulassungsstudie für Avelumab beim Merkelzellkarzinom, JAVELIN Merkel 200 (Teil B), deren Ergebnisse für die Darstellung des Nutzens und die Ableitung des Zusatznutzens von Avelumab relevant sind, wurde einarmig durchgeführt. Diese Vorgehensweise wurde von der EMA aufgrund der Zwischenergebnisse der Studie befürwortet („The conduct of a confirmatory, first-line, randomised, chemotherapy comparative study as previously discussed, is not an option“).

Vor diesem Hintergrund sind die Resultate, die mit Avelumab in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Stadium erzielt wurden, zu interpretieren. Dies erfolgt mangels geeigneter wissenschaftlicher Publikationen zur aktuellen Behandlungsrealität durch Gegenüberstellung der Ergebnisse mit denen der observationellen Studie 100070-Obs001 (im weiteren Text Obs001 genannt). Diese wurde initiiert, um aus verfügbaren Patientenregistern verlässliche Daten zur Wirksamkeit der in der gegenwärtigen Behandlungsrealität üblichen Behandlungsoptionen in einer mit der Studie JAVELIN Merkel 200 vergleichbaren Patientenpopulation zu erhalten. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden so konzipiert, dass die darin aufgenommenen Patienten als Referenzpopulation zu den in der Studie JAVELIN Merkel 200 eingeschlossenen Patienten geeignet sind. Die Ergebnisse der Studie Obs001 werden als Näherung an die auch in der aktuellen Behandlungsrealität zu erwartenden Resultate bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting herangezogen und den Ergebnissen der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) gegenübergestellt (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Gegenüberstellung der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) und der observationellen Studie Obs001

Endpunkt	JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	100070-Obs001	Ausmaß des Zusatznutzens		
Mortalität					
Gesamtüberleben	N=39	N=51	Nicht quantifizierbar		
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	NE [9,1;NE]	10,5 [7,2;10,2]			
Überlebensraten [95%-KI] in % nach <ul style="list-style-type: none"> • 6 Monaten • 12 Monaten 	83 [64;93] -	67 [52;78] 45 [31;59]			
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben	N=39	N=51	Nicht quantifizierbar		
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	9,1 [1,9;NE]	4,6 [2,8;7,7]			
Progressionsfreie Überlebensrate [95%-KI] in % nach <ul style="list-style-type: none"> • 6 Monaten • 12 Monaten 	52 [31;69] -	47 [33;60] 25 [14;37]			
Tumoransprechen			Nicht quantifizierbar		
<i>Bestes Gesamtansprechen</i>	N=29	N=51			
Komplettes Ansprechen, n (%)	4 (13,8)	7 (13,7)			
Teilweises Ansprechen, n (%)	14 (48,3)	8 (15,7)			
Stabile Erkrankung, n (%)	3 (10,3)	1 (2,0)			
Progression, n (%)	7 (24,1)	21 (41,2)			
Nicht auswertbar, n (%)	1 (3,4)	14 (27,5)			
<i>Objektive Ansprechrates</i> [95%-KI] in %	62,1 [42,3;79,3]	29,4 [17,5;43,8]			
<i>Dauer des Ansprechens</i>	N=18	N=15			
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	NE [4,0;NE]	6,7 [1,2;10,5]			
Dauer des Ansprechens [95%-KI] in % von <ul style="list-style-type: none"> • 3 Monaten • 6 Monaten 	93 [61;99] 83[46;96]	- -			
Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D, N (verfügbare Angaben); Median	Ausgangswert	Veränderung zum Ausgangswert		Nicht erhoben	Nicht quantifizierbar
		Letzte Bewertung vor EoT	EoT		
	N=33 (33) 80,00	N=13 (3) 0,00	N=4 (4) 7,50		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene	Ausgangswert	Veränderung zum Ausgangswert			Nicht

Endpunkt	JAVELIN Merkel 200 (Teil B)			100070- Obs001	Ausmaß des Zusatznutzens
Lebensqualität (FACT-M)		Letzte Bewertung vor EoT	EoT		quantifizierbar
<i>Körperliches Wohlbefinden</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 25,00	N=12 (3) 1,00	N=4 (4) -4,00	Nicht erhoben	
<i>Soziales und familiäres Wohlbefinden</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 24,75	N=12 (3) 2,00	N=4 (4) 0,50	Nicht erhoben	
<i>Emotionales Wohlbefinden</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 18,50	N=12 (3) 4,00	N=4 (4) 0,00	Nicht erhoben	
<i>Funktionales Wohlbefinden</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 19,50	N=12 (3) -1,00	N=4 (4) -2,00	Nicht erhoben	
<i>Melanom Subskala</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 57,00	N=12 (3) -1,53	N=4 (4) -1,00	Nicht erhoben	
<i>Melanom Operationsskala</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (31) 28,00	N=12 (2) -2,50	N=4 (3) 0,00	Nicht erhoben	
<i>FACT-M Trial Outcome Index</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 102,00	N=12 (3) -1,53	N=4 (4) -9,50	Nicht erhoben	
FACT-G total , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 89,50	N=12 (3) 4,33	N=4 (4) -2,83	Nicht erhoben	
FACT-M total , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 148,00	N=12 (3) 0,47	N=4 (4) -6,33	Nicht erhoben	
<i>FACT-M Körperliche Funktion</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 19,00	N=12 (3) -2,00	N=4 (4) -3,00	Nicht erhoben	
<i>FACT-M Psychologischer Impact</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 19,50	N=12 (3) 4,00	N=4 (4) 0,50	Nicht erhoben	
<i>FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 38,00	N=12 (3) 2,00	N=4 (4) -3,50	Nicht erhoben	
Unerwünschte Ereignisse					
	N=39				Nicht quantifizierbar
Schwerwiegendes UE , n (%)	12 (30,8)			Nicht erhoben	
UE vom CTCAE Grad ≥ 3 , n (%)	17 (43,6)			Nicht	

Endpunkt	JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	100070-Obs001	Ausmaß des Zusatznutzens
		erhoben	
UE, das zum Therapieabbruch führt, n (%)	8 (20,5)	Nicht erhoben	
UE von besonderem Interesse, n (%)		Nicht erhoben	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Immunvermitteltes UE</i> • <i>Infusionsbedingte Reaktion</i> 	6 (15,4) 10 (25,6)		
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EoT: Behandlungsende; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.			

Zusatznutzen in der Gesamtschau

Avelumab wurde in der vorliegenden Indikation auf Grundlage der Ergebnisse der einarmigen Phase-II Studie JAVELIN Merkel 200 zugelassen, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt weltweit die größte durchgeführte registrierte prospektive klinische Studie zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms darstellt. In Teil B der Studie (Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting) deutet sich ein Vorteil von Avelumab für das Gesamtüberleben in der Gegenüberstellung mit den Ergebnissen einer vergleichbaren Patientenpopulation innerhalb der observationellen Studie Obs001 an; dieser lässt sich aufgrund der kurzen Beobachtungszeit der Patienten in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) jedoch noch nicht quantifizieren. Weiterhin erzielte Avelumab deutlich höhere Ansprechraten als in der Studie Obs001 beobachtet wurden, wenn auch das Ausmaß noch nicht quantifizierbar ist. Bemerkenswerterweise hatten 83% der Patienten mit einem Ansprechen auf die Behandlung mit Avelumab dieses auch noch nach einem halben Jahr. Avelumab erzielt diese Wirkung bei einer weitgehenden Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ohne eine bedeutsame Beeinträchtigung der Patienten durch eine verschlechterte Symptomatik. Auch die Resultate zu den Unerwünschten Ereignissen innerhalb der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) zeigen eine gute Verträglichkeit von Avelumab; hier lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens allerdings aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums noch nicht abschließend beurteilen.

Avelumab besitzt somit vor dem Hintergrund des in Modul 3A geschilderten hohen therapeutischen Bedarfs das Potenzial, eine wertvolle neue, effektive und verträgliche Behandlungsoption darzustellen, die viele der bislang bestehenden Defizite bei der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms adressiert. Dieser Umstand zeigt sich auch darin, dass Avelumab der erste spezifisch für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassene Wirkstoff ist. Der Zusatznutzen ist aufgrund der gesetzlichen Bestimmungen belegt. Es zeichnen sich bereits zum jetzigen Zeitpunkt deutliche Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit von Avelumab auf Mortalitäts- und

Morbiditätsendpunkte ab. In der Gesamtschau wird der Zusatznutzen im Anwendungsgebiet A aufgrund der noch frühen Datenlage jedoch als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Avelumab (Bavencio®) ist als neues Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom zugelassen. Avelumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Parlaments und des Rates der EU vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Damit gilt der medizinische Zusatznutzen von Avelumab nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V als belegt [3, 4]. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab ist darzustellen. Ziel des vorliegenden Modul 4A ist die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Die Darstellung erfolgt auf Basis der Ergebnisse der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (Teil B).

Patientenpopulation

Avelumab ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Die systemische Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms umfasst sowohl Patienten ohne bisherige Vorbehandlung im metastasierten Setting als auch Patienten, die eine solche Vorbehandlung bereits erhalten haben. Gegenstand des im vorliegenden Modul 4A adressierten Anwendungsgebiets A sind Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie); Patienten mit Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinie) fallen unter Anwendungsgebiet B (siehe Modul 4B).

Intervention

Avelumab wird intravenös einmal alle zwei Wochen über 60 Minuten in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Die Behandlung erfolgt bis die Krankheit fortschreitet oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Patienten mit radiologischer Tumorprogression, die nicht mit einer bedeutsamen Verschlechterung des klinischen Zustands einhergeht, definiert als keine neuen oder sich verschlimmernden Symptome, keine Veränderung des Performance-Status über mehr als zwei Wochen und keine Notwendigkeit einer Salvage-Therapie, können die Behandlung weiterführen [5].

Vergleichstherapie

Die Benennung einer zVT entfällt aufgrund des bestehenden Status von Avelumab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (siehe oben und Modul 3A).

Endpunkte

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte der nachfolgend aufgeführten Kategorien betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Studientypen

Da es sich bei Avelumab um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt (siehe oben und Modul 3A), ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen [6]. Die Zulassungsstudie für Avelumab beim Merkelzellkarzinom, JAVELIN Merkel 200, deren Ergebnisse für die Darstellung des Nutzens und die Ableitung des Zusatznutzens von Avelumab relevant sind, wurde einarmig durchgeführt. Aus Gründen der Vollständigkeit werden deshalb auch klinische Untersuchungen geringerer Aussagesicherheit als RCT in die vorliegende Nutzenbewertung mit eingeschlossen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der

Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die für die Identifizierung von im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien werden nachfolgend in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 zusammengefasst. Die Definition dieser Kriterien begründet sich wie folgt:

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation in Anwendungsgebiet A der vorliegenden Nutzenbewertung ist auf erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting (Erstlinienbehandlung) eingeschränkt. Dies begründet sich, wie in Abschnitt 4.2.1 ausgeführt, auf der Zulassung von Avelumab, die sowohl Patienten mit als auch ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting umfasst.

Intervention

Avelumab wird intravenös einmal alle zwei Wochen über 60 Minuten in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Die Behandlung erfolgt bis die Krankheit fortschreitet oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Patienten mit radiologischer Tumorprogression, die nicht mit einer bedeutsamen Verschlechterung des klinischen Zustands einhergeht, definiert als keine neuen oder sich verschlimmernden Symptome, keine Veränderung des Performance-Status über mehr als zwei Wochen und keine Notwendigkeit einer Salvage-Therapie, können die Behandlung weiterführen [5]. Die Intervention in den zu identifizierenden relevanten Studien sollte mit diesen Spezifizierungen übereinstimmen.

Vergleichstherapie

Da es sich bei Avelumab um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU vom 16. Dezember 1999 handelt [1, 2], ist ein Vergleich gegen eine zVT zur Ableitung des Zusatznutzens nicht vorgesehen. Ein entsprechendes Ein- bzw. Ausschlusskriterium wird folglich nicht definiert.

Endpunkte

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) [3] werden lediglich solche Studien für die Ableitung des Zusatznutzens von Avelumab in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt, die patientenrelevante Endpunkte der folgenden Kategorien erheben und berichten:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Studientypen

RCT bieten im Vergleich mit anderen Studientypen die höchste Aussagesicherheit. Deshalb wird zunächst ausschließlich nach solchen Studien gesucht (siehe Tabelle 4-2). Da es sich bei Avelumab um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt (siehe oben und Modul 3A), ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen [6]. Die Zulassungsstudie für Avelumab beim Merkelzellkarzinom, JAVELIN Merkel 200, deren Ergebnisse für die Darstellung des Nutzens und die Ableitung des Zusatznutzens von Avelumab relevant sind, wurde einarmig durchgeführt. Aus Gründen der Vollständigkeit wird anschließend nach weiteren klinischen Untersuchungen geringerer Aussagesicherheit gesucht, um zu gewährleisten, dass alle für die Beantwortung der Fragestellung in dieser äußerst seltenen Indikation relevanten Studien in Modul 4A berücksichtigt werden (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting	1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten jünger als 18 Jahre • Patienten mit Vorbehandlung im metastasierten Setting • Erkrankungen außerhalb der Indikation 	1
Intervention	Behandlung mit Avelumab als Monotherapie in der zugelassenen/empfohlenen Dosierung	2	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Avelumab <ul style="list-style-type: none"> ○ in Kombination mit anderen Wirkstoffen ○ in von der Zulassungsempfehlung abweichenden Dosierungen • Behandlung mit anderen Wirkstoffen 	2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	3	-	3
Endpunkte	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	4	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien	4
Studientyp	RCT	5	keine RCT	5
Studiendauer	Keine Einschränkung	6	-	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	7	<ul style="list-style-type: none"> • Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen • Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse 	7
Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.				

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von weiteren Untersuchungen für die Nutzenbewertung

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting	1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten jünger als 18 Jahre • Patienten mit Vorbehandlung im metastasierten Setting • Erkrankungen außerhalb der Indikation 	1
Intervention	Behandlung mit Avelumab als Monotherapie in der zugelassenen/empfohlenen Dosierung	2	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Avelumab <ul style="list-style-type: none"> ○ in Kombination mit anderen Wirkstoffen ○ in von der Zulassungsempfehlung abweichenden Dosierungen • Behandlung mit anderen Wirkstoffen 	2
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	3	-	3
Endpunkte	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	4	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien	4
Studientyp	Keine Einschränkung	5	-	5
Studiendauer	Keine Einschränkung	6	-	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des TREND-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	7	<ul style="list-style-type: none"> • Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen • Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse 	7

Abkürzungen: TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wird auf der internetbasierten Plattform OvidSP (<http://ovidsp.ovid.com/>) in den vorgegebenen Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie im

Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Hierbei wird für jede Datenbank eine individuell adaptierte Suchstrategie konzipiert und diese separat angewandt. Jede Suchstrategie wird darauf optimiert, möglichst alle in der jeweiligen Datenbank zum Recherchezeitpunkt verfügbaren relevanten Publikationen zum zu bewertenden Arzneimittel Avelumab innerhalb des Anwendungsgebiets Merkelzellkarzinom zu identifizieren. Bei den Suchstrategien werden keine Filter oder andere Einschränkungen eingesetzt. Die Identifizierung der geeigneten Publikationen erfolgt aus dem erhaltenen Trefferpool über die im Abschnitt 4.2.3.4 beschriebene Selektion.

Die verwendeten Suchstrategien und die damit erzielten Trefferzahlen werden in Anhang 4-A dokumentiert; die Ergebnisse der bibliografischen Recherchen werden in den Abschnitten 4.3.1.1.2 (für die Suche nach RCT) bzw. 4.3.2.3.1.2 (für die Suche nach weiteren Untersuchungen) dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll

abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um sicherzustellen, dass alle für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Daten aus klinischen Studien identifiziert und auch berücksichtigt werden, werden gemäß den oben genannten Anforderungen Recherchen in den vorgegebenen medizinischen Studienregistern Clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR), PharmNet.Bund sowie über die International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (WHO; World Health Organization) durchgeführt. Um eine maximale Sensitivität des primären Suchergebnisses zu gewährleisten, wird in jedem Register mittels einer individuell optimierten Suchstrategie lediglich nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab bzw. Synonymen gesucht; es erfolgen keine weiteren Einschränkungen hinsichtlich des Anwendungsgebiets, Rekrutierungsstatus o. ä. Die Identifizierung der geeigneten Studien erfolgt aus dem erhaltenen Trefferpool über die im Abschnitt 4.2.3.4 beschriebene Selektion.

Die verwendeten Suchstrategien und die damit erzielten Trefferzahlen werden in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Registersuchen werden in den Abschnitten 4.3.1.1.3 (für die Suche nach RCT) bzw. 4.3.2.3.1.2 (für die Suche nach weiteren Untersuchungen) dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die mittels der bibliografischen Literaturrecherche bzw. der Registersuche erhaltenen Treffer (Titel und/oder Abstracts der gefundenen Publikationen bzw. die Registereinträge) werden von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert. Publikationen oder Registereinträge, die nach übereinstimmender Ansicht mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllen oder mindestens eines der Einschlusskriterien nicht erfüllen, werden ausgeschlossen. Etwaige Diskrepanzen in der Einschätzung von Treffern zwischen den beiden selektierenden Personen werden entweder durch Diskussion und Erreichen eines Konsenses oder durch Heranziehen einer dritten unabhängigen Meinung gelöst. Die in der Selektion der Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche als „möglicherweise relevant“ bzw. als anhand von Titel/Abstract „nicht abschließend zu bewerten“ eingeschätzten Publikationen werden im

Volltext beschafft und anschließend einer weiteren Selektionsrunde unter den gleichen Vorgaben unterzogen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen nicht gefordert (5. Kapitel § 12 Absatz 1 Verfahrensordnung [VerfO] in Verbindung mit 5. Kapitel § 5 Absatz 4 VerfO und § 5 Absatz 6 VerfO) [7].

Im vorliegenden Modul 4A werden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß Vorgaben in Anhang 4-F untersucht, es wird gemäß dieser Vorgaben jedoch auf eine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik von RCT werden anhand der Vorgaben des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements Item 2b-14 beschrieben. Nicht randomisierte Studien werden gemäß den Anforderungen des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements Item 2-12 beschrieben. Für jede beschriebene Studie wird der Patientenfluss dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Basis der Ergebnisse der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) abgeleitet. Die darin untersuchten Patienten werden anhand folgender demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben:

- Demografische Merkmale (Geschlecht, Alter und Alterskategorien, Gewicht, Body Mass Index [BMI], ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, gepoolte geografische Region)
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)

- Tumormerkmale (Lage des Primärtumors, Metastasierungsstatus zu Studienbeginn, Zeit seit Erstdiagnose, Zeit seit Diagnose der ersten Metastase, Zeit seit letzter Progression vor Studieneinschluss und viszerale Metastasen zu Studienbeginn)
- Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und somit auch des Zusatznutzens von Avelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fragestellung werden die nachfolgend aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Die Argumentation zur Patientenrelevanz und Operationalisierung dieser Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1
 - Tumoransprechen
 - Bestes Gesamtansprechen
 - Objektive Ansprechrates
 - Dauer des Ansprechens
 - Zeit bis zum Ansprechen
 - Dauerhaftes Ansprechen (Ansprechen ≥ 6 Monate)
 - Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - FACT-M
- Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3
 - Therapieabbruch aufgrund eines Unerwünschten Ereignisses
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
 - Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis
 - Infusionsbedingte Reaktion

Patientenrelevanz der Endpunkte

Gesamtüberleben

Operationalisierung und Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben, definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Tod durch jegliche Ursache, gilt bei der Demonstration eines klinischen Nutzens als „Goldstandard“ [8, 9]. Das dem Endpunkt zugrunde liegende Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und nicht subjektiv interpretierbar. Das Gesamtüberleben zählt somit zu den harten Endpunkten und kann aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten unbestritten als patientenrelevant angesehen werden. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens stellt, gerade bei lebensbedrohenden Erkrankungen wie Krebs, ein herausragendes Therapieziel dar [10]. Entsprechend empfehlen sowohl das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA als auch die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) die Erhebung des Gesamtüberlebens als primären oder zumindest sekundären Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien [11, 12].

In der Praxis können sich, gerade in Studien zu onkologischen Indikationen, jedoch auch Schwierigkeiten ergeben, die die Verwendung des Gesamtüberlebens als Endpunkt erschweren. Hierbei handelt es sich in erster Linie um Probleme methodischer Art: Überlebenszeitanalysen benötigen in der Regel eine im Vergleich mit anderen Endpunkten größere Stichprobe und darüber hinaus oftmals längere Nachbeobachtungszeiten [13-15]. Im Fall des Merkelzellkarzinoms, einer seltenen Erkrankung, ist vor allem der erste Aspekt von Relevanz.

Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

Das Progressionsfreie Überleben war in der Studie JAVELIN Merkel 200 definiert als der Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod (falls dieser innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung eintrat), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Da für die Evaluierung des Ansprechens, bzw. eines Progresses in der Studie zwei verschiedene Herangehensweisen herangezogen wurden, ergeben sich zwei Operationalisierungen: Progressionsfreies Überleben nach RECIST Version 1.1 und Immunvermitteltes Progressionsfreies Überleben nach modifizierten immunvermittelten Ansprechkriterien (irRC; Immune-Related Response Criteria). Von einer Progression wird gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1 bei einer mindestens 20%-igen Zunahme des Durchmessers der Summe 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 [16]. Bei einer stabilen Erkrankung schrumpft der Tumor weder ausreichend (weniger als 30% der Summe der Durchmesser der Zielläsionen) noch wächst er genügend,

dass von einem teilweisen Ansprechen (siehe unten) bzw. einer Progression ausgegangen werden kann [16]. Im Zusammenhang mit einer Immuntherapie kann es jedoch zu einer Infiltration des Tumors durch Immunzellen kommen. Eine dadurch verursachte Zunahme der Tumorgroße würde gemäß den klassischen RECIST-Kriterien ebenfalls als Progression beurteilt werden. Da der Tumor an sich tatsächlich aber nicht progredient wächst, wird in solchen Fällen von einer Pseudoprogression gesprochen [17]. Um eine Pseudoprogression von einer wahren Progression zu unterscheiden, gibt es spezielle irRC, welche entwickelt wurden, um das besondere Ansprechen von Tumoren auf Immuntherapien zu berücksichtigen [18]. In der Studie JAVELIN Merkel 200 wurden die irRC mit den RECIST-Kriterien Version 1.1 kombiniert und als modifizierte irRC definiert. Für diese wurden lediglich messbare bzw. definierte Zielläsionen berücksichtigt. Außerdem wurde das Auftreten neuer Läsionen nicht unweigerlich als Progression interpretiert, sondern nur falls die Summe der Durchmesser aller Zielläsionen um mehr als 20% anstieg [19]. Sowohl ein Ansprechen des Tumors als auch eine Progression mussten mit einem weiteren, sechs Wochen später durchgeführten Scan bestätigt werden [19]. Da für den aktuellen Datenschnitt keine Analysen gemäß modifizierter irRC durchgeführt wurden, wird das Progressionsfreie Überleben beurteilt nach modifizierten irRC im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Da das Tumoransprechen oder die Progression einer Tumorerkrankung mittels bildgebender Verfahren von verschiedenen Prüfarzten unterschiedlich eingeschätzt werden kann und zusätzliche klinische Informationen die RECIST-Beurteilung beeinflussen können, wurde in der Studie JAVELIN Merkel 200 die Auswertung aller bildgebenden Endpunkte zum Tumoransprechen sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein IERC durchgeführt.

Das Gesamtüberleben stellt, wie obenstehend dargelegt, nach wie vor den sogenannten „Goldstandard“ bei den Endpunkten klinischer Studien dar, bringt jedoch, gerade in vielen onkologischen Indikationen, einige methodische Herausforderungen mit sich. Daher ist der Einsatz des Gesamtüberlebens als primärer Wirksamkeitsendpunkt meist schwierig [20]. Die internationalen Zulassungsbehörden EMA und FDA tragen dem bereits seit längerem Rechnung, indem sie die Erhebung von Parametern des Ansprechens, namentlich Progressionsfreies Überleben und/oder Krankheitsfreies Überleben, bei Einhaltung bestimmter methodischer Voraussetzungen auch als primären Studienendpunkt anstelle des Gesamtüberlebens akzeptieren [11, 12, 21].

Patientenrelevanz

Das Merkelzellkarzinom stellt, insbesondere im metastasierten Stadium, eine Tumorerkrankung mit sehr schlechter Überlebensprognose dar (siehe Modul 3A). Vor diesem Hintergrund liegt der Schwerpunkt der Empfehlungen aller aktueller Leitlinien im Anwendungsgebiet auf der Palliation, d. h. auf der „*aktiven, ganzheitlichen Behandlung von PatientInnen mit einer progredienten, weit fortgeschrittenen Erkrankung und einer begrenzten Lebenserwartung zu der Zeit, in der die Erkrankung nicht mehr auf kurative Behandlung anspricht und die Beherrschung der Schmerzen, anderer Krankheitsbeschwerden, psychologischer, sozialer und spiritueller Probleme höchste Priorität besitzt*“ (Definition der WHO [22], deutsch zitiert nach [23]). Ein wichtiges Ziel

dieser Behandlungsmaßnahmen ist die Stabilisierung der Erkrankung und die Kontrolle des Tumors, die sich in dessen Ansprechen bzw. bei Versagen der Therapie im Ausbleiben desselben, dem Progress, widerspiegelt.

Das Merkelzellkarzinom nimmt in diesem Kontext, wie alle onkologischen Erkrankungen der Haut, eine Sonderstellung ein: In der überwiegenden Zahl der Fälle ist der Tumor bzw. eine Läsion hier gut sichtbar an der Hautoberfläche lokalisiert. Beim Merkelzellkarzinom betrifft dies vor allem sonnenexponierte Stellen wie Gesicht, Nacken und Arme (siehe Modul 3A) [24]. Dies ist von besonderer Bedeutung, da das Ansprechen einer Tumorerkrankung in klinischen Studien üblicherweise mittels bildgebender Verfahren erhoben bzw. dokumentiert und mittels standardisierter Kriterien (z. B. nach RECIST [16]) evaluiert wird. Da eine direkte Relevanz von auf bildgebenden Verfahren basierenden Endpunkten für die betroffenen Patienten in den meisten onkologischen Indikationen – insbesondere bei asymptomatischen Fällen – nicht sofort offensichtlich ist und oftmals in Zweifel gezogen wird, führt diese Vorgehensweise dazu, dass Endpunkte wie das Progressionsfreie Überleben, die das Ansprechen abbilden, in der Regel nicht als patientenrelevant anerkannt werden. Grund hierfür ist, dass die hauptsächlich eingesetzten radiologischen Verfahren in der Lage sind, auch Veränderungen (bzw. das Ausbleiben von Veränderungen) von Tumoren abzubilden, die sich in der Regel (noch) nicht in einer spezifischen Änderung der Symptomatik niederschlagen und somit durch den Patienten nicht direkt wahrnehmbar sind. Dies wird mit nicht gegebener Patientenrelevanz gleichgesetzt [10]. Dabei wird jedoch nicht bedacht, dass das frühzeitige Erkennen einer Veränderung des Tumors (in der Regel eines Progresses), noch vor dem Auftreten von Symptomen, wesentlich für die patientengerechte Behandlung der Erkrankung ist: Je früher Veränderungen erkannt werden, umso höher ist die Chance, mit möglichst wenig belastenden therapeutischen Maßnahmen wirkungsvoll darauf reagieren zu können. Eine für das Erreichen der Therapieziele wirkungsvolle Therapie sollte wiederum als in hohem Maße patientenrelevant gelten. Bei Hautkrebserkrankungen wie dem Merkelzellkarzinom ist hingegen ein Ansprechen der zumeist aggressiv wachsenden Tumoren auf eine Behandlung oftmals auch für die Betroffenen selbst ohne apparative Hilfsmittel sichtbar und erfahrbar – und hat damit einen direkten Einfluss auf die psychoonkologische Be- bzw. Entlastung. Entsprechend wurden in der Studie JAVELIN Merkel 200 zusätzlich zur standardmäßigen Dokumentation mittels Computertomografie (CT) bzw. Magnetresonanztomografie (MRT) die Hautläsionen auch mittels Farbfotografie unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes evaluiert.

Besonders bedeutsam wird das Hinauszögern einer Progression für die Patienten auch vor dem Hintergrund, dass das Fortschreiten der Krebserkrankung und die darauf folgende Therapieumstellung potenziell immer mit einer weiteren Erschwerung der individuellen Lebensumstände einhergehen. Im Falle eines Progresses wird die laufende Therapie abgebrochen und die Betroffenen benötigen eine neue Therapie mit den neuen damit verbundenen Nebenwirkungen und Änderungen des Ablaufes sowie der psychischen Belastung um das Wissen eines Progresses. Erschwert wird diese Situation im vorliegenden Fall dadurch, dass bislang auf dem deutschen Arzneimittelmarkt keine für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms auf ihre Wirksamkeit überprüfte und zugelassenen

Wirkstoffe zur Verfügung stehen. Stattdessen wurden in der Vergangenheit oftmals in der Behandlung des SCLC etablierte Chemotherapien eingesetzt (siehe Modul 3A), deren Gabe aber aufgrund der Nebenwirkungen der entsprechenden Wirkstoffe immer individuell an die Situation des betroffenen Patienten angepasst werden muss [25]. Die durch eine Chemotherapie verursachten Nebenwirkungen bringen oftmals zusätzliche Belastungen für die Patienten mit sich [25, 26], welche dem eigentlichen Palliationsprinzip entgegenwirken. In einer Interviewserie mit vorbehandelten Patienten in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil A) konnte dokumentiert werden, dass deren Lebensqualität durch eine Chemotherapie erheblich negativ beeinflusst wurde (siehe Modul 4B) [27, 28]. Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass der Nachweis eines Progresses mit der daraus folgenden Konsequenz eines Wechsels auf eine Chemotherapie einen deutlichen Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten hat. Die Folgen können depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung sein [29]. Aber nicht nur der Progressbefund selbst sondern auch die Angst vor einer Progression und den direkten sowie den indirekten Folgen einer Therapieumstellung stellt eine immerwährende erhebliche Belastung für den Patienten dar [30]. Etwa ein Drittel aller Krebspatienten leidet aufgrund der anhaltenden Furcht vor einer Progression ihrer Erkrankung bereits unter einer diagnostizierbaren Form einer mentalen Erkrankung [29]. Diese Belastung lässt sich durch den Befund eines Ansprechens des Tumors oder eine möglichst lange anhaltende Progressfreiheit als Folge einer (somit als wirksam empfundenen) Behandlung abmildern.

Tumoransprechen

Operationalisierung

In der Studie JAVELIN Merkel 200 wurde zur Dokumentation des Ansprechens eine CT bzw. MRT der Tumoren zu Studienbeginn (Baseline) und den nachfolgenden Untersuchungen durchgeführt. Ein diagonaler Durchmesser von mindestens 10 mm an der längsten Stelle war erforderlich, damit eine Hautläsion als Zielläsion für die Erfassung des Ansprechens eingestuft werden konnte [19]. Zusätzlich wurde das Tumoransprechen fotografisch unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes erfasst. Die Scans wurden anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 [16] ausgewertet.

Für die Auswertung des Tumoransprechens können in einer klinischen Untersuchung anhand dieser Messungen verschiedene Parameter erhoben und bestimmt werden; in der Studie JAVELIN Merkel 200 waren dies die im Folgenden beschriebenen:

- *Bestes Gesamtansprechen*: Das bestätigte Beste Gesamtansprechen war definiert als das beste Ansprechergebnis, welches ein Patient zwischen dem Studienbeginn und einer dokumentierten Progression bei Berücksichtigung aller in diesem Zeitraum stattgefundenen Tumoruntersuchungen erreichte. Tumorevaluierungen, die nach dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie vorgenommen wurden, waren von der Bewertung ausgeschlossen. Die für das Vorliegen eines bestätigten Ansprechens erforderlichen Kriterien sind in detaillierter Form der Operationalisierung in

Abschnitt 4.3.2.3.3.3 zu entnehmen. Ein teilweises oder komplettes Ansprechen musste durch einen weiteren Scan bestätigt werden.

- *Objektive Ansprechrates:* Die bestätigte Objektive Ansprechrates war definiert als der Anteil an Studienteilnehmern mit einem bestätigten Besten Gesamtansprechen, das entweder als teilweises oder komplettes Ansprechen nach RECIST Version 1.1 bewertet worden war. Ein teilweises oder komplettes Ansprechen musste durch einen weiteren Scan bestätigt werden.
- *Dauer des Ansprechens:* Die Dauer des Ansprechens wurde für jeden Studienteilnehmer mit einem bestätigten Ansprechen nach RECIST Version 1.1 erhoben. Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation des Ansprechens bis zur ersten Dokumentation des Progresses oder bis zum Tod (falls dieser innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung eintrat), je nachdem welches Ereignis früher auftrat.
- *Zeit bis zum Ansprechen:* Die Zeit bis zum Ansprechen war für Studienteilnehmer mit einem Objektiven Ansprechen definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur ersten Dokumentation eines Objektiven Ansprechens (teilweise oder komplett), welches in einer Folgeuntersuchung bestätigt wurde.
- *Dauerhaftes Ansprechen:* Das Dauerhafte Ansprechen war definiert als der Anteil an Patienten, der ein Objektives Ansprechen (komplettes oder teilweises Ansprechen) bewertet gemäß RECIST Version 1.1 für mindestens sechs Monate hatte. Der Endpunkt Dauerhaftes Ansprechen kann für das vorliegende Dossier jedoch noch nicht ausgewertet werden, da die Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts in der Studie zu kurz war.

Gemäß RECIST Version 1.1 wird ein komplettes Ansprechen als Rückgang aller Zielläsionen und Reduzierung aller pathologisch vergrößerten Lymphknoten auf eine Größe von <10 mm definiert [16]. Ein teilweises Ansprechen ist laut RECIST Version 1.1 eine mindestens 30%-ige Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, bezogen auf die Summe der Durchmesser der Läsionen vor Behandlungsbeginn [16].

Zusätzlich zum Ansprechen gemäß RECIST Version 1.1 wird das Tumoransprechen anhand modifizierter irRC beurteilt. Wie beim Progressionsfreien Überleben muss ein Ansprechen durch einen weiteren, sechs Wochen späteren Scan bestätigt werden. Ein komplettes Ansprechen gemäß modifizierter irRC entspricht einem vollständigen Verschwinden aller Läsionen (messbare und nicht messbare) ohne neu auftretende Läsionen. Außerdem müssen alle messbaren Lymphknoten eine Reduktion der kurzen Achse auf <10 mm aufweisen. Ein teilweises Ansprechen ist gemäß modifizierter irRC definiert als Reduktion der Summe des längsten Durchmessers aller Zielläsionen und messbaren Läsionen um $\geq 30\%$. Da für den aktuellen Datenschnitt keine Analysen gemäß modifizierter irRC durchgeführt wurden, wird das Ansprechen beurteilt nach modifizierten irRC im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Da das Tumoransprechen oder die Progression einer Tumorerkrankung mittels bildgebender Verfahren von verschiedenen Prüfern unterschiedlich eingeschätzt werden kann und zusätzliche klinische Informationen die RECIST-Beurteilung beeinflussen können, wurde in der Studie JAVELIN Merkel 200 die Auswertung aller bildgebend erhobenen Endpunkte zum Tumoransprechen sowohl durch den Prüfer als auch durch ein IERC durchgeführt. Das Tumoransprechen beurteilt durch den Prüfer wird im vorliegenden Dossier als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Im Falle einarmiger explorativer Studien spricht sich das CHMP klar für die Erhebung der Objektiven Ansprechrate nach RECIST-Standards und unter externem Review als primären Endpunkt aus [31]. Die Empfehlungen der FDA gehen in dieselbe Richtung [11].

Patientenrelevanz

Das Ansprechen eines Tumors auf eine Behandlung ist nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Bei dermatologischen Krebserkrankungen wird diese Relevanz nochmals dadurch unterstrichen, dass der Tumor – wie oben beim Progressionsfreien Überleben bereits erörtert – in der Regel sichtbar auf der Hautoberfläche lokalisiert ist. Veränderungen sind somit für die Betroffenen direkt sicht- bzw. erfahrbar. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Tumoransprechens und der daraus abgeleiteten Endpunkte gelten die gleichen Schlussfolgerungen, die bereits zum verwandten Endpunkt Progressionsfreies Überleben angeführt wurden.

Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D

Operationalisierung

In der dem vorliegenden Dossier zugrunde liegenden Studie JAVELIN Merkel 200 wurde die Symptomatik anhand der VAS des generischen Patientenfragebogens EQ-5D dokumentiert. Der EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickeltes generisches Instrument zur Unterstützung gesundheitsbezogener Erhebungen. Er besteht aus zwei Komponenten: Zum einen aus dem eigentlichen Fragebogen, in dem Patienten fünf verschiedene Aspekte (Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen und Ängste/Depressionen) ihres Gesundheitszustands bewerten und zum anderen aus einer VAS zur Selbstbewertung des aktuellen allgemeinen Gesundheitszustands [32]. Als generisches Instrument wurde der EQ-5D nicht für spezielle Indikationen validiert, kann jedoch im Rahmen von klinischen Untersuchungen universell als standardisiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitsstatus angewendet werden. Der EQ-5D ist für zahlreiche Länder validiert und zählt zu den weltweit am häufigsten angewendeten Instrumenten zur Erhebung des Gesundheitsstatus [33]. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der EQ-5D VAS zur Dokumentation des Gesundheitszustandes (im Hinblick auf die morbiditätsbezogene Symptomatik) der in der Studie JAVELIN Merkel 200 behandelten Patienten herangezogen.

Patientenrelevanz

Symptome sind in der Regel durch den Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die Therapie verursacht werden können. Die Symptomatik kann daher teilweise der Endpunktkategorie Morbidität (falls durch die Erkrankung verursacht), teilweise aber auch der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (falls durch die Therapie verursacht) zugeordnet werden. Während eine exakte Kategorisierung in manchen Fällen nicht eindeutig möglich ist, besteht jedoch kein Zweifel an der Patientenrelevanz, da es sich um durch den Patienten selbst erfahrbare Faktoren handelt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Operationalisierung

In der Studie JAVELIN Merkel 200 wurde die Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-M Fragebogens erhoben. Der FACT-M ist ein indikationsspezifischer Fragebogen, der aus dem generischen FACT-G und einem aus 24 Punkten bestehenden indikationsspezifischen Erweiterungsmodul aufgebaut ist. Das Erweiterungsmodul wurde entwickelt und validiert, um spezifische Aspekte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim malignen Melanom zu erfassen [34, 35]. Im Detail beinhaltet das Erweiterungsmodul 20 Fragen zum physischen, drei Fragen zum emotionalen und eine Frage zum sozialen Wohlbefinden. Aufgrund der Seltenheit des Merkelzellkarzinoms existieren bislang keine für diese Entität spezifischen Instrumente zur Erhebung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Da das maligne Melanom dem Merkelzellkarzinom ähnelt und wie das Merkelzellkarzinom, eine aggressive onkologische Hauterkrankung darstellt, die häufig mit Hautmetastasen einhergeht, ist der FACT-M-Fragebogen nach Ansicht klinischer Experten grundsätzlich ein angemessenes Instrument zur Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Merkelzellkarzinom. Die im Rahmen der Studie JAVELIN Merkel 200 demonstrierten psychometrischen Eigenschaften der Domänen des FACT-M in Patienten mit Merkelzellkarzinom bestätigen die Einschätzung der klinischen Relevanz beim Merkelzellkarzinom [36, 37].

Patientenrelevanz

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten umfasst das körperliche und psychische Wohlbefinden im Krankheitskontext und stellt eine wichtige patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation insbesondere onkologischer Therapien dar. Die Erhebung der Lebensqualität zählt sowohl gemäß der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten einer klinischen Untersuchung. Damit ist die Gesundheitsbezogene Lebensqualität geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden [3, 10].

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Die in der Studie JAVELIN Merkel 200 erhobenen Unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 4.0 kodiert.

Patientenrelevanz

Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich physisch und psychisch belasten können. Dies kann unter anderem zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und in der Folge auch zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer therapiebedingten Morbidität und ist ein durch das IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [10].

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

⁴ DerSimonian R, Laird N. *Meta-analysis in clinical trials*. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird eine einarmige Studie herangezogen und dementsprechend keine Meta-Analyse durchgeführt. Daher ist eine Beschreibung der Methodik nicht notwendig.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren, wie z. B. der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Analysepopulation, durchgeführt.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben erfolgte die primäre Analyse auf der Bewertung des IERC und wurde auf Basis des FAS ausgewertet. Als Sensitivitätsanalyse wird die Prüfarzt-Bewertung des Progressionsfreien Überlebens betrachtet.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Die Bewertung des Tumoransprechens erfolgte primär vom IERC. In der primären Analyse des Besten Gesamtansprechens und der Objektiven Ansprechrate werden die Patienten des FAS betrachtet, die ein Follow-Up von ≥ 3 Monaten hatten, da zu diesem Zeitpunkt erstmals ein bestätigtes Ansprechen gemessen werden kann. Als Sensitivitätsanalyse werden die Prüfarzt-Bewertung sowie eine Analyse auf Basis der Patienten des FAS mit einem Follow-Up ≥ 6 Monate herangezogen.

Die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen gemäß IERC-Bewertung werden primär auf Basis der Patienten des FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monate dargestellt. Als Sensitivitätsanalysen werden jeweils die Analysen auf Basis der Patienten des FAS mit einem Follow-Up ≥ 6 Monate sowie die Prüfarzt-Bewertungen präsentiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren anhand von Subgruppenanalysen untersucht werden. Entsprechend der Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und der Methodik des IQWiG soll dies auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden [10]. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt (Behandlungsunterschied zwischen zwei Gruppen) zwischen den Subgruppen unterscheidet. Bei einer nicht kontrollierten Studie ist eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor oder unterschiedliche Basisrisiken jedoch nicht möglich. Daher werden im vorliegenden Dossier keine Interaktionstests durchgeführt. Konsistente Ergebnisse hinsichtlich prognostischer Faktoren über Subgruppen hinweg sind allerdings positiv zu werten.

Die vorgelegte Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) war nicht für Subgruppenanalysen gepowert, weshalb alle Subgruppenanalysen als explorativ anzusehen sind. Für folgende Endpunkte werden Subgruppen zum aktuellsten Datenschnitt vom 24. März 2017 in Abschnitt 4.3.2.3.3.7 untersucht: Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben auf Basis des FAS, Bestes Gesamtansprechen und Dauer des Ansprechens gemäß IERC-Bewertung auf Basis des FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monate, Gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis der Patienten des FAS, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren und Sicherheitsendpunkte auf Basis des Safety-Analysesets.

Die folgenden Faktoren werden als relevant in der vorliegenden Indikation erachtet und für den aktuellsten Datenschnitt vom 24. März 2017 bei der Subgruppenanalyse untersucht, sofern jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [10]:

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Alter (<65/ \geq 65 Jahre)
- Geografische Region (Nordamerika/Europa/Rest der Welt)
- Krankheitslast zu Studienbeginn (Summe des längsten Durchmessers \leq Median/ $>$ Median)
- Viszerale Metastasen zu Studienbeginn (ja/nein)

Die Berücksichtigung der Faktoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium (hier abgedeckt durch den Punkt Krankheitslast zu Studienbeginn) und Zentrums- bzw. Ländereffekte als mögliche Effektmodifikatoren bei den durchgeführten Subgruppenanalysen ist, soweit sinnvoll, im Rahmen des Dossiers vorgegeben. Aufgrund der geringen

Patientenzahl in der Studie wird auf die Subgruppenanalyse nach einzelnen Ländern und Zentren verzichtet, jedoch wird eine Subgruppenanalyse nach geografischer Region betrachtet.

Zusätzlich wird der Faktor viszerale Metastasen zu Studienbeginn als relevant erachtet. 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 anderen Krebsformen und gilt somit als negativer prognostischer Faktor [38-40]. Mittels Subgruppenanalysen zu untersuchen, ob das Vorhandensein viszeraler Metastasen zu Studienbeginn einen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit von Avelumab bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom hat, könnte daher wertvolle Erkenntnisse liefern.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, daher wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet. Da es sich bei Avelumab um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU vom 16. Dezember 1999 [1, 2] handelt, gilt der medizinische Zusatznutzen von Avelumab nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V als belegt und muss nicht nachgewiesen werden [3, 4]. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist hingegen abzuleiten. Die Darstellung erfolgt auf Basis der Ergebnisse der Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (Teil B).

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
nicht zutreffend					

Es konnte keine für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung relevante RCT in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

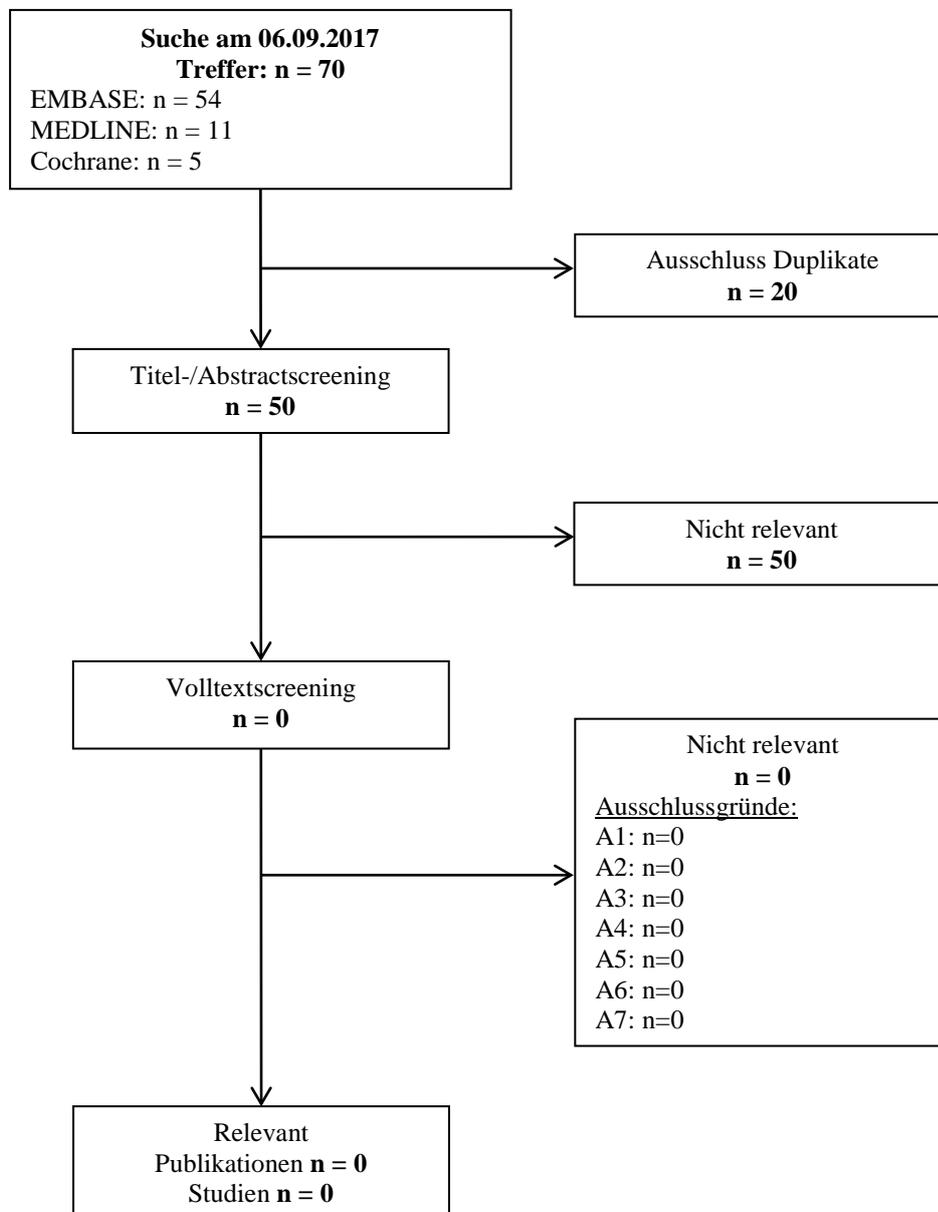


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab

Der Verlauf der am 06. September 2017 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu RCT zu Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting ist in Abbildung 1 dokumentiert. Es konnten keine entsprechenden Publikationen identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

In der Recherche in Studienregistern konnte keine für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung relevante RCT identifiziert werden (siehe auch Anhang 4-D).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Registersuche nach RCT zu Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting wurde am 06. September 2017 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien

(exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es konnte keine für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung relevante RCT identifiziert werden.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
nicht zutreffend						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
nicht zutreffend			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Es wurden keine RCT mit Avelumab im zugelassenen Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und

Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung

(einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen,*

für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-24: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
JAVELIN Merkel 200	ja	ja	laufend	Teil B: Studienbeginn 31. März 2016 Primäre Analyse: Quartal 3/4 2019 Geplantes Studienende: offen ^a	Avelumab
100070-Obs001	nein	ja	abgeschlossen	Teil A: November 2004 – Juni 2015 Teil B: November 2004 – Dezember 2015	Chemotherapie
a: Das Überlebens-Follow-Up erfolgt für fünf Jahre nachdem der letzte Patient die Therapie beendet hat. Aktuell ist die Rekrutierungsphase der Studie noch nicht beendet und es sind noch Patienten unter Behandlung.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Angaben in Tabelle 4-24 ist der 06. September 2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-24 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
100070-Obs001	Falsche Intervention

Es wurde die Studie 100070-Obs001 aufgrund von falscher Intervention aus der Liste der weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

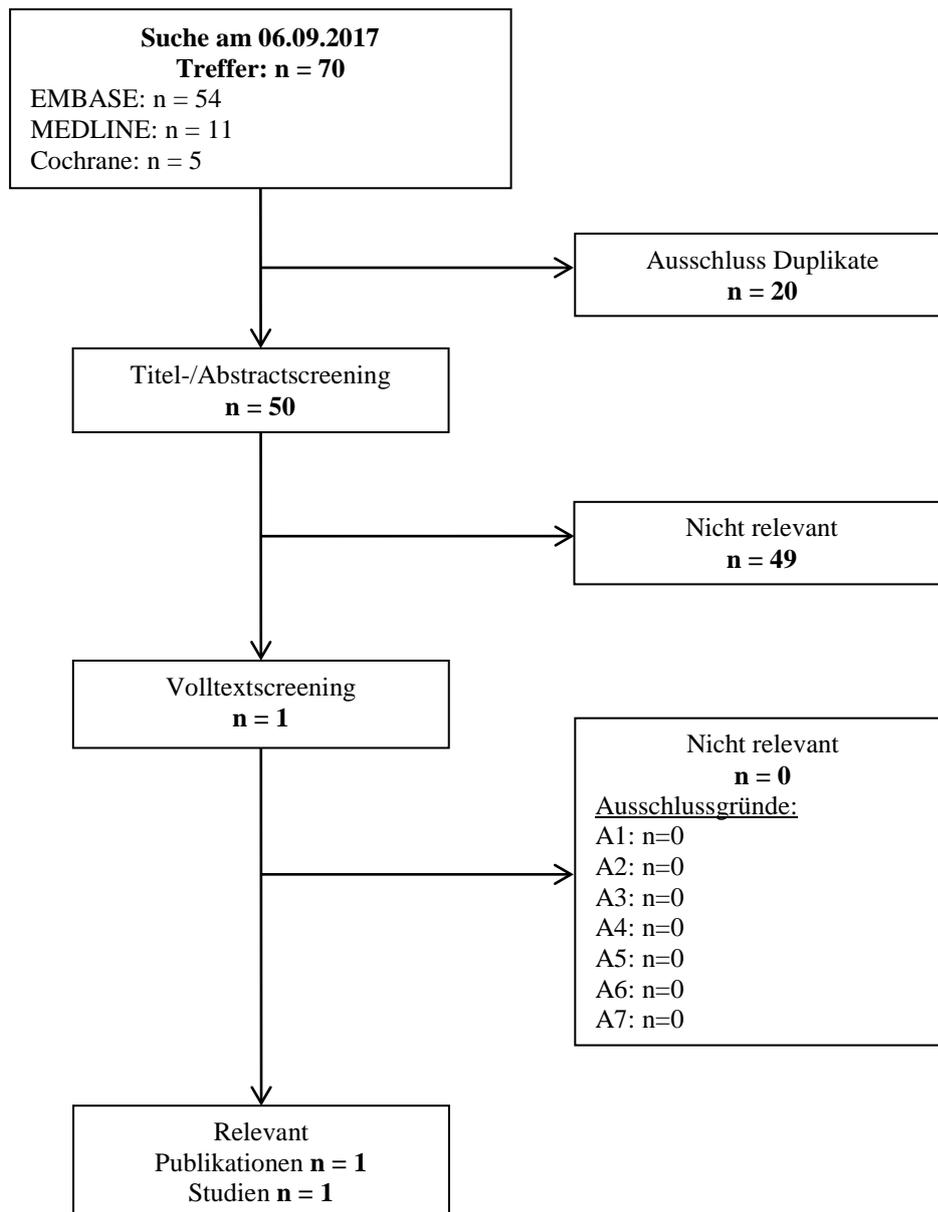


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab

Der Verlauf der am 06. September 2017 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu weiteren Untersuchungen zu Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting ist in Abbildung 3 dokumentiert. Es wurde eine für die Nutzenbewertung relevante Publikation identifiziert; bei dieser handelt es sich um einen Konferenzabstract, in dem die ersten vorläufigen Resultate aus Teil B der Studie JAVELIN Merkel 200 (Patienten ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting) publiziert werden [41].

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-24) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-26: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
JAVELIN Merkel 200 (Teil B) (EMR 100070-003; NCT02155647)	Clinicaltrials.gov [42] WHO ICTRP [43] EU-CTR [44] PharmNet.Bund [45]	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
Abkürzungen: EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Angaben in Tabelle 4-26 ist der 06 September 2017.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien

(exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-27: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
JAVELIN Merkel 200 (Teil B) (EMR 100070-003; NCT021556 47)	ja	ja	nein	nein	ja [42-45]	[41]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

In Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29 wird die Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B), welche für die Nutzenbewertung herangezogen wird; beschrieben. Tabelle 4-30 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Einarmig, offen, multizentrisch, Phase-II	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (M1 oder Stadium IV) ohne Vorbehandlung	Geplant laut SAP: n=112 Bis zum vorliegenden Datenschnitt eingeschlossen und behandelt n=39 ^a	<u>Screening:</u> Innerhalb von 18 Tagen vor der ersten Behandlung <u>Behandlung:</u> Bis zum therapeutischen Versagen ^b , inakzeptabler Toxizität oder bei Auftreten eines anderen im Studienprotokoll aufgeführten Abbruchgrunds (siehe Tabelle 4-29) <u>Safety Follow-Up:</u> Zehn Wochen nach dem letzten Behandlungstag <u>Nachbeobachtung:</u> Alle drei Monate Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.	<u>Ort:</u> Bisher Zentren in Deutschland, Frankreich und USA <u>Zeitraum:</u> 03/2016 – laufend <u>Primäre Analyse:</u> Quartal 3/4 2019 <u>Geplantes Studienende:</u> offen ^c	<u>Primärer Endpunkt:</u> Dauerhafte Ansprechrate (IERC) ^d <u>Sekundäre Endpunkte:</u> BOR (IERC), Dauer des Ansprechens (IERC), PFS (IERC), OS, Ansprechrate nach sechs und zwölf Monaten, Unerwünschte Ereignisse <u>Explorative Endpunkte:</u> u. a. Dauerhafte Ansprechrate (Prüfarzt), BOR (Prüfarzt), Dauer des Ansprechens (Prüfarzt), PFS (Prüfarzt), irBOR ^e (IERC), irPFS ^e (IERC), HRQoL (EQ-5D, FACT-M, Patienteninterviews)
<p>a: Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten haben.</p> <p>b: Patienten konnten auch nach einer radiologischen Progression mit Avelumab weiter behandelt werden, sofern der Prüfarzt der Ansicht war, dass der Patient davon profitiert.</p> <p>c: Das Überlebens-Follow-Up erfolgt für fünf Jahre nachdem der letzte Patient die Therapie beendet hat. Aktuell ist die Rekrutierungsphase der Studie noch nicht beendet und es sind noch Patienten unter Behandlung.</p> <p>d: Die Dauerhafte Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem Objektiven Ansprechen (teilweises oder komplettes Ansprechen gemäß RECIST Version 1.1), das mindestens 6 Monate andauert.</p> <p>e: Gemäß modifizierter irRC.</p> <p>Abkürzungen: BOR: Bestes Gesamtansprechen; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FACT M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; irBOR: Immunvermitteltes Bestes Gesamtansprechen; irPFS: Immunvermitteltes</p>						

Progressionsfreies Überleben; irRC: Immunvermittelte Ansprechkriterien; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAP: Statistischer Analyseplan; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Avelumab	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	10 mg/kg Körpergewicht Avelumab i.v. über 60 Minuten (-10 bzw. +20 Minuten) einmal alle zwei Wochen	<p>Patienten wurden mit einem Antihistaminikum (H1-Blocker) und Paracetamol (Acetaminophen) etwa 30-60 Minuten vor jeder Dosis bzw. vor den ersten vier Infusionen^a von Avelumab vorbehandelt (z. B.: 25-50 mg Diphenhydramin und 650 mg Paracetamol i.v. oder als orales Äquivalent). Diese Vorgabe konnte aufgrund lokaler Behandlungsstandards und Richtlinien angepasst werden.</p> <p>Die Behandlung wurde bei klinischer Verschlechterung, inakzeptabler Toxizität oder bei Auftreten eines anderen im Studienprotokoll aufgeführten Abbruchgrunds abgebrochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapeutisches Versagen (Nach radiologischer Feststellung eines Progresses konnte der Patient mit Avelumab weiter behandelt werden, solange keine klinische Verschlechterung vorlag und der Prüfarzt der Ansicht war, dass der Patient von der Weiterbehandlung mit Avelumab profitiert.) - Auftreten eines klinisch relevanten Ausschlusskriteriums, das die Sicherheit des Patienten beeinflusst (falls die Beendigung aus Sicht des Prüfarztes und/oder Sponsors als nötig erachtet wurde) - Therapeutisches Versagen, das die Verabreichung eines weiteren Arzneimittels erforderte - Nebenwirkung vom CTCAE-Grad ≥ 3 oder wiederkehrende Nebenwirkung vom CTCAE-Grad 2^b - Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führt - Auftreten einer Schwangerschaft - Verabreichung einer nicht erlaubten Begleittherapie, bei der im Studienprotokoll ein Behandlungsabbruch vorgesehen ist - Mangelnde Compliance
<p>a: Amendement 9 des Studienprotokolls vom 20. Oktober 2016.</p> <p>b: Bei Unerwünschten Ereignissen, die nach Ansicht des Prüfarztes nicht im Zusammenhang mit Avelumab gesehen wurden, musste die Behandlung nicht abgebrochen werden.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; i.v.: Intravenös.</p>		

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab N=39 Datenschnitt 24. März 2017
Geschlecht	
Frauen	9 (23,1)
Männer	30 (76,9)
Alter (in Jahren)	
N (%)	39 (100)
Mittelwert ± STD	73,3 ± 9,93
Median	75,0
Minimum; Maximum	47; 88
Alterskategorien, n (%)	
<65 Jahre	8 (20,5)
≥65 Jahre	31 (79,5)
Gewicht (kg)	
N (%)	39 (100)
Mittelwert ± STD	82,09 ± 15,865
Median	79,80
Minimum; Maximum	53,1; 127,7
BMI (kg/m²)	
N (%)	39 (100)
Mittelwert ± STD	28,56 ± 4,730
Median	27,80
Minimum; Maximum	21,5; 40,4
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Weiß	33 (84,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (2,6)
Asiatisch	0
Andere	0
Nicht erhoben am Zentrum	4 (10,3)
Unbekannt	1 (2,6)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	20 (51,3)
Lateinamerika	0
Westeuropa	19 (48,7)
Osteuropa	0
Mittlerer Osten	0
Afrika	0
Australien/Asien	0
Fehlend	0

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab N=39 Datenschnitt 24. März 2017
Gepoolte geografische Region, n (%) Nordamerika Europa Rest der Welt	20 (51,3) 19 (48,7) 0
ECOG-PS, n (%) 0 1	31 (79,5) 8 (20,5)
Lage Primärtumor, n (%) Haut Lymphknoten Fehlend	39 (100,0) 0 0
Metastasierungsstatus zu Studienbeginn, n (%) M0 M1 MX	0 39 (100,0) 0
Zeit seit Erstdiagnose (in Monaten) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	39 (100) 19,7 ± 24,50 13,0 0,7; 120,9
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
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
Viszerale Metastasen zu Studienbeginn Ja Nein Fehlende Angabe	26 (66,7) 8 (20,5) 5 (12,8)
Behandlungsdauer (in Monaten^a) N (%) Mittelwert ± STD Median Minimum; Maximum	39 (100) 3,7 ± 2,98 2,8 0,5; 11,5

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab N=39 Datenschnitt 24. März 2017
Beobachtungsdauer (in Monaten)	
N (%)	39 (100)
Mittelwert ± STD	5,2 ± 3,02
Median	5,1
Minimum; Maximum	0,3; 11,3
a: Originalangabe in Wochen, Umrechnung: Monate=Wochen/4,35. Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; STD: Standardabweichung.	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Zulassungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom.

Die Studie besteht aus zwei Teilen: In Teil A wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Chemotherapielinie zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms erhalten hatten. In Teil B wurden Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom, die noch nicht mit einer systemischen Chemotherapie für das metastasierte Setting vorbehandelt wurden, eingeschlossen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet A ist somit nur Teil B der Studie relevant.

Die laufende Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) startete am 31. März 2016 mit dem Einschluss des ersten Patienten. Die Rekrutierungsphase der Studie ist gegenwärtig noch nicht beendet. Laut SAP war es geplant, drei Monate nach Therapiebeginn des 25. Patienten eine Interimanalyse durchzuführen. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde eine weitere Interimanalyse mit dem Datenschnitt vom 24. März 2017 durchgeführt und im Rahmen der Beantwortung der Tag-180 Fragen an die EMA übermittelt. Gemäß dem SAP wurden zusätzlich drei Teilmengen des FAS betrachtet: Patienten mit ≥ 6 Wochen, ≥ 3 Monaten und ≥ 6 Monaten Follow-Up. Die primäre Analyse ist 15 Monate nach Therapiebeginn des letzten Patienten geplant.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des letzten verfügbaren Datenschnitts vom 24. März 2017 präsentiert. Sie bilden die Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier. Die Charakterisierung der Studienpopulation findet sich in Tabelle 4-30.

Bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 wurden insgesamt 52 Patienten von geplanten 112 Patienten in die Studie aufgenommen und dem Screening unterzogen. Von diesen

erhielten 39 Patienten mindestens eine Behandlung mit Avelumab und waren somit Teil des FAS und Safety-Analysesets (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten). Die Teilmenge des FAS der Patienten mit einem Follow-Up ≥ 6 Wochen enthält 35 Patienten, mit einem Follow-Up ≥ 3 Monate 29 Patienten und mit einem Follow-Up ≥ 6 Monate 14 Patienten. Von den 39 Patienten des gesamten FAS hatten bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 15 Patienten (38,5%) die Behandlung abgebrochen und 24 Patienten (61,5%) waren noch unter Behandlung (siehe Abbildung 7). Die Analysepopulationen sind noch einmal in Tabelle 4-31 dargestellt:

Tabelle 4-31: Übersicht der Analysepopulationen

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

77% der eingeschlossenen Patienten waren Männer. Das mittlere Alter der Studienpopulation lag bei 73 Jahren (Median: 75,0 Jahre). Der Großteil der Patienten war weiß (85%) und alle Patienten wurden in Nordamerika (51%) und Westeuropa (49%) eingeschlossen. Entsprechend der Einschlusskriterien hatten alle Patienten einen ECOG-PS von 0 (80%) oder 1 (20%). Der Primärtumor war bei allen Patienten (100%) in der Haut lokalisiert. Entsprechend des Anwendungsgebiets A waren alle Patienten zu Studienbeginn in einem metastasierten Krankheitsstadium (M1 oder Stadium IV). Die mittlere Zeit seit Diagnose der ersten Metastase lag bei 5,8 Monaten (Median: 3,1 Monate). Etwa zwei Drittel (67%) der Patienten wiesen zu Studienbeginn viszerale Metastasen auf.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24. März 2017, d. h. 12 Monate nach Einschluss des ersten Patienten, lag die mittlere Beobachtungsdauer im FAS bei 5,2 Monaten (Median: 5,1 Monate) mit einer mittleren Behandlungsdauer mit Avelumab von 3,7 Monaten (Median: 2,8 Monate). Es lagen noch keine Informationen zum PD-L1 (Programmierter Zelltod-Ligand 1; Programmed Death Ligand 1)- und Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV; Merkel Cell Polyomavirus)-Status vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag

Die in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) untersuchte Patientenpopulation repräsentiert die zu erwartende Population von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting in Deutschland. Das

mediane Alter in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) lag bei 75 Jahren. Zwar liegen für Deutschland keine spezifischen Daten für diese Population vor, jedoch lag in dem in den Vereinigten Staaten (USA; United States of America) durchgeführten Teil der Beobachtungsstudie 100070-Obs001 (im weiteren Text Obs001 genannt) das mediane Alter von Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom mit 75,8 Jahren bei Beginn einer Chemotherapie als Erstlinienbehandlung ebenfalls in diesem Bereich [46]. Es ist anzunehmen, dass auch in Deutschland die Altersverteilung der Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung mit der in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) vergleichbar ist. Des Weiteren waren in der Beobachtungsstudie 79% der Patienten Männer und 21% Frauen [46]. In der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) lag der Anteil der Männer mit 77% in der gleichen Größenordnung; die Geschlechterverteilung in der Studie erscheint im Ganzen vergleichbar mit der deutschen Versorgungssituation.

In der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) waren 85% der Studienteilnehmer weiß. Damit ist davon auszugehen, dass die ethnische Zugehörigkeit in der Studie den deutschen Versorgungskontext abbilden kann.

Alle Patienten in der Studie JAVELIN Merkel 200 Studie (Teil B) hatten einen ECOG-PS von 0 oder 1. In der bereits erwähnten Beobachtungsstudie Obs001 betrug dieser Anteil 69%; bei 19% der dort untersuchten Erstlinienpatienten war der ECOG-PS nicht bekannt [46]. Für den deutschen Versorgungskontext liegen keine derartigen Daten vor; es gibt jedoch auch keinen begründeten Anlass anzunehmen, dass der Anteil nicht vergleichbar ist.

Insgesamt ist anzunehmen, dass die demografischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation die deutsche Versorgungsrealität innerhalb der Zielpopulation des vorliegenden Modul 4A abbilden. Alle Patienten erhielten während der Studie neben der Medikation mit Avelumab die bestmögliche supportive Unterstützung, die auch in der deutschen Versorgungsrealität zur Kontrolle und Palliation ihrer Erkrankung gegeben werden würde. Die Übertragbarkeit der Resultate der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) auf den deutschen Versorgungsalltag ist somit aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers gewährleistet.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
JAVELIN Merkel 200 (Teil B)				- ^a		
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage wird verzichtet.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Dossievorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Tumoransprechen	EQ-5D	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-M	Unerwünschte Ereignisse
JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma.						

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der ersten Gabe von Avelumab und dem Tod, unabhängig von der Todesursache.</p> <p>Falls der Patient zum Zeitpunkt des Studienendes am Leben oder Lost-to-Follow-Up war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt, an dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war, zensiert (das späteste Datum aus: Datum des letzten Kontaktes, Datum der letzten Visite, Datum der letzten Gabe von Avelumab oder Datum des letzten Scans).</p> <p>Gesamtüberleben in Monaten = (Todesdatum oder letztes verfügbares Datum – Datum der ersten Gabe von Avelumab +1) / 30,4375.</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde auf Basis des FAS analysiert, d. h. für alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten hatten. Überlebensdaten wurden mithilfe von Kaplan-Meier-Methoden analysiert.</p> <p>Kaplan-Meier-Überlebensraten zu drei und sechs Monaten nach Beginn der Studienbehandlung werden präsentiert. Die mediane Überlebenszeit der Kaplan-Meier-Analysen wird angegeben, sofern sie erreicht ist.</p>
Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage wird verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Dossievorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017
FAS	N=39
Patienten mit Ereignis (Tod), n (%)	6 (15,4)
Zensierte Patienten, n (%)	33 (84,6)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a	NE [9,1; NE]
Überlebensraten [95%-KI] ^a in % nach	
3 Monaten	91 [75;97]
6 Monaten	83 [64;93]
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.	

In der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) wurde die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht. Bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 verstarben im FAS (N=39) 6 Patienten (15,4%). Die 6-Monats-Überlebensrate liegt bei 83%. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in abgebildet.

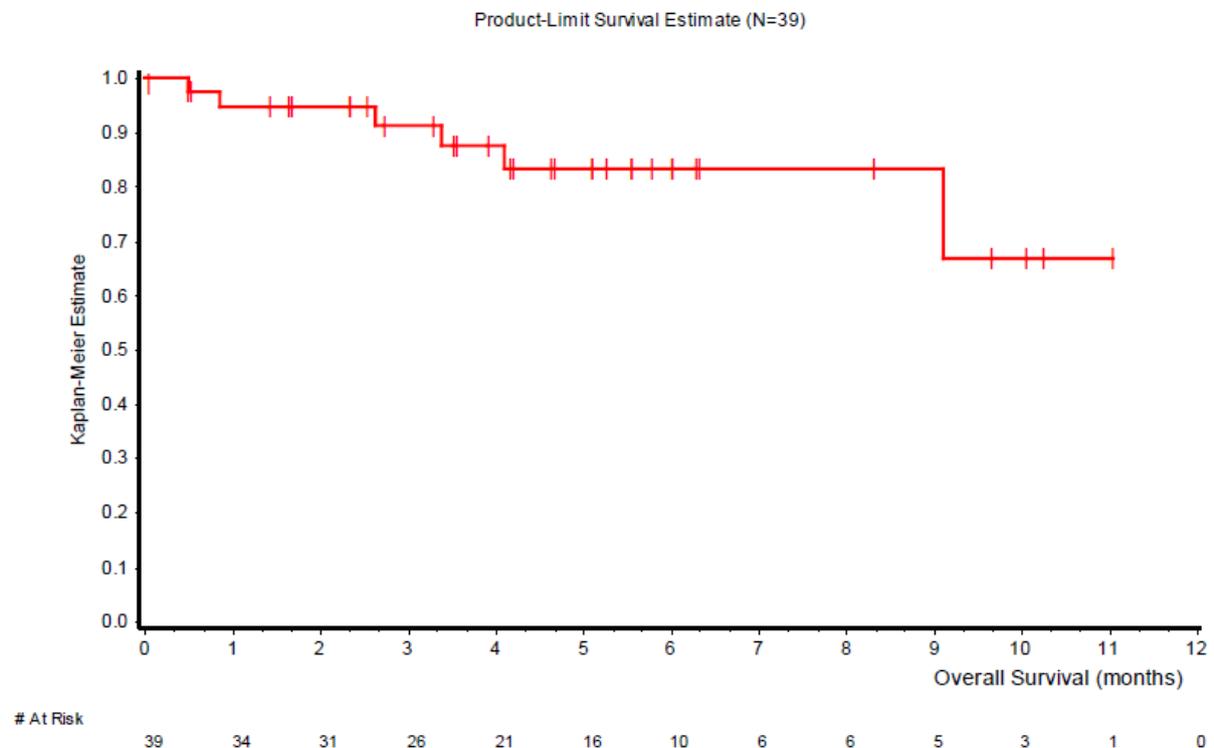


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B), FAS

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	<p>Die Tumorevaluierung erfolgte nach den RECIST-Kriterien Version 1.1 sowohl unabhängig von einem IERC beurteilt als auch vom Prüfarzt.</p> <p>Das Progressionsfreie Überleben war in der Studie definiert als der Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod (falls dieser innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung eintrat), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Für Patienten ohne Ereignis (Progression oder Tod innerhalb zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung) wurde das Progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluierung zensiert, sofern der Patient zu Studienbeginn und nach Beginn der Behandlung mindestens eine adäquate Tumorevaluierung hatte. Falls ein Patient keine adäquate Tumorevaluierung zu Studienbeginn oder nach Beginn der Behandlung aufwies und kein Ereignis (Tod) eintrat, wurde das Progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der ersten Studienbehandlung zensiert. Wurde eine neue Krebstherapie gestartet, bevor ein Ereignis (Progression oder Tod innerhalb zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung) eintrat, so wurde das Progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluierung vor Beginn der neuen Therapie zensiert.</p> <p>Von einer Progression wird gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1 bei einer mindestens 20%-igen Zunahme des Durchmessers der Summe 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. Vor allem bei Immuntherapien werden spezielle irRC verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) wurden diese irRC mit den RECIST-Kriterien Version 1.1 kombiniert und als modifizierte irRC definiert. Für diese wurden lediglich messbare bzw. definierte Zielläsionen berücksichtigt. Im Vergleich mit den RECIST-Kriterien stellen die modifizierten irRC ein verbessertes Instrument dar, da ein Progression des Tumors mit einem weiteren, sechs Wochen später durchgeführten Scan bestätigt werden musste. Außerdem wurde das Auftreten neuer Läsionen nicht unweigerlich als Progression interpretiert, sondern nur falls die Summe des Durchmessers der Zielläsionen um mehr als 20% anstieg. Für den aktuellen Datenschnitt wurden keine Analysen gemäß modifizierter irRC durchgeführt.</p> <p>Die Ergebnisse auf Basis des FAS gemäß IERC-Bewertung waren die primäre Analyse des Progressionsfreien Überlebens. Als Sensitivitätsanalysen wird die Prüfarzt-Bewertung des Progressionsfreien Überlebens betrachtet.</p>
Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; irRC; Immunvermittelte Ansprechriterien; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage wird verzichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Dossievorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017
IERC-Bewertung, FAS	N=39
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	15 (38,5)
Zensierte Patienten, n (%)	24 (61,5)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a	9,1 [1,9;NE]
Progressionsfreie Überlebensraten [95%-KI] ^a in % nach 3 Monaten	67 [48;80]
6 Monaten	52 [31;69]
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.	

Zum Datenschnitt am 24. März 2017 beträgt die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 9,1 (95%-KI: [1,9;NE]) Monate. Durch das IERC wurden im FAS (N=39) 15 Patienten (38,5%) mit einem Ereignis berichtet. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten liegt bei 52%. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in zu sehen.

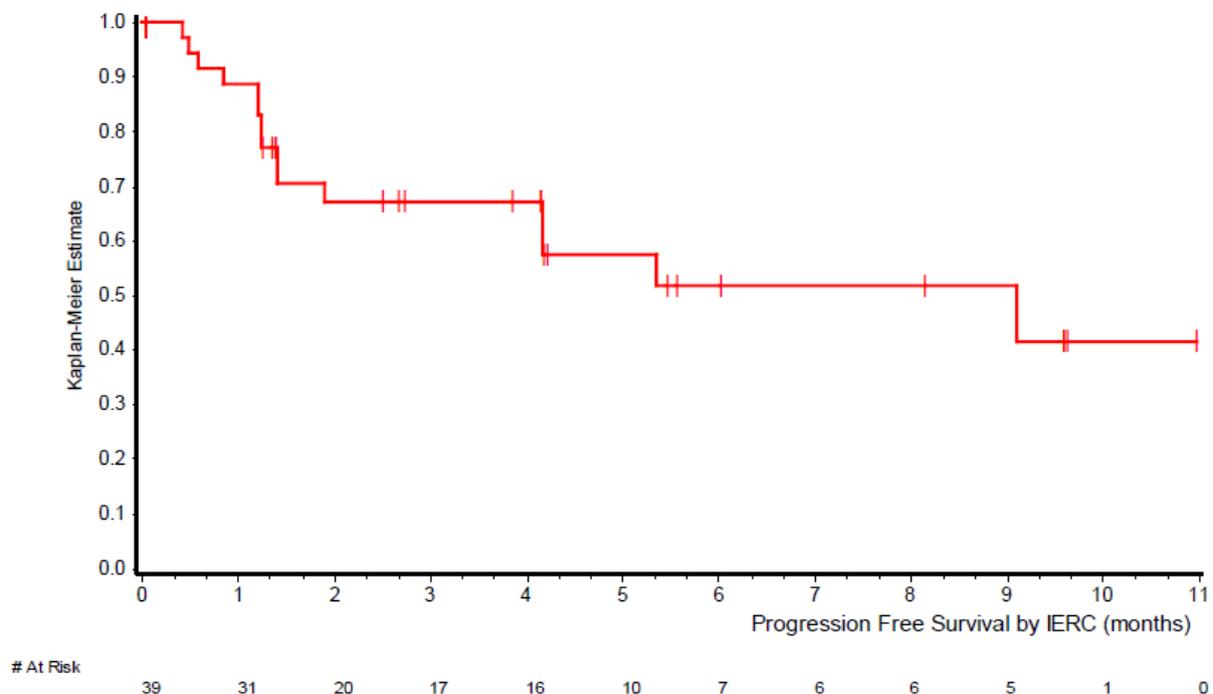


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B), FAS

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (Sensitivitätsanalysen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017
Prüfarzt-Bewertung, FAS	N=39
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	14 (35,9)
Zensierte Patienten, n (%)	25 (64,1)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^a	9,1 [1,9;NE]
Progressionsfreie Überlebensraten [95%-KI] ^a in % nach	
3 Monaten	64 [45;78]
6 Monaten	58 [37;74]
a: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.	

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse (Beurteilung durch den Prüfarzt) bestätigt die Ergebnisse der primären Analyse (siehe Tabelle 4-40).

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<p>JAVELIN Merkel 200 (Teil B)</p>	<p>Die Tumorbewertung erfolgte nach den RECIST-Kriterien Version 1.1 sowohl unabhängig von einem IERC beurteilt als auch vom Prüfarzt.</p> <p>Zur Dokumentation des Ansprechens wurde eine CT bzw. MRT des Tumors zu Studienbeginn (Baseline) und den nachfolgenden Untersuchungen durchgeführt. Zusätzlich wurde das Tumoransprechen im Fall von Hautläsionen mittels einer Farbfotografie unter Zuhilfenahme eines geeigneten Maßstabes erfasst. Die Scans wurden anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 sowohl vom Prüfarzt als auch von einem IERC ausgewertet.</p> <p>Das bestätigte Beste Gesamtansprechen wurde vom IERC bewertet. Es war definiert als das beste Ansprechen über alle Tumoruntersuchungen zwischen Start der Avelumab Behandlung und Feststellen der Krankheitsprogression hinweg, wobei Tumorbewertungen nach Beginn einer Folgebehandlung ausgeschlossen wurden. Ein teilweises oder komplettes Ansprechen musste in einer Folgeuntersuchung, bestenfalls sechs Wochen nach der ersten Messung des Ansprechens (entsprechend des regulären 6-wöchigen Untersuchungsrythmus), jedoch nicht früher als fünf Wochen nach der ersten Messung des Ansprechens, bestätigt werden. Gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1 wird ein komplettes Ansprechen als Rückgang aller Zielläsionen und Reduzierung aller pathologisch vergrößerten Lymphknoten auf eine Größe von <10 mm definiert [16]. Ein teilweises Ansprechen ist laut RECIST Version 1.1 eine mindestens 30%-ige Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, bezogen auf die Summe der Durchmesser der Läsionen vor Behandlungsbeginn [16]. Vor allem bei Immuntherapien werden spezielle irRC verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) wurden die irRC mit den RECIST-Kriterien Version 1.1 kombiniert und als modifizierte irRC definiert. Für diese wurden lediglich messbare bzw. definierte Zielläsionen berücksichtigt. Ein Ansprechen des Tumors musste mit einem weiteren, sechs Wochen später durchgeführten Scan bestätigt werden. Das Ansprechen wurde zusätzlich anhand modifizierter irRC vom IERC erhoben und für das Beste Gesamtansprechen auf Basis des FAS dargestellt. Für den aktuellen Datenschnitt wurden keine Analysen gemäß modifizierter irRC durchgeführt.</p> <p>Die Objektive Ansprechrare war in der Studie definiert als der Anteil an Patienten mit einem bestätigten Besten Gesamtansprechen, das entweder als teilweises oder komplettes Ansprechen bewertet worden war.</p> <p>Die Dauer des Ansprechens war für Patienten mit einem bestätigten Ansprechen definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation eines Ansprechens bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder bis zum Tod (falls dieser innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung eintrat), je nachdem welches Ereignis früher auftrat. Bei Patienten mit einem bestätigten Ansprechen, für die keine Progression oder Tod innerhalb von zwölf Wochen nach der letzten Tumorevaluierung dokumentiert war, wurde die Dauer des Ansprechens zum Zeitpunkt der letzten Tumorevaluierung zensiert.</p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen war für Patienten mit einem Objektiven Ansprechen definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur ersten Dokumentation eines Objektiven Ansprechens (teilweise oder komplett), welches in einer Folgeuntersuchung bestätigt wurde.</p> <p>Das Dauerhafte Ansprechen war definiert als komplettes oder teilweises Ansprechen in der IERC-Bewertung, das für mindestens 6 Monate Bestand hatte^a. Der Endpunkt Dauerhaftes Ansprechen kann für das vorliegende Dossier jedoch noch nicht ausgewertet werden, da die Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts in der Studie zu kurz war.</p> <p>Es werden primär die Ergebnisse für das Beste Gesamtansprechen und die Objektive Ansprechrare gemäß IERC-Bewertung auf Basis der Patienten des FAS, die ein Follow-Up von ≥ 3 Monaten hatten, dargestellt. Als Sensitivitätsanalysen werden die Prüfarzt-Bewertungen sowie die Analyse auf Basis der Patienten des FAS mit einem Follow-Up ≥ 6 Monate präsentiert.</p> <p>Die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen werden primär gemäß IERC-Bewertung betrachtet. Als Sensitivitätsanalysen werden jeweils die Analysen auf Basis der Patienten des FAS mit einem Follow-Up ≥ 6 Monate sowie die Prüfarzt-Bewertungen</p>

präsentiert.
<p>a: Der Endpunkt Dauerhaftes Ansprechen kann noch nicht ausgewertet werden, da die Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts in der Studie zu kurz war.</p> <p>Abkürzungen: CT: Computertomografie; FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; irRC: Immunvermittelte Ansprechkriterien; MRT: Magnetresonanztomografie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage wird verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Dossievorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Im FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monate (N=29) hatten bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 in der IERC-Bewertung 4 Patienten (13,8%) ein komplettes Ansprechen, 14 Patienten (48,3%) ein teilweises Ansprechen, 3 Patienten (10,3%) eine stabile Erkrankung und 7 Patienten (24,1%) eine Progression als bestätigtes Bestes Gesamtansprechen. 1 Patient (3,4%) war nicht auswertbar. Die Objektive Ansprechrare liegt damit bei 62,1% (95%-KI: [42,3%;79,3%]).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Tumoransprechen (Sensitivitätsanalysen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017
Prüfarzt-Bewertung – FAS mit Follow Up ≥ 3 Monate	N=29
Bestätigtes Bestes Gesamtansprechen, n (%)	
Komplettes Ansprechen	3 (10,3)
Teilweises Ansprechen	13 (44,8)
Stabile Erkrankung	5 (17,2)
Progression	7 (24,1)
Nicht auswertbar	1 (3,4)
Objektive Ansprechrte	
n (%)	16 (55,2)
[95%-KI] ^a	[35,7;73,6]
IERC-Bewertung – FAS mit Follow-Up ≥ 6 Monate	N=14
Bestätigtes Bestes Gesamtansprechen, n (%)	
Komplettes Ansprechen	4 (28,6)
Teilweises Ansprechen	6 (42,9)
Stabile Erkrankung	1 (7,1)
Progression	2 (14,3)
Nicht auswertbar	1 (7,1)
Objektive Ansprechrte	
n (%)	10 (71,4)
[95%-KI] ^a	[41,9;91,6]
a: Exaktes KI nach Clopper-Pearson	
Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall.	

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate beurteilt durch den Prüfarzt, FAS mit Follow-Up ≥ 6 Monate beurteilt durch das IERC, modifizierte irRC) bestätigen diese Ergebnisse (siehe Tabelle 4-44).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Von den 18 Patienten des FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monaten, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein bestätigtes Ansprechen zeigten, wurde die Dauer des Ansprechens betrachtet. Von diesen 18 Patienten hatte bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 3 Patienten (16,7%) ein Ereignis. Der Median wurde noch nicht erreicht. Das Ansprechen hielt bei 83% der Patienten auch noch nach einem halben Jahr an. Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 6 dargestellt.

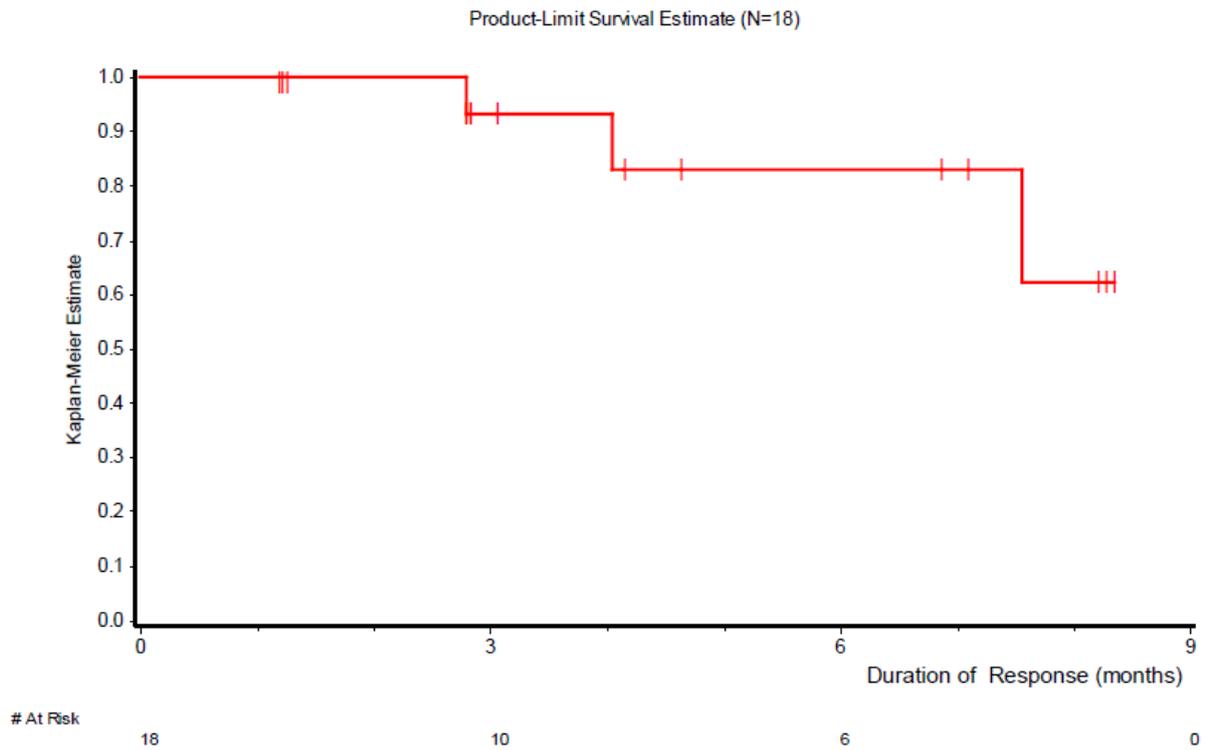


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B), FAS

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (Sensitivitätsanalysen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017
IERC-Bewertung – FAS mit Follow-Up ≥ 6 Monate	N=10^a
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	2 (20,0)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (80,0)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^b	NE [4,0;NE]
Dauer des Ansprechens [95%-KI] ^b in % von 3 Monaten	100 [nicht möglich]
6 Monaten	89 [43;98]
Prüfarzt-Bewertung – FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate	N=16^a
Patienten mit Ereignis (Progression oder Tod), n (%)	2 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	14 (87,5)
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI] ^b	NE [4,0;NE]
Dauer des Ansprechens [95%-KI] ^b in % von 3 Monaten	100 [nicht berechenbar]
6 Monaten	89 [43;98]
a: Patienten mit bestätigtem Ansprechen b: Kaplan-Meier-Schätzer Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht.	

Die durchgeführte Sensitivitätsanalysen (IERC-Bewertung FAS mit Follow-Up ≥ 6 Monate, Prüfarzt-Bewertung FAS mit Follow-Up ≥ 3 Monate) bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (in Wochen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab
	Datenschnitt 24. März 2017 N=18 ^a
IERC-Bewertung – FAS mit Follow-Up ≥3 Monate	
Mittelwert ± STD	7,0 ± 2,90
Median	6,1
Minimum; Maximum	5; 17
a: Patienten mit bestätigtem Ansprechen Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; STD: Standardabweichung.	

Auch für die Zeit bis zum Ansprechen wurden die 18 Patienten des FAS mit einem Follow-Up ≥3 Monaten betrachtet, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein Ansprechen zeigten. Die mediane Zeit lag zum Datenschnitt vom 24. März 2017 bei 6,1 Wochen. Zu beachten ist, dass die regulären Untersuchungen zum Tumoransprechen alle 6 Wochen stattfanden.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (in Wochen) (Sensitivitätsanalyse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse (Beurteilung durch den Prüfarzt) bestätigt diese Ergebnisse (siehe Tabelle 4-48).

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.4 Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ 5D – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	<p>Es wird der generische Fragebogen EQ-5D herangezogen, wobei nur die VAS betrachtet wird. Bei der EQ-5D VAS mussten die Patienten auf einer Skala von 0 bis 100 ihren Gesundheitszustand angeben. Ein höherer Wert entspricht dabei einem besseren Gesundheitszustand.</p> <p>Es werden deskriptive Auswertungen durchgeführt und die Änderung über die Zeit betrachtet. Dazu wird die PRO Analysepopulation verwendet, in die alle Patienten eingeschlossen sind, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten haben und einen Fragebogen zu Baseline und einem Post-Baseline Zeitpunkt ausgefüllt haben.</p> <p>Die Patienten sollten den Fragebogen zum Zeitpunkt des Screenings, an Woche 7 und danach alle sechs Wochen während der Behandlungsphase (jeweils vor den Untersuchungen) und an der Visite zum Studienende (28 Tage nach der letzten Behandlung) ausfüllen.</p>
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; VAS: Visuelle Analogskala.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Dossiorvorlage wird verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Dossiervorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Rücklaufquoten der VAS des EQ-5D aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017 FAS										
	Ausgangswert	Woche 7	Woche 13	Woche 19	Woche 25	Woche 31	Woche 37	Woche 43	Woche 49	Letzte Bewertung vor EoT	EoT ^a
Anzahl erwartet	39	31	20	18	11	5	5	3	1	15	15
Anzahl erhalten	33	22	18	16	8	3	4	1	1	7	5
%	84,62	70,97	90,00	88,89	72,73	60,00	80,00	33,33	100,00	46,67	33,33

a: Visite zum Studienende (28 Tage nach der letzten Behandlung).
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; FAS: Full-Analysis-Set.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017 PRO Analysepopulation										
	Änderung zum Ausgangswert										
	Ausgangswert	Woche 7	Woche 13	Woche 19	Woche 25	Woche 31	Woche 37	Woche 43	Woche 49	Letzte Bewertung vor EoT	EoT ^a
Anzahl Patienten	33	20	16	15	9	2	3	1	1	13	4
Anzahl verfügbarer	33	20	16	15	9	2	3	1	1	3	4

Angaben											
Mittelwert (STD)	69,09 (24,93)	-0,65 (25,83)	12,00 (25,53)	9,07 (35,43)	14,89 (28,68)	9,00 (8,49)	16,33 (26,08)	14,00 (-)	50,00 (-)	0,00 (3,00)	-5,00 (25,10)
Median	80,00	1,00	3,50	7,00	2,00	9,00	10,00	14,00	50,00	0,00	-7,50

a: Visite zum Studienende (28 Tage nach der letzten Behandlung).
Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; STD: Standardabweichung.

Die Rücklaufquoten des EQ-5D auf Basis des FAS lagen zu den meisten Zeitpunkten über 70%. Bei der letzten Bewertung vor Behandlungsende lag die Rücklaufquote bei 47% und zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) bei 33%.

Über die Dauer der Studie zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen in der VAS des EQ-5D. Zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich im Median eine Veränderung zum Ausgangswert um -7,5 Punkte und im Mittel eine Veränderung um -5,0 Punkte auf einer Skala von 0 bis 100.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	<p>Zur Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der indikationsspezifische Fragebogen FACT-M herangezogen.</p> <p>Der FACT-M besteht aus dem generischen Grundmodul des FACT-G und einem für das Melanom validierten, indikationsspezifischen Erweiterungsmodul. Bei Merkelzellkarzinom-Patienten konnten annehmbare psychometrische Eigenschaften des FACT-M gezeigt werden [36]. Die Einzelfragen werden für die Auswertung zu vier Skalen addiert, wobei bei allen Skalen ein höherer Wert einer besseren Gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht.</p> <p>Es werden deskriptive Auswertungen durchgeführt und die Änderung über die Zeit betrachtet. Dazu wird die PRO Analysepopulation verwendet, in die alle Patienten eingeschlossen sind, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten haben und einen Fragebogen zu Baseline und einem Post-Baseline Zeitpunkt ausgefüllt haben.</p> <p>Die Patienten sollten den Fragebogen zum Zeitpunkt des Screenings, an Woche 7 und danach alle sechs Wochen während der Behandlungsphase (jeweils vor den Untersuchungen) und an der Visite zum Studienende (28 Tage nach der letzten Behandlung) ausfüllen.</p>
Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; PRO: Patientenberichteter Endpunkt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage wird verzichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Dossievorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Rücklaufquoten der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FACT-M	Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)										
	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017 FAS										
	Ausgangs- wert	Woche 7	Woche 13	Woche 19	Woche 25	Woche 31	Woche 37	Woche 43	Woche 49	Letzte Be- wertung vor EoT	EoT ^a
Anzahl erwartet	39	31	20	18	11	5	5	3	1	15	15
Anzahl erhalten	32	22	18	16	8	3	4	1	1	7	5
%	82,05	70,97	90,00	88,89	72,73	60,00	80,00	33,33	100,00	46,67	33,33
a: Visite zum Studienende (28 Tage nach der letzten Behandlung). Abkürzungen: EoT: Behandlungsende, FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; FAS: Full-Analysis-Set.											

Tabelle 4-56: Ergebnisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)		Avelumab Datenschnitt 24, März 2017 PRO Analysepopulation									
FACT-M		Änderung zum Ausgangswert									
	Ausgangs- wert	Woche 7	Woche 13	Woche 19	Woche 25	Woche 31	Woche 37	Woche 43	Woche 49	Letzte Bewertung vor EoT	EoT ^a
Körperliches Wohlbefinden											
Anzahl Patienten	32	20	16	15	9	2	3	1	1	12	4
Anzahl verfügbarer Angaben	32	20	16	15	9	2	3	1	1	3	4
Mittelwert (STD)	24,13 (3,99)	-0,95 (3,25)	0,56 (2,99)	0,93 (2,91)	0,89 (2,09)	1,00 (1,41)	1,67 (3,06)	0,00 (-)	8,00 (-)	1,00 (2,00)	-2,50 (6,76)
Median	25,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	8,00	1,00	-4,00
Soziales und familiäres Wohlbefinden											
Anzahl Patienten	32	20	16	15	9	2	3	1	1	12	4
Anzahl verfügbarer Angaben	32	20	16	15	9	2	3	1	1	3	4
Mittelwert (STD)	22,53 (6,50)	2,79 (4,71)	0,65 (3,53)	1,33 (3,83)	0,39 (2,45)	0,50 (0,71)	0,33 (1,53)	-3,00 (-)	-0,33 (-)	4,44 (7,95)	2,33 (6,34)
Median	24,75	1,50	0,08	0,00	0,00	0,50	0,00	-3,00	-0,33	2,00	0,50
Emotionales Wohlbefinden											
Anzahl Patienten	32	20	16	15	9	2	3	1	1	12	4
Anzahl verfügbarer Angaben	32	20	16	15	9	2	3	1	1	3	4
Mittelwert (STD)	18,34 (4,40)	1,05 (3,72)	1,94 (2,14)	2,67 (1,80)	3,44 (1,74)	2,00 (4,24)	3,67 (2,31)	3,00 (-)	7,00 (-)	2,67 (5,13)	0,75 (4,86)
Median	18,50	0,50	2,00	3,00	4,00	2,00	5,00	3,00	7,00	4,00	0,00
Funktionales Wohlbefinden											
Anzahl Patienten	32	20	16	15	9	2	3	1	1	12	4
Anzahl verfügbarer Angaben	32	20	16	15	9	2	3	1	1	3	4
Mittelwert (STD)	18,75 (6,98)	1,15 (3,39)	0,81 (3,02)	1,73 (2,91)	1,89 (4,26)	3,00 (0,00)	1,00 (3,61)	2,00 (-)	3,00 (-)	-1,33 (3,51)	-1,75 (6,60)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)		Avelumab Datenschnitt 24, März 2017 PRO Analysepopulation									
FACT-M		Änderung zum Ausgangswert									
	Ausgangs- wert	Woche 7	Woche 13	Woche 19	Woche 25	Woche 31	Woche 37	Woche 43	Woche 49	Letzte Bewertung vor EoT	EoT ^a
Median	19,50	1,50	1,00	0,00	0,00	3,00	0,00	2,00	3,00	-1,00	-2,00
Melanom Subskala											
Anzahl Patienten	32	20	16	15	9	2	3	1	1	12	4
Anzahl verfügbarer Angaben	32	20	16	15	9	2	2	1	1	3	4
Mittelwert (STD)	55,44 (6,92)	0,60 (5,46)	2,13 (3,38)	2,33 (3,68)	1,10 (5,44)	-0,50 (2,12)	1,00 (1,41)	1,00 (-)	4,00 (-)	0,49 (5,77)	-0,75 (3,77)
Median	57,00	0,50	3,00	3,00	0,00	-0,50	1,00	1,00	4,00	-1,53	-1,00
Melanom Operationsskala											
Anzahl Patienten	32	20	16	15	9	2	3	1	1	12	4
Anzahl verfügbarer Angaben	31	19	15	14	7	2	3	1	1	2	3
Mittelwert (STD)	27,10 (5,34)	-0,79 (4,02)	1,20 (2,24)	0,79 (2,08)	0,57 (1,51)	0,50 (2,12)	0,67 (2,52)	-2,00 (-)	0,00 (-)	-2,50 (2,12)	-0,67 (1,15)
Median	28,00	0,00	2,00	1,00	0,00	0,50	1,00	-2,00	0,00	-2,50	0,00
FACT-M Trial Outcome Index											
Anzahl Patienten	32	20	16	15	9	2	3	1	1	12	4
Anzahl verfügbarer Angaben	32	20	16	15	9	2	3	1	1	3	4
Mittelwert (STD)	98,31 (17,14)	0,80 (9,16)	3,50 (7,62)	5,00 (8,25)	3,88 (10,92)	3,50 (3,54)	-13,00 (26,89)	3,00 (-)	15,00 (-)	0,16 (11,10)	-5,00 (15,64)
Median	102,00	0,00	2,50	2,00	0,00	3,50	1,00	3,00	15,00	-1,53	-9,50
FACT-G total											
Anzahl Patienten	32	20	16	15	9	2	3	1	1	12	4
Anzahl verfügbarer Angaben	32	20	16	15	9	2	3	1	1	3	4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)		Avelumab Datenschnitt 24, März 2017 PRO Analysepopulation									
FACT-M		Änderung zum Ausgangswert									
	Ausgangs- wert	Woche 7	Woche 13	Woche 19	Woche 25	Woche 31	Woche 37	Woche 43	Woche 49	Letzte Bewertung vor EoT	EoT ^a
Mittelwert (STD)	83,75 (18,14)	4,04 (7,08)	3,96 (6,89)	6,67 (7,64)	6,61 (8,47)	6,50 (3,54)	6,67 (6,81)	2,00 (-)	17,67 (-)	6,78 (6,36)	-1,17 (17,69)
Median	89,50	3,17	4,00	3,00	5,00	6,50	9,00	2,00	17,67	4,33	-2,83
FACT-M total											
Anzahl Patienten	32	20	16	15	9	2	3	1	1	12	4
Anzahl verfügbarer Angaben	32	20	16	15	9	2	2	1	1	3	4
Mittelwert (STD)	139,19 (24,34)	4,64 (11,35)	6,08 (9,67)	9,00 (10,71)	7,71 (13,21)	6,00 (1,41)	5,00 (5,66)	3,00 (-)	21,67 (-)	7,27 (11,89)	-1,92 (19,86)
Median	148,00	0,17	5,50	4,00	0,47	6,00	5,00	3,00	21,67	0,47	-6,33
FACT-M Körperliche Funktion											
Anzahl Patienten	32	20	16	15	9	2	3	1	1	12	4
Anzahl verfügbarer Angaben	32	20	16	15	9	2	3	1	1	3	4
Mittelwert (STD)	17,22 (6,07)	0,40 (2,30)	0,50 (2,16)	0,80 (3,03)	1,67 (3,77)	2,00 (1,41)	0,67 (2,31)	3,00 (-)	6,00 (-)	-2,00 (2,00)	-2,00 (5,29)
Median	19,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	2,00	3,00	6,00	-2,00	-3,00
FACT-M Psychologischer Impact											
Anzahl Patienten	32	20	16	15	9	2	3	1	1	12	4
Anzahl verfügbarer Angaben	32	20	16	15	9	2	3	1	1	3	4
Mittelwert (STD)	18,59 (4,64)	1,10 (4,51)	2,19 (2,48)	2,73 (1,79)	3,22 (2,05)	2,50 (4,95)	3,67 (2,52)	5,00 (-)	7,00 (-)	3,00 (6,56)	1,00 (5,35)
Median	19,50	1,00	1,50	3,00	4,00	2,50	4,00	5,00	7,00	4,00	0,50
FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore											
Anzahl Patienten	32	20	16	15	9	2	3	1	1	12	4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24, März 2017 PRO Analysepopulation										
FACT-M	Änderung zum Ausgangswert										
	Ausgangs- wert	Woche 7	Woche 13	Woche 19	Woche 25	Woche 31	Woche 37	Woche 43	Woche 49	Letzte Bewertung vor EoT	EoT ^a
Anzahl verfügbarer Angaben	32	20	16	15	9	2	2	1	1	3	4
Mittelwert (STD)	35,81 (9,98)	1,50 (6,02)	2,69 (4,11)	3,53 (3,98)	4,89 (4,34)	4,50 (6,36)	3,50 (6,36)	8,00 (-)	13,00 (-)	1,00 (8,54)	-1,00 (10,23)
Median	38,00	0,00	1,00	2,00	3,00	4,50	3,50	8,00	13,00	2,00	-3,50
a: Visite zum Studienende (28 Tage nach der letzten Behandlung). Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; STD: Standardabweichung.											

Der FACT-M ist ein indikationsspezifischer Fragebogen, der zur Erfassung spezifischer Aspekte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim malignen Melanom validiert wurde. Jedoch zeigen Daten, dass der FACT-M auch für die Erhebung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim Merkelzellkarzinom ein angemessenes Instrument ist (siehe Abschnitt 4.2.5.2) [36, 37].

Die Rücklaufquoten des FACT-M auf Basis des FAS lagen zu den meisten Zeitpunkten über 70%. Bei der letzten Bewertung vor Behandlungsende lag die Rücklaufquote bei 47% und zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) bei 33%.

In den Subskalen zu Körperliches Wohlbefinden, Soziales und Familiäres Wohlbefinden, Emotionales Wohlbefinden und Funktionales Wohlbefinden des FACT-M zeigte sich über den Verlauf der Studie hinweg keine wesentliche Änderung. Nur zum Ende der Behandlung (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich eine leichte Verschlechterung für das Körperliche Wohlbefinden im Median von -4,00 Punkten.

Auch für die Melanom Subskala und die Melanom Operationsskala war im Studienverlauf und zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) keine nennenswerte Veränderung zu beobachten.

Für den FACT-M Trial Outcome Index, FACT-G total und FACT-M total zeigten sich im Studienverlauf jeweils leichte Verbesserungen im Median. Zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich jedoch für diese Skalen eine leichte Verschlechterung mit einem Median von -6,33 Punkten für den FACT-M total.

Für die Subskalen Körperliche Funktion, Psychologischer Impact und Merkelzellkarzinom Summenscore lag keine wesentliche Änderung im Studienverlauf vor. Zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich eine leichte Verschlechterung, mit einer medianen Veränderung im Merkelzellkarzinom Summenscore von -3,50 Punkten.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	<p>Es werden alle Unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlungsphase (definiert als Beginn der Studienbehandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis oder bis 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 Unerwünschten Ereignis angegeben. Die Dokumentation erfolgte nach MedDRA System Organ Class und Preferred Terms und der Schweregrad wurde gemäß CTCAE Version 4.0 bewertet.</p> <p>Folgende Ereignisse werden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis • Unerwünschtes Ereignis vom CTCAE Grad ≥ 3 • Unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt • Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Immunvermitteltes Unerwünschtes Ereignis ○ Infusionsbedingte Reaktion
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
<p>a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. Auf eine Bewertung endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben der Dossiorvorlage wird verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: ITT: Intention to Treat.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Dossiorvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Avelumab Datenschnitt 24. März 2017
Safety-Analyseset	N=39 n (%)
Schwerwiegende UE	12 (30,8)
UE vom CTCAE-Grad ≥ 3	17 (43,6)
UE, das zum Therapieabbruch führte	8 (20,5)
UE von besonderem Interesse:	
Immunvermitteltes UE ^a	6 (15,4)
Immunvermittelter Rash	5 (12,8)
Immunvermittelte Pneumonitis	0
Immunvermittelte Hepatitis	0
Immunvermittelte Kolitis	0
Immunvermittelte Endokrinopathien (Schilddrüsenstörungen)	1 (2,6)
Andere immunvermittelte Ereignisse (Autoimmunerkrankungen)	0
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	0
Infusionsbedingte Reaktion ^b	10 (25,6)
Schwere Infusionsreaktionen (CTCAE-Grad ≥ 3)	1 (2,6)
<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 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; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>	

Zum Datenschnitt am 24. März 2017 hatten 12 Patienten (30,8%) des Safety-Analysesets (N=39) mindestens ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis. 17 Patienten (43,6%) hatten mindestens ein Unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 und 8 Patienten (20,5%) ein Unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte. Bei der Betrachtung

der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden 6 Patienten (15,4%) mit mindestens einem immunvermittelten Unerwünschten Ereignis und 10 Patienten (25,6%) mit mindestens einer infusionsbedingten Reaktion dokumentiert.

Die häufigsten Unerwünschten Ereignisse (Auftreten >20%) waren Fatigue (23,1%) und Verstopfung (23,1%).

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Da bei einer nicht kontrollierten Studie eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor oder unterschiedlicher Basisrisiken nicht möglich ist, werden im vorliegenden Modul 4A keine Interaktionstests hinsichtlich potenzieller Effektmodifikationen durchgeführt. Konsistente Ergebnisse hinsichtlich prognostischer Faktoren über Subgruppen hinweg sind allerdings positiv zu werten.

Die vorgelegte Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) war nicht für Subgruppenanalysen gepowert, weshalb alle Subgruppenanalysen als explorativ anzusehen sind.

Insgesamt werden die Subgruppenanalysen für den aktuellsten Datenschnitt vom 24. März 2017 jedoch regelhaft nur dann präsentiert, falls jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [10].

Zum vorliegenden Datenschnitt sind diese Kriterien für keine der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Subgruppen für keinen Endpunkt aus Abschnitt 4.3.2.3.3.1 bis 4.3.2.3.3.6 erfüllt, so dass für dieses Anwendungsgebiet keine Subgruppenanalysen präsentiert werden.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die einarmige Zulassungsstudie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) herangezogen. Diese Studie startete am 31. März 2016 mit dem Einschluss des ersten Patienten; die Rekrutierungsphase der Studie ist gegenwärtig noch nicht beendet. Es werden die Ergebnisse des letzten verfügbaren Datenschnitts vom 24. März 2017 präsentiert, die im Rahmen der Beantwortung der Tag-180 Fragen an die EMA übermittelt wurden. Bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 wurden insgesamt 52 Patienten in die Studie aufgenommen und dem Screening unterzogen. Von diesen erhielten 39 Patienten mindestens eine Behandlung mit Avelumab und waren somit Teil des FAS und Safety-Analysesets (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten). Gemäß dem SAP wurden zusätzlich drei Teilmengen des FAS betrachtet: Patienten mit einem Follow-Up von mindestens 6 Wochen (N=35), Patienten mit einem Follow-Up von mindestens 3 Monaten (N=29) und Patienten mit einem Follow-Up von mindestens 6 Monaten (N=14) (siehe Abbildung 7 und Tabelle 4-31). Von den 39 Patienten des gesamten FAS hatten bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 15 Patienten (38,5%) die Behandlung abgebrochen und 24 Patienten (61,5%) waren noch unter Behandlung. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts, d. h. 12 Monate nach Einschluss des ersten Patienten, lag die mittlere Beobachtungsdauer im FAS bei 5,2 Monaten (Median: 5,1 Monate) mit einer mittleren Behandlungsdauer mit Avelumab von 3,7 Monaten (Median: 2,8 Monate).

Es zeigten sich die folgenden Ergebnisse:

Gesamtüberleben

In der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) wurde die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht. Bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 verstarben im FAS (N=39) 6 Patienten (15,4%). Die 6-Monats-Überlebensrate liegt bei 83%.

Progressionsfreies Überleben

Zum Datenschnitt am 24. März 2017 beträgt die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 9,1 (95%-KI: [1,9;NE]) Monate. Durch das IERC wurden im FAS (N=39) 15 Patienten (38,5%) mit einem Ereignis berichtet. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten liegt bei 52%. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt diese Ergebnisse.

Tumoransprechen

Im FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monate (N=29) hatten bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 in der IERC-Bewertung 4 Patienten (13,8%) ein komplettes Ansprechen, 14 Patienten (48,3%) ein teilweises Ansprechen, 3 Patienten (10,3%) eine stabile Erkrankung und 7 Patienten (24,1%) eine Progression als bestätigtes Bestes Gesamtansprechen. 1 Patient (3,4%) war nicht auswertbar. Die Objektive Ansprechrates liegt damit bei 62,1% (95%-KI: [42,3%;79,3%]). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen diese Ergebnisse.

Von den 18 Patienten des FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monaten, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein bestätigtes Ansprechen zeigten, wurde die Dauer des Ansprechens betrachtet. Von diesen 18 Patienten hatten bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 3 Patienten (16,7%) ein Ereignis. Der Median wurde noch nicht erreicht. Das Ansprechen hielt bei 83% der Patienten auch noch nach einem halben Jahr an. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen diese Ergebnisse.

Auch für die Zeit bis zum Ansprechen wurden die 18 Patienten des FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monaten betrachtet, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein Ansprechen zeigten. Die mediane Zeit lag zum Datenschnitt vom 24. März 2017 bei 6,1 Wochen. Zu beachten ist, dass die regulären Untersuchungen zum Tumoransprechen alle 6 Wochen stattfanden. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt dieses Ergebnis.

Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D

Es zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen in der VAS des EQ-5D über die Dauer der Studie. Zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich im Median eine Veränderung zum Ausgangswert um -7,5 Punkte und im Mittel eine Veränderung um -5,0 Punkte auf einer Skala von 0 bis 100.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des FACT-M erhoben. In den Subskalen zu Körperliches Wohlbefinden, Soziales und Familiäres Wohlbefinden, Emotionales Wohlbefinden und Funktionales Wohlbefinden des FACT-M zeigte sich über den Verlauf der Studie hinweg keine wesentliche Änderung. Nur zum Ende der Behandlung (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich eine leichte Verschlechterung für das Körperliche Wohlbefinden im Median von -4,00 Punkten.

Auch für die Melanom Subskala und die Melanom Operationsskala war im Studienverlauf und zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) keine nennenswerte Veränderung zu beobachten.

Für den FACT-M Trial Outcome Index, FACT-G total und FACT-M total zeigten sich im Studienverlauf jeweils leichte Verbesserungen im Median. Zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich jedoch für diese Skalen eine leichte Verschlechterung mit einem Median von -6,33 Punkten für den FACT-M total.

Für die Subskalen Körperliche Funktion, Psychologischer Impact und Merkelzellkarzinom Summenscore lag keine wesentliche Änderung im Studienverlauf vor. Zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich eine leichte Verschlechterung, mit einer medianen Veränderung im Merkelzellkarzinom Summenscore von -3,50 Punkten.

Unerwünschte Ereignisse

Zum Datenschnitt am 24. März 2017 hatten 12 Patienten (30,8%) des Safety-Analysesets (N=39) mindestens ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis. 17 Patienten (43,6%) hatten mindestens ein Unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 und 8 Patienten (20,5%) ein Unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte. Bei der Betrachtung der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden 6 Patienten (15,4%) mit mindestens einem immunvermittelten Unerwünschten Ereignis und 10 Patienten (25,6%) mit mindestens einer infusionsbedingten Reaktion dokumentiert.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ist für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen nicht gefordert (5. Kapitel § 12 Absatz 1 VerfO [3] in Verbindung mit 5. Kapitel § 5 Absatz 4 VerfO und § 5 Absatz 6 VerfO) [7].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Merkelzellkarzinom ist ein seltener, bösartiger Hauttumor, dessen Inzidenz- und Mortalitätsraten weiterhin zunehmen. Die Prognosen für das krankheitsbedingte Überleben der Zielpopulation im Anwendungsgebiet des vorliegenden Modul 4A, d. h. Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung, sind schlecht; retrospektive Daten zeigen, dass die alters- und geschlechtsadjustierte Ein-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom insgesamt bei 41% und die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei lediglich 18% liegt (siehe Modul 3A) [47]. Im Versorgungsalltag werden diese Patienten, unter anderem aufgrund des bestehenden Mangels an zugelassenen Behandlungsoptionen [26, 48], häufig mit Chemotherapeutika behandelt, die in der Behandlung des SCLC eingesetzt werden [25]. Eine Chemotherapie erzielt zwar in der Erstlinienbehandlung des Merkelzellkarzinoms hohe Objektive Ansprechraten (53-61%), jedoch ist das Ansprechen in der überwiegenden Zahl der Fälle mit wenigen Wochen bis Monaten (Median: 2-7 Monate) nur von kurzer Dauer [46, 49-51]. Ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben der behandelten Patienten konnte zudem bislang nicht nachgewiesen werden [52-54]. Hinzu kommt, dass die üblicherweise eingesetzten Chemotherapien mit beträchtlichen Nebenwirkungen einhergehen [25, 48].

Wie in Modul 3A des vorliegenden Dossiers herausgearbeitet, besteht in der hier relevanten Zielpopulation ein dringender therapeutischer Bedarf an effektiven und verträglichen Behandlungsoptionen für das metastasierte Merkelzellkarzinom, die möglichst hohe und beständige Ansprechraten bei den Behandelten erzielen. Diese Wirksamkeit sollte bei einem gleichzeitig möglichst verträglichen, gut behandelbaren Nebenwirkungsspektrum erreicht werden, womit auch ein wichtiger Beitrag zur Erhaltung der Lebensqualität der Patienten gesetzt werden kann.

Die Zulassungsstudie für Avelumab beim Merkelzellkarzinom, JAVELIN Merkel 200 (Teil B), deren Ergebnisse für die Darstellung des Nutzens und die Ableitung des Zusatznutzens von Avelumab relevant sind, wurde einarmig durchgeführt. Diese Vorgehensweise wurde von der EMA aufgrund der Zwischenergebnisse der Studie befürwortet („The conduct of a confirmatory, first-line, randomised, chemotherapy comparative study as previously discussed, is not an option“) [55].

Vor diesem Hintergrund sind die Resultate, die mit Avelumab in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Stadium erzielt wurden, zu interpretieren. Dies erfolgt im folgenden Abschnitt durch Zusammenfassung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten und, soweit möglich, durch Gegenüberstellung mit der aktuellen Behandlungsrealität. Wissenschaftliche Berichte, speziell, was die im vorliegenden Modul 4A relevanten Wirksamkeitsendpunkte angeht, sind jedoch äußerst spärlich und beruhen in der Regel nur auf sehr geringen Fallzahlen (meist Fallberichte). RCT liegen überhaupt keine vor. Aus diesem Grund wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer die observationelle Studie 100070-Obs001 (im weiteren Text Obs001 genannt) initiiert, um aus verfügbaren Patientenregistern verlässliche Daten zur Wirksamkeit der in der gegenwärtigen Behandlungsrealität üblichen Behandlungsoptionen in einer mit der Studie JAVELIN Merkel 200 vergleichbaren Patientenpopulation zu erhalten. Die observationelle Studie Obs001 wurde aufgrund der Verfügbarkeit von klinischen Daten nach Regionen getrennt durchgeführt; ein Teil erfolgte multizentrisch in den USA und ein Teil multizentrisch in deutschsprachigen Ländern (Deutschland, Österreich, Schweiz). Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden so konzipiert, dass die darin aufgenommenen Patienten als Referenzpopulation zu den in der Studie JAVELIN Merkel 200 eingeschlossenen Patienten geeignet sind (siehe Tabelle 4-60) [46]. Die Ergebnisse der Patienten in Erstlinienbehandlung im US-amerikanischen Teil der Studie Obs001 werden im Folgenden als Näherung an die auch in der aktuellen Behandlungsrealität zu erwartenden Resultate bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting herangezogen und den Ergebnissen der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) gegenübergestellt (siehe Tabelle 4-61).

Tabelle 4-60: Design und Patientencharakteristika der observationellen Studie 100070-Obs001 (Erstlinie im US-amerikanischen Teil)

	Studie 100070-Obs001^a
Studientyp	Retrospektiv observationell
Standort	USA; multizentrisch
Population	Metastasiertes Merkelzellkarzinom, Fernmetastasen (M1 oder Stadium IV)
Behandlung	Chemotherapie
Behandlungsdauer	Entsprechend der Praxis in der Behandlungsrealität
Primärer Endpunkt	BOR beurteilt gemäß RECIST; unabhängig durch trainierte Bewerter evaluiert, basierend auf elektronischen Aufzeichnungen gefolgt durch einen Review der Patientenakte
Zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte	Dauer des Ansprechens, Dauerhafte Ansprechrate ^b , PFS, OS, TTD
Statistische Auswertung	Deskriptive Analysen
Patientencharakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Frauen	8 (15,7)
Männer	43 (84,3)
Alter (in Jahren)	
Mittelwert ± STD	75,8 ± 10,7
Median	78,1
<p>a: Die Studie 100070-Obs001 wurde als retrospektive Auswertung von Registerdaten (Patientenakten), basierend auf einem Datenbankreview (US Oncology Network), durchgeführt. Der US-amerikanische Teil der Studie umfasste Patienten ohne und mit Vorbehandlung mit einer Chemotherapie im metastasierten Setting. In der Tabelle werden aus diesem Teil ausschließlich die Charakteristika der Patienten der Kohorte mit Erstlinienbehandlung dargestellt, die als immunkompetent eingestuft worden waren. Die im Text getroffenen Angaben beziehen sich ebenfalls ausschließlich auf diese Patientengruppe innerhalb der Studie 100070-Obs001.</p> <p>b: Die Dauerhafte Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem Objektiven Ansprechen (teilweises oder komplettes Ansprechen gemäß RECIST Version 1.1), das mindestens 6 Monate andauert; Abkürzungen: BOR: Bestes Gesamtansprechen; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; STD: Standardabweichung; TTD: Zeit bis zum Behandlungsende; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.</p>	

Tabelle 4-61: Gegenüberstellung der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) und der observationellen Studie Obs001

Endpunkt	JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	100070-Obs001	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Gesamtüberleben	<i>N</i> =39	<i>N</i> =51	Nicht quantifizierbar
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	NE [9,1;NE]	10,5 [7,2;10,2]	
Überlebensraten [95%-KI] in % nach			
• 6 Monaten	83 [64;93]	67 [52;78]	
• 12 Monaten	-	45 [31;59]	
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben	<i>N</i> =39	<i>N</i> =51	Nicht quantifizierbar
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	9,1 [1,9;NE]	4,6 [2,8;7,7]	
Progressionsfreie Überlebensrate [95%-KI] in % nach			
• 6 Monaten	52 [31;69]	47 [33;60]	
• 12 Monaten	-	25 [14;37]	
Tumoransprechen			Nicht quantifizierbar
<i>Bestes Gesamtansprechen</i>	<i>N</i> =29	<i>N</i> =51	
Komplettes Ansprechen, n (%)	4 (13,8)	7 (13,7)	
Teilweises Ansprechen, n (%)	14 (48,3)	8 (15,7)	
Stabile Erkrankung, n (%)	3 (10,3)	1 (2,0)	
Progression, n (%)	7 (24,1)	21 (41,2)	
Nicht auswertbar, n (%)	1 (3,4)	14 (27,5)	
<i>Objektive Ansprechrates</i> [95%-KI] in %	62,1 [42,3;79,3]	29,4 [17,5;43,8]	
<i>Dauer des Ansprechens</i>	<i>N</i> =18	<i>N</i> =15	
Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	NE [4,0;NE]	6,7 [1,2;10,5]	
Dauer des Ansprechens [95%-KI] in % von			
• 3 Monaten	93 [61;99]	-	
• 6 Monaten	83[46;96]	-	
Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D, N (verfügbare Angaben); Median	Ausgangswert	Veränderung zum Ausgangswert	Nicht erhoben
		Letzte Bewertung vor EoT	
		EoT	
	<i>N</i> =33 (33) 80,00	<i>N</i> =13 (3) 0,00	<i>N</i> =4 (4) 7,50
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene	Ausgangswert	Veränderung zum Ausgangswert	Nicht

Endpunkt	JAVELIN Merkel 200 (Teil B)			100070- Obs001	Ausmaß des Zusatznutzens
Lebensqualität (FACT-M)		Letzte Bewertung vor EoT	EoT		quantifizierbar
<i>Körperliches Wohlbefinden</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 25,00	N=12 (3) 1,00	N=4 (4) -4,00	Nicht erhoben	
<i>Soziales und familiäres Wohlbefinden</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 24,75	N=12 (3) 2,00	N=4 (4) 0,50	Nicht erhoben	
<i>Emotionales Wohlbefinden</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 18,50	N=12 (3) 4,00	N=4 (4) 0,00	Nicht erhoben	
<i>Funktionales Wohlbefinden</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 19,50	N=12 (3) -1,00	N=4 (4) -2,00	Nicht erhoben	
<i>Melanom Subskala</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 57,00	N=12 (3) -1,53	N=4 (4) -1,00	Nicht erhoben	
<i>Melanom Operationsskala</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (31) 28,00	N=12 (2) -2,50	N=4 (3) 0,00	Nicht erhoben	
<i>FACT-M Trial Outcome Index</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 102,00	N=12 (3) -1,53	N=4 (4) -9,50	Nicht erhoben	
FACT-G total , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 89,50	N=12 (3) 4,33	N=4 (4) -2,83	Nicht erhoben	
FACT-M total , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 148,00	N=12 (3) 0,47	N=4 (4) -6,33	Nicht erhoben	
<i>FACT-M Körperliche Funktion</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 19,00	N=12 (3) -2,00	N=4 (4) -3,00	Nicht erhoben	
<i>FACT-M Psychologischer Impact</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 19,50	N=12 (3) 4,00	N=4 (4) 0,50	Nicht erhoben	
<i>FACT-M Merkelzellkarzinom Summenscore</i> , N (verfügbare Angaben); Median	N=32 (32) 38,00	N=12 (3) 2,00	N=4 (4) -3,50	Nicht erhoben	
Unerwünschte Ereignisse					
	N=39				Nicht quantifizierbar
Schwerwiegendes UE , n (%)	12 (30,8)			Nicht erhoben	
UE vom CTCAE Grad ≥3 , n (%)	17 (43,6)			Nicht	

Endpunkt	JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	100070-Obs001	Ausmaß des Zusatznutzens
		erhoben	
UE, das zum Therapieabbruch führt, n (%)	8 (20,5)	Nicht erhoben	
UE von besonderem Interesse, n (%)		Nicht erhoben	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Immunvermitteltes UE</i> • <i>Infusionsbedingte Reaktion</i> 	6 (15,4) 10 (25,6)		

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EoT: Behandlungsende; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.

Gesamtüberleben

In der observationellen Studie Obs001 lag die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einer chemotherapeutischen Erstlinienbehandlung (N=51) bei 10,5 (95%-KI [7,2;10,2]) Monaten. Die Überlebensrate lag nach 6 Monaten lag bei 66,7%.

In der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) wurde die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht. Bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 verstarben im FAS (N=39) 6 Patienten (15,4%). Die 6-Monats-Überlebensrate liegt bei 83%.

Stellt man die Resultate der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) denen der Studie Obs001 gegenüber, so deutet sich ein Vorteil für die Behandlung mit Avelumab an. Aufgrund der noch frühen Daten der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) ist der Zusatznutzen jedoch noch **nicht quantifizierbar**.

Progressionsfreies Überleben

In der observationellen Studie Obs001 lag das mediane Progressionsfreie Überleben bei den Patienten mit einer chemotherapeutischen Erstlinienbehandlung (N=51) bei 4,6 (95%-KI: [2,8;7,7]) Monaten. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten betrug 47,1%.

In der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) beträgt die mediane progressionsfreie Überlebenszeit zum Datenschnitt am 24. März 2017 9,1 (95%-KI: [1,9;NE]) Monate. Durch das IERC wurden im FAS der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) (N=39) 15 Patienten (38,5%) mit einem Ereignis berichtet. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten liegt bei 52%. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt diese Ergebnisse.

In der Gegenüberstellung deutet sich bezüglich des Endpunkts Progressionsfreies Überleben ein Vorteil für die Behandlung mit Avelumab ab. Auch hier besteht aufgrund der frühen Daten eine erhöhte Unsicherheit, weshalb der Zusatznutzen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ebenfalls noch **nicht quantifizierbar** ist.

Tumoransprechen

In der observationellen Studie Obs001 (N=51) hatten 7 Patienten (13,7%) unter Behandlung mit Chemotherapie in der Erstlinie ein komplettes Ansprechen als Bestes Gesamtansprechen. Ein teilweises Ansprechen als Bestes Gesamtansprechen hatten 8 Patienten (15,7%). Bei einem Patienten (2,0%) war das Beste Ansprechen eine stabile Erkrankung und bei 21 Patienten (41,2%) eine Progression. 14 Patienten (27,5%) waren nicht auswertbar. Aus diesen Werten ergibt sich eine Objektive Ansprechrates von 29,4% (95%-KI: [17,5%;43,8%]). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 6,7 (95%-KI: [1,2;10,5]) Monate.

In der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) hatten im FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monate (N=29) bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 in der IERC-Bewertung 4 Patienten (13,8%) ein komplettes Ansprechen, 14 Patienten (48,3%) ein teilweises Ansprechen, 3 Patienten (10,3%) eine stabile Erkrankung und 7 Patienten (24,1%) eine Progression als bestätigtes Bestes Gesamtansprechen. 1 Patient (3,4%) war nicht auswertbar. Die Objektive Ansprechrates liegt damit bei 62,1% ([95%-KI]: [42,3%;79,3%]). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen diese Ergebnisse.

Von den 18 Patienten des FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monaten, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein bestätigtes Ansprechen zeigten, wurde die Dauer des Ansprechens betrachtet. Von diesen 18 Patienten hatten bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 3 Patienten (16,7%) ein Ereignis. Der Median wurde somit noch nicht erreicht. Das Ansprechen hielt bei 83% der Patienten auch noch nach einem halben Jahr an. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen diese Ergebnisse.

Auch für die Zeit bis zum Ansprechen wurden die 18 Patienten des FAS mit einem Follow-Up ≥ 3 Monaten betrachtet, die gemäß IERC-Bewertung im Verlauf der Studie ein Ansprechen zeigten. Die mediane Zeit lag zum Datenschnitt vom 24. März 2017 bei 6,1 Wochen. Zu beachten ist, dass die regulären Untersuchungen zum Tumoransprechen alle 6 Wochen stattfanden. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt dieses Ergebnis.

In der Gegenüberstellung mit der Studie Obs001 deutet sich somit trotz der frühen Datenlage der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) beim Tumoransprechen ein Vorteil einer Behandlung mit Avelumab bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting an, der sowohl hinsichtlich der Ansprechrates als auch hinsichtlich der Dauer des Ansprechens besteht. Gerade bei einer neoplastischen Erkrankung der Haut ist ein Ansprechen auf eine Behandlung klinisch besonders relevant, da es durch die Betroffenen visuell selbst erfahrbar ist. Die Tatsache, dass in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) mehr als 60% der Patienten ein komplettes oder teilweises Ansprechen hatten und dieses bei über 80% von einer ungewöhnlich langen Dauer war, deutet auf einen klaren Vorteil für Avelumab hin. Dieser ist aufgrund der frühen Daten noch **nicht quantifizierbar**.

Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ 5D

Repräsentative Angaben zur Symptomatik von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom existieren in der wissenschaftlichen Literatur nicht. In der observationellen Studie Obs001 wurde der Endpunkt ebenfalls nicht erfasst.

In der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen in der VAS des EQ-5D über die Dauer der Studie. Zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich im Median eine Veränderung zum Ausgangswert um -7,5 Punkte und im Mittel eine Veränderung um -5,0 Punkte auf einer Skala von 0 bis 100.

Aufgrund fehlender Vergleichsdaten ist eine Interpretation der Ergebnisse aus der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) im Sinne eines Vergleichs oder einer Gegenüberstellung nicht möglich. Es lässt sich jedoch schließen, dass die Wirksamkeit von Avelumab nicht zu einer Verschlechterung der Symptomatik führt. Der Zusatznutzen von Avelumab hinsichtlich der Symptomatik ist als **nicht quantifizierbar** einzustufen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Analog zur Symptomatik existieren auch zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom in der wissenschaftlichen Literatur keine repräsentativen Angaben. Auch wurde die Gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht in der Studie Obs001 erhoben.

In der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) wurde die Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-M erhoben. In den Subskalen zu Körperliches Wohlbefinden, Soziales und Familiäres Wohlbefinden, Emotionales Wohlbefinden und Funktionales Wohlbefinden des FACT-M zeigte sich über den Verlauf der Studie hinweg keine wesentliche Änderung. Nur zum Ende der Behandlung (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich eine leichte Verschlechterung für das Körperliche Wohlbefinden im Median von -4,00 Punkten.

Auch für die Melanom Subskala und die Melanom Operationsskala war im Studienverlauf und zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) keine nennenswerte Veränderung zu beobachten.

Für den FACT-M Trial Outcome Index, FACT-G total und FACT-M total zeigten sich im Studienverlauf jeweils leichte Verbesserungen im Median. Zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich jedoch für diese Skalen eine leichte Verschlechterung mit einem Median von -6,33 Punkten für den FACT-M total.

Für die Subskalen Körperliche Funktion, Psychologischer Impact und Merkelzellkarzinom Summenscore lag keine wesentliche Änderung im Studienverlauf vor. Zum Behandlungsende (28 Tage nach der letzten Behandlung) zeigte sich eine leichte Verschlechterung, mit einer medianen Veränderung im Merkelzellkarzinom Summenscore von -3,50 Punkten.

Auch für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich lediglich schließen, dass die Wirksamkeit von Avelumab offensichtlich nicht auf Kosten einer beeinträchtigten Gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Betroffenen erreicht wird. Der Zusatznutzen von Avelumab ist auch hinsichtlich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität als **nicht quantifizierbar** einzustufen.

Unerwünschte Ereignisse

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es keine repräsentativen Angaben zu Unerwünschten Ereignissen bei der Therapie von Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom, die für eine Gegenüberstellung herangezogen werden könnten. Auch in der Studie Obs001 wurden keine Unerwünschten Ereignisse erhoben.

In der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) hatten zum Datenschnitt am 24. März 2017 12 Patienten (30,8%) des Safety-Analysesets (N=39) mindestens ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis. 17 Patienten (43,6%) hatten mindestens ein Unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 und 8 Patienten (20,5%) ein Unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte. Bei der Betrachtung der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden 6 Patienten (15,4%) mit mindestens einem immunvermittelten Unerwünschten Ereignis und 10 Patienten (25,6%) mit mindestens einer infusionsbedingten Reaktion dokumentiert.

Die in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) beobachteten Unerwünschten Ereignisse erscheinen jedoch im Vergleich zu anderen Krebstherapien und angesichts des metastasierten Stadiums sowie des hohen Alters der Patienten, welche häufig zusätzlich mit altersbedingten Komorbiditäten belastet sind, nicht ungewöhnlich hoch. Dies trifft besonders in Anbetracht der potenziellen Nebenwirkungen, die eine Chemotherapie mit sich bringen würde, zu (siehe Modul 3A). Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) und fehlender Vergleichswerte in der Literatur kann jedoch zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegenwärtig noch kein abschließendes Urteil hinsichtlich des Zusatznutzens von Avelumab gefällt werden. Der Zusatznutzen ist somit als **nicht quantifizierbar** einzustufen.

Zusatznutzen in der Gesamtschau

Avelumab wurde in der vorliegenden Indikation auf Grundlage der Ergebnisse der einarmigen Phase-II Studie JAVELIN Merkel 200 zugelassen, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt weltweit die größte durchgeführte registrierte prospektive klinische Studie zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms darstellt. In Teil B der Studie (Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting) deutet sich ein Vorteil von Avelumab für das Gesamtüberleben in der Gegenüberstellung mit den Ergebnissen einer vergleichbaren Patientenpopulation innerhalb der observationellen Studie Obs001 an; dieser lässt sich aufgrund der kurzen Beobachtungszeit der Patienten in der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) jedoch noch nicht quantifizieren. Weiterhin erzielte Avelumab deutlich höhere Ansprechraten als in der Studie Obs001 beobachtet wurden, wenn auch das Ausmaß noch nicht quantifizierbar ist. Bemerkenswerterweise hatten 83% der Patienten mit

einem Ansprechen auf die Behandlung mit Avelumab dieses auch noch nach einem halben Jahr. Avelumab erzielt diese Wirkung bei einer weitgehenden Erhaltung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ohne eine bedeutsame Beeinträchtigung der Patienten durch eine verschlechterte Symptomatik. Auch die Resultate zu den Unerwünschten Ereignissen innerhalb der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) zeigen eine gute Verträglichkeit von Avelumab; hier lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens allerdings aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums noch nicht abschließend beurteilen.

Avelumab besitzt somit vor dem Hintergrund des in Modul 3A geschilderten hohen therapeutischen Bedarfs das Potenzial, eine wertvolle neue, effektive und verträgliche Behandlungsoption darzustellen, die viele der bislang bestehenden Defizite bei der Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms adressiert. Dieser Umstand zeigt sich auch darin, dass Avelumab der erste spezifisch für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassene Wirkstoff ist. Der Zusatznutzen ist aufgrund der gesetzlichen Bestimmungen belegt. Es zeichnen sich bereits zum jetzigen Zeitpunkt deutliche Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit von Avelumab auf Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte ab. In der Gesamtschau wird der Zusatznutzen im Anwendungsgebiet A aufgrund der noch frühen Datenlage jedoch als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting	nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils

für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Tabelle 4-63: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	Clinicaltrials.gov (NCT02155647) [42] WHO ICTRP (NCT02155647) [43] EU-CTR (2014-000445-79) [44] PharmNet.Bund (2014-000445-79) [45]	D'Angelo, S. P., Russell, J., Hassel, J. C., Lebbe, C., Chmielowski, B., Rabinowits, G., et al 2017. First-line (1L) avelumab treatment in patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Preliminary data from an ongoing study. Journal of Clinical Oncology. Conference, 35(15 Supplement 1) [41]	Merck KGaA. Zusatzauswertungen. [56]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009. 2009;ABl. L 18.
- [2] European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human monoclonal IgG1 antibody against programmed death ligand-1 for the treatment of Merkel cell carcinoma (EMA/COMP/778956/2015). 2016.
- [3] Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). BGBl I S 2324. 2017:5.
- [4] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Fünftes Buch Sozialgesetzbuch: Gesetzliche Krankenversicherung (SGB V); zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 22.12.2013 I 4382. §35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. 2016.
- [5] Merck Serono Europe Limited. Fachinformation Bavencio®. Stand: September 2017.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pirfenidon. 2012.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert am 20. April 2017. 2017.

- [8] Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer journal*. 2009;15(5):401-5. Epub 2009/10/15.
- [9] Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 2008/06/17.
- [10] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden Version 5.0*. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2017.
- [11] 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). Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services; 2007. S. 1-19.
- [12] Committee for Medicinal Products for Human Use. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. London: European Medicines Agency; 2012
- [13] Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(12):1987-92. Epub 2008/04/19.
- [14] Committee for Medicinal Products for Human Use. *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials*. London: European Medicines Agency; 2012.
- [15] Lee SK, Gasser S. The role of natural killer cells in cancer therapy. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2010;2:380-91. Epub 2009/12/29.
- [16] 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.
- [17] Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(31):3541-3. Epub 2015/08/12.
- [18] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(23):7412-20. Epub 2009/11/26.
- [19] Merck KGaA. *Clinical Trial Protocol: A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell (JAVELIN Merkel 200)*. Version 11.0. 2017.
- [20] Saad ED, Buyse M. Statistical controversies in clinical research: end points other than overall survival are vital for regulatory approval of anticancer agents. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(3):373-8. Epub 2015/11/19.
- [21] Committee for Medicinal Products for Human Use. *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline*. London: European Medicines Agency; 2012
- [22] World Health Organization. *Cancer pain relief and palliative care: Report of a WHO Expert Committee*. World Health Organization technical report series. 1990.

- [23] Gartner V, Hassler M. Focus Palliativmedizin: Wo ist der Unterschied? - Palliative Care vs. Best Supportive Care. *Spectrum Onkologie*. 2009(02/09).
- [24] Poulsen M. Merkel cell carcinoma of skin: diagnosis and management strategies. *Drugs & aging*. 2005;22(3):219-29. Epub 2005/04/09.
- [25] Becker JC, Assaf C, Vordermark D, Reske SN, Hense J, Dettenborn T, et al. S2k - Kurzleitlinie - Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom) – Update 2012. 2012.
- [26] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma - Version I.2017 - October 3 2016.
- [27] Merck KGaA. Interim Clinical Study Report: 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). 2016.
- [28] Merck KGaA and EMD Serono, prepared by MAPI. Qualitative patient interviews in Merck KGaA and EMD Serono phase II Study EMR100070-003 in Merkel Cell Carcinoma (MCC) - Patient experience of metastatic MCC and its treatment. Version 5.0. 2016.
- [29] Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2014;197:11-29. Epub 2013/12/07.
- [30] Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psycho-oncology*. 2009;18(12):1273-80. Epub 2009/03/10.
- [31] Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Draft London: European Medicines Agency; 2016
- [32] EuroQoL Group. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. 2015. Verfügbar unter: www.euroqol.org.
- [33] Szende A, Janssen B, Cabasés J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht, Heidelberg, New York, London: Springer Open; 2014.
- [34] Cormier JN, Davidson L, Xing Y, Webster K, Cella D. Measuring quality of life in patients with melanoma: development of the FACT-melanoma subscale. *The journal of supportive oncology*. 2005;3(2):139-45. Epub 2005/03/31.
- [35] FACIT.org. FACT-M (Version 4) 2007. Verfügbar unter: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>.
- [36] 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.
- [37] Merck KGaA, prepared by MAPI. Analysis to Support Health Technology Assessment (HTA) and Reimbursement Needs for Merkel cell carcinoma: PRO Validation Report NX056884. PRO Validation Report NX056884. 2017.
- [38] 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. *European urology*. 2015;68(2):325-34. Epub 2014/08/12.
- [39] Leonard RC, Rodger A, Dixon JM. ABC of breast diseases. Metastatic breast cancer. *BMJ (Clinical research ed)*. 1994;309(6967):1501-4. Epub 1994/12/03.
- [40] Bichakjian CK, Nghiem P, Johnson TM, Wright CL, Sober AJ. Merkel Cell Carcinoma. *AJCC Cancer Staging Manual* 2017.

- [41] D'Angelo SP, Russell J, Hassel JC, Lebbe C, Chmielowski B, Rabinowits G, et al. First-line (1L) avelumab treatment in patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Preliminary data from an ongoing study. *Journal of Clinical Oncology Conference*. 2017;35(15 Supplement 1).
- [42] ClinicalTrials.gov. NCT02155647 - Titel: Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200) 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647>.
- [43] ICTRP. NCT02155647 - Titel: Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200) 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155647>.
- [44] EU-CTR. 2014-000445-79 - Titel: A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of MSB0010718C in subjects with Merkel cell carcinoma 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000445-79/DE>.
- [45] PharmNet.Bund. 2014-000445-79 - Titel: A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.
- [46] Merck KGaA. Observational Study Report: Retrospective Observational Study to Evaluate Treatment Outcomes in Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma Following Chemotherapy (100070-Obs001). 2016.
- [47] 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;63(5):751-61. Epub 2010/07/22.
- [48] Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvehy 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.
- [49] Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. *Journal of skin cancer*. 2013;2013:327150. Epub 2013/03/12.
- [50] 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 medicine*. 2016;5(9):2294-301. Epub 2016/07/20.
- [51] 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 oncology (London, England)*. 2017;13(14):1263-79. Epub 2017/03/30.
- [52] Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2300-9. Epub 2005/04/01.
- [53] Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, Iyer J, Paulson KG, Nghiem P. Effect of host, tumor, diagnostic, and treatment variables on outcomes in a large cohort with Merkel cell carcinoma. *JAMA dermatology*. 2014;150(7):716-23. Epub 2014/05/09.
- [54] Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, et al. Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases From the National Cancer Data Base. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(9). Epub 2016/06/02.

- [55] European Medicines Agency. CHMP Assessment Report. Bavencio. Procedure No.: EMEA/H/C/004338/0000. 2017.
- [56] Merck KGaA. Zusatzauswertungen der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B) (Datenschnitt 24. März 2017). 2017.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab.ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab.ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab.ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-64 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06. September 2017	
Zeitsegment	1991 bis Juli 2017 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	merkel cell ca?c*.mp.	22
2	exp Carcinoma, Merkel Cell/ or merkel cell carcinoma*.mp.	22
3	merkel cell tumo?r*.mp.	17
4	merkel cell neoplas*.mp.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	24
6	mcc.mp.	197
7	trabecular ca?c*.mp.	1
8	trabecular carcinoma*.mp.	0
9	trabecular tumo?r*.mp.	0
10	trabecular neoplas*.mp.	0
11	7 or 8 or 9 or 10	1
12	neuroendocrine ca?c*.mp.	43
13	*Carcinoma, Neuroendocrine/ or neuroendocrine carcinoma*.mp.	38
14	exp Neuroendocrine Tumors/ or neuroendocrine tumo?r*.mp.	1.723
15	neuroendocrine neoplas*.mp.	24
16	12 or 13 or 14 or 15	1.743
17	cutaneous.mp.	8.220
18	derm*.mp.	1.5112
19	exp Skin Neoplasms/ or *Skin/ or skin.mp.	33.795
20	17 or 18 or 19	46.177
21	16 and 20	653
22	apudoma.mp. or exp Apudoma/	0
23	20 and 22	0
24	small cell neuroepithelial tumo?r* of the skin.mp.	0
25	5 or 6 or 11 or 21 or 23 or 24	856
26	avelumab*.mp.	30

27	(MSB0010718C or MSB0010718-C or "MSB0010718 C" or "MSB 0010718C" or "MSB 0010718-C" or "MSB 0010718 C" or "MSB-0010718C" or "MSB-0010718-C" or "MSB-0010718 C" or MSB010718C or MSB010718-C or "MSB010718 C" or "MSB 010718C" or "MSB 010718-C" or "MSB 010718 C" or MSB-010718C or MSB-010718-C or "MSB-010718 C" or MSB10718C or MSB10718-C or "MSB10718 C" or "MSB 10718C" or "MSB 10718-C" or "MSB 10718 C" or MSB-10718C or MSB-10718-C or "MSB-10718 C").mp.	15
28	(PF-06834635 or "PF 06834635" or PF06834635 or PF-6834635 or "PF 6834635" or PF6834635).mp.	0
29	1537032-82-8.rm.	0
30	26 or 27 or 28 or 29	30
31	25 and 30	5

Tabelle 4-65 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE® 1947 to present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06. September 2017	
Zeitsegment	1946 bis 06. September 2017 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	merkel cell ca?c*.mp.	2.545
2	exp Carcinoma, Merkel Cell/ or merkel cell carcinoma*.mp.	2.860
3	merkel cell tumo?r*.mp.	284
4	merkel cell neoplas*.mp.	11
5	1 or 2 or 3 or 4	2.993
6	mcc.mp.	4.609
7	trabecular ca?c*.mp.	164
8	trabecular carcinoma*.mp.	100
9	trabecular tumo?r*.mp.	68
10	trabecular neoplas*.mp.	5
11	7 or 8 or 9 or 10	231
12	neuroendocrine ca?c*.mp.	4.312
13	*Carcinoma, Neuroendocrine/ or neuroendocrine carcinoma*.mp.	5.090
14	*Neuroendocrine Tumors/ or neuroendocrine tumo?r*.mp.	12.933
15	neuroendocrine neoplas*.mp.	1.243
16	12 or 13 or 14 or 15	17.097
17	cutaneous.mp.	16.7785

18	derm*.mp.	304.565
19	exp Skin Neoplasms/ or *Skin/ or skin.mp.	718.145
20	17 or 18 or 19	947.387
21	16 and 20	907
22	apudoma.mp. or exp Apudoma/	504
23	20 and 22	57
24	small cell neuroepithelial tumo?r* of the skin.mp.	1
25	5 or 6 or 11 or 21 or 23 or 24	7.130
26	avelumab*.mp.	65
27	(MSB0010718C or MSB0010718-C or "MSB0010718 C" or "MSB 0010718C" or "MSB 0010718-C" or "MSB 0010718 C" or "MSB-0010718C" or "MSB-0010718-C" or "MSB-0010718 C" or MSB010718C or MSB010718-C or "MSB010718 C" or "MSB 010718C" or "MSB 010718-C" or "MSB 010718 C" or MSB-010718C or MSB-010718-C or "MSB-010718 C" or MSB10718C or MSB10718-C or "MSB10718 C" or "MSB 10718C" or "MSB 10718-C" or "MSB 10718 C" or MSB-10718C or MSB-10718-C or "MSB-10718 C").mp.	8
28	(PF-06834635 or "PF 06834635" or PF06834635 or PF-6834635 or "PF 6834635" or PF6834635).mp.	0
29	1537032-82-8.rn.	0
30	26 or 27 or 28 or 29	66
31	25 and 30	11

Tabelle 4-66 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE 1947 to 2017 September 05	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06. September 2017	
Zeitsegment	1947 bis 05. September 2017 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	merkel cell ca?c*.mp.	3.536
2	merkel cell carcinoma*.mp.	3.492
3	exp Merkel cell tumor/ or merkel cell tumo?r*.mp.	4.034
4	merkel cell neoplas*.mp.	13
5	1 or 2 or 3 or 4	4.534
6	mcc.mp.	6.809
7	trabecular ca?c*.mp.	219
8	trabecular carcinoma*.mp	147
9	trabecular tumo?r*.mp.	96

10	trabecular neoplas*.mp.	7
11	7 or 8 or 9 or 10	315
12	neuroendocrine ca?c*.mp.	6.892
13	neuroendocrine carcinoma*.mp.	6.235
14	*neuroendocrine tumor/ or neuroendocrine tumo?r*.mp.	26.425
15	neuroendocrine neoplas*.mp.	1.984
16	12 or 13 or 14 or 15	30.187
17	cutaneous.mp.	198.587
18	derm*.mp.	428.242
19	*skin tumor/ or *skin carcinoma/ or *skin cancer/ or *non melanoma skin cancer/ or *skin/ or skin.mp.	1.048.362
20	17 or 18 or 19	1.313.282
21	16 and 20	1.825
22	apudoma.mp. or exp apudoma/	606
23	20 and 22	50
24	small cell neuroepithelial tumo?r* of the skin.mp.	1
25	5 or 6 or 11 or 21 or 23 or 24	11.001
26	exp avelumab/ or avelumab*.mp.	424
27	(MSB0010718C or MSB0010718-C or "MSB0010718 C" or "MSB 0010718C" or "MSB 0010718-C" or "MSB 0010718 C" or "MSB-0010718C" or "MSB-0010718-C" or "MSB-0010718 C" or MSB010718C or MSB010718-C or "MSB010718 C" or "MSB 010718C" or "MSB 010718-C" or "MSB 010718 C" or MSB-010718C or MSB-010718-C or "MSB-010718 C" or MSB10718C or MSB10718-C or "MSB10718 C" or "MSB 10718C" or "MSB 10718-C" or "MSB 10718 C" or MSB-10718C or MSB-10718-C or "MSB-10718 C").mp.	159
28	(PF-06834635 or "PF 06834635" or PF06834635 or PF-6834635 or "PF 6834635" or PF6834635).mp.	0
29	1537032-82-8.rn.	383
30	26 or 27 or 28 or 29	446
31	25 and 30	54

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen wurden die mit den in Tabelle 4-64 bis Tabelle 4-66 in Anhang 4-A1 dokumentierten Suchstrategien erzielten Treffer erneut herangezogen und mittels angepasster separater Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2).

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search
Datum der Suche	06. September 2017
Suchstrategie	avelumab OR MSB0010718C OR MSB-0010718C OR "MSB 0010718C" OR PF-06834635 OR PF06834635 OR "PF 06834635" [Intervention]
Treffer	68

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06. September 2017
Suchstrategie	avelumab OR MSB0010718C OR MSB-0010718C OR "MSB 0010718C" OR PF-06834635 OR PF06834635 OR "PF 06834635" [Intervention]
Treffer	18

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	06. September 2017
Suchstrategie	avelumab OR MSB0010718C OR MSB-0010718C OR MSB 0010718C OR PF-06834635 OR PF06834635 OR PF 06834635" (Basic Search)
Treffer	170 Treffer für 70 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	06. September 2017
Suchstrategie	?avelumab? [Active Substance] ODER ?avelumab? [Textfelder] ODER ?MSB0010718C? [Textfelder] ODER ?MSB-0010718C? [Textfelder] ODER ? "MSB 0010718C"? [Textfelder] ODER ?PF-06834635? [Textfelder] ODER ?PF06834635? [Textfelder] ODER ? "PF 06834635"? [Textfelder] ODER ?1537032-82-8? [CAS-Nr.]
Treffer	11

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen wurden die mit den in Anhang 4-B1 dokumentierten Suchstrategien erzielten Treffer erneut herangezogen und mittels angepasster separater Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.3).

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es konnten keine potenziell relevanten Volltexte zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab in der Anwendung beim metastasierten Merkelzellkarzinom in Patienten ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting identifiziert werden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde nur ein potenziell relevanter Volltext zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Avelumab in der Anwendung beim metastasierten Merkelzellkarzinom in Patienten ohne Vorbehandlung im metastasierten Setting identifiziert. Dieser wurde nicht ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2).

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01772004	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772004	A1: Falsche Population
(2)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943461	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
(3)	NCT02155647	Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647	A5: Falscher Studientyp
(4)	NCT02316197	M3814 as Single Agent and in Combination With Avelumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316197	A2: Falsche Intervention
(5)	NCT02395172	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395172	A1: Falsche Population
(6)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751	A1: Falsche Population
(7)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554812	A2: Falsche Intervention
(8)	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576574	A1: Falsche Population
(9)	NCT02580058	A Study Of Avelumab Alone Or In Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone In Patients With Platinum Resistant/Refractory Ovarian Cancer (JAVELIN Ovarian 200). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580058	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(10)	NCT02584634	Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634	A1: Falsche Population
(11)	NCT02584829	Localized Radiation Therapy or Recombinant Interferon Beta and Avelumab With or Without Cellular Adoptive Immunotherapy in Treating Patients With Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829	A2: Falsche Intervention
(12)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603419	A1: Falsche Population
(13)	NCT02603432	A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603432	A1: Falsche Population
(14)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625610	A1: Falsche Population
(15)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625623	A1: Falsche Population
(16)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684006	A1: Falsche Population
(17)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718417	A1: Falsche Population
(18)	NCT02859454	Avelumab for People With Recurrent Respiratory Papillomatosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859454	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(19)	NCT02875613	Avelumab for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875613	A1: Falsche Population
(20)	NCT02912572	Study of Avelumab in Patients With MSS, MSI-H and POLE-mutated Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912572	A1: Falsche Population
(21)	NCT02915523	Phase 1b/2 Study of Avelumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915523	A1: Falsche Population
(22)	NCT02926196	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-1 Antibody Avelumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926196	A1: Falsche Population
(23)	NCT02938273	Bioimmunoradiotherapy (Cetuximab/RT/Avelumab). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938273	A1: Falsche Population
(24)	NCT02943317	Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Clinical Activity of Defactinib in Combination With Avelumab in Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943317	A1: Falsche Population
(25)	NCT02951156	Avelumab In Combination Regimens That Include An Immune Agonist, Epigenetic Modulator, CD20 Antagonist and/or Conventional Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951156	A1: Falsche Population
(26)	NCT02952586	Study To Compare Avelumab In Combination With Standard of Care Chemoradiotherapy (SoC CRT) Versus SoC CRT for Definitive Treatment In Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck (JAVELIN HEAD AND NECK 100). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952586	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(27)	NCT02953561	Avelumab (antiPDL1) and Azacytidine in Acute Myeloid Leukemia (AML). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953561	A1: Falsche Population
(28)	NCT02968940	Avelumab With Hypofractionated Radiation Therapy in Adults With Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968940	A1: Falsche Population
(29)	NCT02994953	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics (PK) of Avelumab in Combination With M9241(NHS-IL12). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994953	A2: Falsche Intervention
(30)	NCT02999087	Randomized Trial of Avelumab-cetuximab-radiotherapy Versus SOC in LA SCCHN (REACH). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999087	A1: Falsche Population
(31)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000179	A1: Falsche Population
(32)	NCT03006848	A Phase II Trial of Avelumab in Patients With Recurrent or Progressive Osteosarcoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006848	A1: Falsche Population
(33)	NCT03035630	Sunitinib Followed by Avelumab or the Reverse for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035630	A1: Falsche Population
(34)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046953	A1: Falsche Population
(35)	NCT03047473	Avelumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047473	A1: Falsche Population
(36)	NCT03050554	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Combined With Avelumab (Anti-PD-L1) for Management of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050554	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(37)	NCT03050814	Standard of Care Alone or in Combination With Ad-CEA Vaccine and Avelumab in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer QUILT-2.004. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050814	A1: Falsche Population
(38)	NCT03074318	Avelumab and Trabectedin in Treating Patients With Liposarcoma or Leiomyosarcoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074318	A1: Falsche Population
(39)	NCT03076554	A Pilot Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Avelumab (MSB0010718C) in Thymoma and Thymic Carcinoma After Progression on Platinum-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076554	A1: Falsche Population
(40)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658	A5: Falscher Studientyp
(41)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135769	A1: Falsche Population
(42)	NCT03136406	QUILT-3.039: NANT Pancreatic Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136406	A1: Falsche Population
(43)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147287	A1: Falsche Population
(44)	NCT03147404	Phase II Study of Avelumab in Metastatic Gastroenteropancreatic (GEP) Neuroendocrine Carcinoma (NEC, WHO Grade 3) as Second-line Treatment After Failing to Etoposide+Cisplatin: Integration of Genomic Analysis to Identify Predictive Molecular Subtypes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147404	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(45)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150706	A1: Falsche Population
(46)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152565	A1: Falsche Population
(47)	NCT03158883	Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158883	A1: Falsche Population
(48)	NCT03167164	QUILT-3.045: NANT Merkel Cell Carcinoma (MCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With MCC Who Have Progressed on or After PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164	A2: Falsche Intervention
(49)	NCT03167177	QUILT-3.046: NANT Melanoma Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Melanoma Who Have Progressed On or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167177	A1: Falsche Population
(50)	NCT03169738	QUILT-3.044: NANT Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With NSCLC Who Have Progressed After Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169738	A1: Falsche Population
(51)	NCT03169764	QUILT-3.047: NANT Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With HNSCC Who Have Progressed on or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169764	A1: Falsche Population
(52)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169777	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(53)	NCT03169790	QUILT-3.052: NANT Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Relapsed CD20-positive NHL. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169790	A1: Falsche Population
(54)	NCT03174405	Avelumab and Cetuximab in Combination With FOLFOX in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer - The Phase II AVETUX-CRC Trial.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174405	A1: Falsche Population
(55)	NCT03175666	NANT Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With TNBC Who Have Progressed on or After Anthracycline-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175666	A1: Falsche Population
(56)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for NeuroEndocrine Phenotype Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179410	A1: Falsche Population
(57)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186326	A1: Falsche Population
(58)	NCT03197571	QUILT-3.048: NANT Urothelial Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Urothelial Cancer Who Have Progressed on or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197571	A1: Falsche Population
(59)	NCT03197584	QUILT-3.051: NANT Ovarian Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Epithelial Ovarian Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care (SoC) Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197584	A1: Falsche Population
(60)	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(61)	NCT03217747	Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Avelumab in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217747	A2: Falsche Intervention
(62)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244176	A1: Falsche Population
(63)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258398	A1: Falsche Population
(64)	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers and Expansion Cohort to Oropharyngeal SCCN. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260023	A2: Falsche Intervention
(65)	NCT03267836	Neoadjuvant Avelumab and Hypofractionated Proton Radiation Therapy Followed by Surgery for Recurrent Radiation-refractory Meningioma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267836	A1: Falsche Population
(66)	NCT03268057	VX15/2503 in Combination With Avelumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03268057	A1: Falsche Population
(67)	NCT03270176	A Dose-Finding Study of the Second Mitochondrial Activator of Caspases (SMAC) Mimetic Debio 1143 When Given in Combination With Avelumab to Participants With Advanced Solid Malignancies and to Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Platinum-Based Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03270176	A2: Falsche Intervention
(68)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
(69)	2014-000445-79	A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of MSB0010718C in subjects with Merkel cell carcinoma. EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000445-79	A5: Falscher Studientyp
(70)	2014-005060-15	A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus docetaxel in subjects with non-small cell lung cancer that has progressed after a platinum-containing doublet. EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005060-15	A1: Falsche Population
(71)	2015-001537-24	A Phase III, open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus platinum based doublet as a first line treatment of recurrent or Stage IV PD L1+ non small cell lung cancer. EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001537-24	A1: Falsche Population
(72)	2015-001879-43	A Phase 1b/2, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Either Crizotinib or PF-06463922 in Pa.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001879-43	A1: Falsche Population
(73)	2015-002429-20	A PHASE 3, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA®) VERSUS SUNTINIB (SUTENT®) MONOTHERAPY IN THE FIRST-LINE TRE.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002429-20	A1: Falsche Population
(74)	2015-002552-27	A PHASE 1B/2 OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE SAFETY, CLINICAL ACTIVITY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF AVELUMAB* (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH OTHER CANCER IMMUNOTHERAPIES IN PATIENTS WI.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002552-27	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(75)	2015-003091-77	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Avelumab* (MSB0010718C) Alone or in Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone to In Patie.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003091-77	A1: Falsche Population
(76)	2015-003239-36	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with and/or Following Chemotherapy in Patients with Previously Unt.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003239-36	A1: Falsche Population
(77)	2015-003262-86	A PHASE 3, MULTICENTER, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) PLUS BEST SUPPORTIVE CARE VERSUS BEST SUPPORTIVE CARE ALONE AS A MAINTENANCE TREATMENT.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003262-86	A1: Falsche Population
(78)	2015-003300-23	A Phase III open-label, multicenter trial of maintenance therapy with avelumab (MSB0010718C) versus continuation of first-line chemotherapy in subjects with unresectable, locally advanced or metas.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003300-23	A1: Falsche Population
(79)	2015-003301-42	A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) as a third-line treatment of unresectable, recurrent, or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003301-42	A1: Falsche Population
(80)	2016-001456-21	A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE 3 STUDY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH STANDARD OF CARE CHEMORADIOTHERAPY (CISPLATIN PLUS DEFINITIVE RADIATION THERAPY) VERSUS STANDARD OF CARE CHEMORADIOTHERAPY IN.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001456-21	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(81)	2016-002322-37	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002322-37	A1: Falsche Population
(82)	2016-002904-15	PHASE 1B/PHASE 3 MULTICENTER STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION REGIMENS THAT INCLUDE AN IMMUNE AGONIST, EPIGENETIC MODULATOR, CD20 ANTAGONIST AND/OR CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY IN PATIEN.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002904-15	A1: Falsche Population
(83)	2016-004373-40	A phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with advanced, metastatic high grade neuroendocrine carcinomas NEC G3 (WHO 2010) pr.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004373-40	A1: Falsche Population
(84)	2016-004434-26	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer – The phase II AVETUX-CRC trial.. EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004434-26	A1: Falsche Population
(85)	2017-000200-23	Phase II clinical trial on the combination of avelumab and axitinib for the treatment of patients with recurrent glioblastoma. EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000200-23	A1: Falsche Population
(86)	2017-001319-36	A Phase 1b/2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study of B-701 Plus Docetaxel Versus Placebo Plus Docetaxel in the Treatment of Locally Advanced or Metastati.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36	A1: Falsche Population
ICTRP			
(87)	EUCTR2016-002322-37-FR	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002322-37-FR	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(88)	EUCTR2016-004373-40-DE	A study to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with neuroendocrine carcinomas. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004373-40-DE	A1: Falsche Population
(89)	EUCTR2016-004434-26-DE	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004434-26-DE	A1: Falsche Population
(90)	EUCTR2017-000200-23-BE	Phase II clinical trial on the combination of avelumab and axitinib for the treatment of patients with recurrent glioblastoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000200-23-BE	A1: Falsche Population
(91)	JPRN-JapicCTI-152997	A Phase I Trial to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, Biological and Clinical Activity of Avelumab (MSB0010718C) in Japanese Subjects With Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors, With Expansion Part in Asian Subjects With Gastric Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152997	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
(92)	NCT01772004	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772004	A1: Falsche Population
(93)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943461	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
(94)	NCT02155647	Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155647	A5: Falscher Studientyp
(95)	NCT02316197	M3814 as Single Agent and in Combination With Avelumab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02316197	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(96)	NCT02395172	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395172	A1: Falsche Population
(97)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751	A1: Falsche Population
(98)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554812	A2: Falsche Intervention
(99)	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576574	A1: Falsche Population
(100)	NCT02580058	A Study Of Avelumab Alone Or In Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone In Patients With Platinum Resistant/Refractory Ovarian Cancer (JAVELIN Ovarian 200). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02580058	A1: Falsche Population
(101)	NCT02584634	Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584634	A1: Falsche Population
(102)	NCT02584829	Localized Radiation Therapy or Recombinant Interferon Beta and Avelumab With or Without Cellular Adoptive Immunotherapy in Treating Patients With Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(103)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603419	A1: Falsche Population
(104)	NCT02603432	A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603432	A1: Falsche Population
(105)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625610	A1: Falsche Population
(106)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625623	A1: Falsche Population
(107)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684006	A1: Falsche Population
(108)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718417	A1: Falsche Population
(109)	NCT02859454	Avelumab for People With Recurrent Respiratory Papillomatosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02859454	A1: Falsche Population
(110)	NCT02875613	Avelumab for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875613	A1: Falsche Population
(111)	NCT02912572	Study of Avelumab in Patients With MSS, MSI-H and POLE-mutated Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02912572	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(112)	NCT02915523	Phase 1b/2 Study of Avelumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915523	A1: Falsche Population
(113)	NCT02926196	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-1 Antibody Avelumab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926196	A1: Falsche Population
(114)	NCT02938273	Bioimmunoradiotherapy (Cetuximab/RT/Avelumab). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938273	A1: Falsche Population
(115)	NCT02943317	Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Clinical Activity of Defactinib in Combination With Avelumab in Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943317	A1: Falsche Population
(116)	NCT02951156	Avelumab In Combination Regimens That Include An Immune Agonist, Epigenetic Modulator, CD20 Antagonist and/or Conventional Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951156	A1: Falsche Population
(117)	NCT02952586	Study To Compare Avelumab In Combination With Standard of Care Chemoradiotherapy (SoC CRT) Versus SoC CRT for Definitive Treatment In Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck (JAVELIN HEAD AND NECK 100). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952586	A1: Falsche Population
(118)	NCT02953561	Avelumab (antiPDL1) and Azacytidine in Acute Myeloid Leukemia (AML). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953561	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(119)	NCT02968940	Avelumab With Hypofractionated Radiation Therapy in Adults With Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Glioblastoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02968940	A1: Falsche Population
(120)	NCT02994953	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Avelumab in Combination With M9241(NHS-IL12). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994953	A2: Falsche Intervention
(121)	NCT02999087	Randomized Trial of Avelumab-cetuximab-radiotherapy Versus SOC in LA SCCHN (REACH). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999087	A1: Falsche Population
(122)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000179	A1: Falsche Population
(123)	NCT03006848	A Phase II Trial of Avelumab in Patients With Recurrent or Progressive Osteosarcoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03006848	A1: Falsche Population
(124)	NCT03035630	Sunitinib Followed by Avelumab or the Reverse for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035630	A1: Falsche Population
(125)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03046953	A1: Falsche Population
(126)	NCT03047473	Avelumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047473	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(127)	NCT03050554	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Combined With Avelumab (Anti-PD-L1) for Management of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050554	A1: Falsche Population
(128)	NCT03050814	Standard of Care Alone or in Combination With Ad-CEA Vaccine and Avelumab in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer QUILT-2.004. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050814	A1: Falsche Population
(129)	NCT03074318	Avelumab and Trabectedin in Treating Patients With Liposarcoma or Leiomyosarcoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074318	A1: Falsche Population
(130)	NCT03076554	A Pilot Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Avelumab (MSB0010718C) in Thymoma and Thymic Carcinoma After Progression on Platinum-Based Chemotherapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03076554	A1: Falsche Population
(131)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658	A5: Falscher Studientyp
(132)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03135769	A1: Falsche Population
(133)	NCT03136406	QUILT-3.039: NANT Pancreatic Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136406	A1: Falsche Population
(134)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147287	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(135)	NCT03147404	Phase II Study of Avelumab in Metastatic Gastropancreatic (GEP) Neuroendocrine Carcinoma (NEC, WHO Grade 3) as Second-line Treatment After Failing to Etoposide+Cisplatin: Integration of Genomic Analysis to Identify Predictive Molecular Subtypes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147404	A1: Falsche Population
(136)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150706	A1: Falsche Population
(137)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03152565	A1: Falsche Population
(138)	NCT03158883	Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158883	A1: Falsche Population
(139)	NCT03167164	QUILT-3.045: NANT Merkel Cell Carcinoma (MCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With MCC Who Have Progressed on or After PD-L1 Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164	A2: Falsche Intervention
(140)	NCT03167177	QUILT-3.046: NANT Melanoma Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Melanoma Who Have Progressed On or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167177	A1: Falsche Population
(141)	NCT03169738	QUILT-3.044: NANT Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With NSCLC Who Have Progressed After Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169738	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(142)	NCT03169764	QUILT-3.047: NANT Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With HNSCC Who Have Progressed on or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169764	A1: Falsche Population
(143)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169777	A1: Falsche Population
(144)	NCT03169790	QUILT-3.052: NANT Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Relapsed CD20-positive NHL. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169790	A1: Falsche Population
(145)	NCT03175666	NANT Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With TNBC Who Have Progressed on or After Anthracycline-based Chemotherapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03175666	A1: Falsche Population
(146)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for NeuroEndocrine Phenotype Prostate Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179410	A1: Falsche Population
(147)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Mestastatic Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186326	A1: Falsche Population
(148)	NCT03197571	QUILT-3.048: NANT Urothelial Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Urothelial Cancer Who Have Progressed on or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197571	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(149)	NCT03197584	QUILT-3.051: NANT Ovarian Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Epithelial Ovarian Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care (SoC) Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197584	A1: Falsche Population
(150)	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200587	A1: Falsche Population
(151)	NCT03217747	Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Avelumab in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217747	A2: Falsche Intervention
(152)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03244176	A1: Falsche Population
(153)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258398	A1: Falsche Population
(154)	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers and Expansion Cohort to Oropharyngeal SCCN. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260023	A2: Falsche Intervention
(155)	PER-004-16	A Phase III, open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus platinum-based doublet as a first-line treatment of recurrent or Stage IV PD-L1+ non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-16	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(156)	PER-036-15	A PHASE III OPEN-LABEL, MULTICENTER TRIAL OF AVELUMAB (MSB0010718C) VERSUS DOCETAXEL IN SUBJECTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER THAT HAS PROGRESSED AFTER A PLATINUM-CONTAINING DOUBLET. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-036-15	A1: Falsche Population
PharmNet.Bund			
(157)	2014-000445-79	A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cellcarcinoma. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5: Falscher Studientyp
(158)	2014-003787-21	AIO KRK-0114 / FIRE-4 Avelumab: Randomised study of the efficacy of cetuximab rechallenge in patients with RAS wild-type mCRC responding to an induction treatment in first-line with FOLFIRI plus cetuximab followed by a maintenance concept with either avelumab or 5-FU plus bevacizumab or continuation of FOLFIRI plus cetuximab - AIO KRK-0114 / FIRE-4 Avelumab: Randomisierte Studie zur Wirksamkeit einer Cetuximab-Reexposition bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und RAS Wildtyp, welche auf eine Induktionsbehandlung in der Erstlinien-Behandlung mit FOLFIRI plus Cetuximab ein Ansprechen zeigten, gefolgt von einem Erhaltungskonzept mit entweder Avelumab oder 5-FU plus Bevacizumab oder Fortsetzung von FOLFIRI plus Cetuximab. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population
(159)	2014-005060-15	A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus docetaxel in subjects with non-small cell lung cancer that has progressed after a platinum-containing doublet. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population
(160)	2015-001537-24	A Phase III, open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus platinum based doublet as a first line treatment of recurrent or Stage IV PD L1+ non small cell lung cancer. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(161)	2015-002429-20	A PHASE 3, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA®) VERSUS SUNITINIB (SUTENT®) MONOTHERAPY IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population
(162)	2015-002552-27	A PHASE 1B/2 OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE SAFETY, CLINICAL ACTIVITY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF AVELUMAB* (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH OTHER CANCER IMMUNOTHERAPIES IN PATIENTS WITH ADVANCED MALIGNANCIES. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
(163)	2015-003239-36	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with and/or Following Chemotherapy in Patients with Previously Untreated Epithelial Ovarian Cancer. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population
(164)	2015-003300-23	A Phase III open-label, multicenter trial of maintenance therapy with avelumab (MSB0010718C) versus continuation of first-line chemotherapy in subjects with unresectable, locally advanced or metastatic, adenocarcinoma of the stomach, or of the gastro-esophageal junction. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population
(165)	2015-003301-42	A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) as a third-line treatment of unresectable, recurrent, or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(166)	2016-004373-40	A phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with advanced, metastatic high grade neuroendocrine carcinomas NEC G3 (WHO 2010) progressive after first line chemotherapy - Eine offene, multizentrische Phase II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem, gering differenziertem Neuroendokrinen Karzinom NEC G3 (WHO), welches nach der Erstlinienchemotherapie fortschreitet. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population
(167)	2016-004434-26	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer - The phase II AVETUX-CRC trial. - Avelumab und Cetuximab in Kombination mit FOLFOX bei Patienten mit unbehandeltem metastasiertem kolorektalem Karzinom. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01772004	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772004	A1: Falsche Population
(2)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943461	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
(3)	NCT02316197	M3814 as Single Agent and in Combination With Avelumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316197	A2: Falsche Intervention
(4)	NCT02395172	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395172	A1: Falsche Population
(5)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751	A1: Falsche Population
(6)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554812	A2: Falsche Intervention
(7)	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576574	A1: Falsche Population
(8)	NCT02580058	A Study Of Avelumab Alone Or In Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone In Patients With Platinum Resistant/Refractory Ovarian Cancer (JAVELIN Ovarian 200). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580058	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(9)	NCT02584634	Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634	A1: Falsche Population
(10)	NCT02584829	Localized Radiation Therapy or Recombinant Interferon Beta and Avelumab With or Without Cellular Adoptive Immunotherapy in Treating Patients With Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829	A2: Falsche Intervention
(11)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603419	A1: Falsche Population
(12)	NCT02603432	A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603432	A1: Falsche Population
(13)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625610	A1: Falsche Population
(14)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625623	A1: Falsche Population
(15)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684006	A1: Falsche Population
(16)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718417	A1: Falsche Population
(17)	NCT02859454	Avelumab for People With Recurrent Respiratory Papillomatosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859454	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(18)	NCT02875613	Avelumab for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875613	A1: Falsche Population
(19)	NCT02912572	Study of Avelumab in Patients With MSS, MSI-H and POLE-mutated Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912572	A1: Falsche Population
(20)	NCT02915523	Phase 1b/2 Study of Avelumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915523	A1: Falsche Population
(21)	NCT02926196	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-1 Antibody Avelumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926196	A1: Falsche Population
(22)	NCT02938273	Bioimmunoradiotherapy (Cetuximab/RT/Avelumab). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938273	A1: Falsche Population
(23)	NCT02943317	Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Clinical Activity of Defactinib in Combination With Avelumab in Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943317	A1: Falsche Population
(24)	NCT02951156	Avelumab In Combination Regimens That Include An Immune Agonist, Epigenetic Modulator, CD20 Antagonist and/or Conventional Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951156	A1: Falsche Population
(25)	NCT02952586	Study To Compare Avelumab In Combination With Standard of Care Chemoradiotherapy (SoC CRT) Versus SoC CRT for Definitive Treatment In Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck (JAVELIN HEAD AND NECK 100). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952586	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(26)	NCT02953561	Avelumab (antiPDL1) and Azacytidine in Acute Myeloid Leukemia (AML). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953561	A1: Falsche Population
(27)	NCT02968940	Avelumab With Hypofractionated Radiation Therapy in Adults With Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968940	A1: Falsche Population
(28)	NCT02994953	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics (PK) of Avelumab in Combination With M9241(NHS-IL12). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994953	A2: Falsche Intervention
(29)	NCT02999087	Randomized Trial of Avelumab-cetuximab-radiotherapy Versus SOC in LA SCCHN (REACH). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999087	A1: Falsche Population
(30)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000179	A1: Falsche Population
(31)	NCT03006848	A Phase II Trial of Avelumab in Patients With Recurrent or Progressive Osteosarcoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006848	A1: Falsche Population
(32)	NCT03035630	Sunitinib Followed by Avelumab or the Reverse for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035630	A1: Falsche Population
(33)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046953	A1: Falsche Population
(34)	NCT03047473	Avelumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047473	A1: Falsche Population
(35)	NCT03050554	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Combined With Avelumab (Anti-PD-L1) for Management of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050554	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(36)	NCT03050814	Standard of Care Alone or in Combination With Ad-CEA Vaccine and Avelumab in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer QUILT-2.004. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050814	A1: Falsche Population
(37)	NCT03074318	Avelumab and Trabectedin in Treating Patients With Liposarcoma or Leiomyosarcoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074318	A1: Falsche Population
(38)	NCT03076554	A Pilot Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Avelumab (MSB0010718C) in Thymoma and Thymic Carcinoma After Progression on Platinum-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076554	A1: Falsche Population
(39)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658	A7: Keine Ergebnisse
(40)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135769	A1: Falsche Population
(41)	NCT03136406	QUILT-3.039: NANT Pancreatic Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136406	A1: Falsche Population
(42)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147287	A1: Falsche Population
(43)	NCT03147404	Phase II Study of Avelumab in Metastatic Gastroenteropancreatic (GEP) Neuroendocrine Carcinoma (NEC, WHO Grade 3) as Second-line Treatment After Failing to Etoposide+Cisplatin: Integration of Genomic Analysis to Identify Predictive Molecular Subtypes. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147404	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(44)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150706	A1: Falsche Population
(45)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152565	A1: Falsche Population
(46)	NCT03158883	Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158883	A1: Falsche Population
(47)	NCT03167164	QUILT-3.045: NANT Merkel Cell Carcinoma (MCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With MCC Who Have Progressed on or After PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164	A2: Falsche Intervention
(48)	NCT03167177	QUILT-3.046: NANT Melanoma Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Melanoma Who Have Progressed On or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167177	A1: Falsche Population
(49)	NCT03169738	QUILT-3.044: NANT Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With NSCLC Who Have Progressed After Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169738	A1: Falsche Population
(50)	NCT03169764	QUILT-3.047: NANT Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With HNSCC Who Have Progressed on or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169764	A1: Falsche Population
(51)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169777	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(52)	NCT03169790	QUILT-3.052: NANT Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Relapsed CD20-positive NHL. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169790	A1: Falsche Population
(53)	NCT03174405	Avelumab and Cetuximab in Combination With FOLFOX in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer - The Phase II AVETUX-CRC Trial.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174405	A1: Falsche Population
(54)	NCT03175666	NANT Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With TNBC Who Have Progressed on or After Anthracycline-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175666	A1: Falsche Population
(55)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for NeuroEndocrine Phenotype Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179410	A1: Falsche Population
(56)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186326	A1: Falsche Population
(57)	NCT03197571	QUILT-3.048: NANT Urothelial Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Urothelial Cancer Who Have Progressed on or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197571	A1: Falsche Population
(58)	NCT03197584	QUILT-3.051: NANT Ovarian Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Epithelial Ovarian Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care (SoC) Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197584	A1: Falsche Population
(59)	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(60)	NCT03217747	Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Avelumab in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217747	A2: Falsche Intervention
(61)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244176	A1: Falsche Population
(62)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258398	A1: Falsche Population
(63)	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers and Expansion Cohort to Oropharyngeal SCCN. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260023	A2: Falsche Intervention
(64)	NCT03267836	Neoadjuvant Avelumab and Hypofractionated Proton Radiation Therapy Followed by Surgery for Recurrent Radiation-refractory Meningioma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267836	A1: Falsche Population
(65)	NCT03268057	VX15/2503 in Combination With Avelumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03268057	A1: Falsche Population
(66)	NCT03270176	A Dose-Finding Study of the Second Mitochondrial Activator of Caspases (SMAC) Mimetic Debio 1143 When Given in Combination With Avelumab to Participants With Advanced Solid Malignancies and to Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Platinum-Based Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03270176	A2: Falsche Intervention
(67)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
EU-CTR			
(68)	2014-005060-15	A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus docetaxel in subjects with non-small cell lung cancer that has progressed after a platinum-containing doublet. EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005060-15	A1: Falsche Population
(69)	2015-001537-24	A Phase III, open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus platinum based doublet as a first line treatment of recurrent or Stage IV PD L1+ non small cell lung cancer. EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001537-24	A1: Falsche Population
(70)	2015-001879-43	A Phase 1b/2, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Either Crizotinib or PF-06463922 in Pa.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001879-43	A1: Falsche Population
(71)	2015-002429-20	A PHASE 3, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA®) VERSUS SUNTINIB (SUTENT®) MONOTHERAPY IN THE FIRST-LINE TRE.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002429-20	A1: Falsche Population
(72)	2015-002552-27	A PHASE 1B/2 OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE SAFETY, CLINICAL ACTIVITY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF AVELUMAB* (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH OTHER CANCER IMMUNOTHERAPIES IN PATIENTS WI.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002552-27	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
(73)	2015-003091-77	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Avelumab* (MSB0010718C) Alone or in Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone to In Patie.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003091-77	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(74)	2015-003239-36	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with and/or Following Chemotherapy in Patients with Previously Unt.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003239-36	A1: Falsche Population
(75)	2015-003262-86	A PHASE 3, MULTICENTER, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) PLUS BEST SUPPORTIVE CARE VERSUS BEST SUPPORTIVE CARE ALONE AS A MAINTENANCE TREATMENT.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003262-86	A1: Falsche Population
(76)	2015-003300-23	A Phase III open-label, multicenter trial of maintenance therapy with avelumab (MSB0010718C) versus continuation of first-line chemotherapy in subjects with unresectable, locally advanced or metas.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003300-23	A1: Falsche Population
(77)	2015-003301-42	A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) as a third-line treatment of unresectable, recurrent, or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003301-42	A1: Falsche Population
(78)	2016-001456-21	A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE 3 STUDY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH STANDARD OF CARE CHEMORADIOTHERAPY (CISPLATIN PLUS DEFINITIVE RADIATION THERAPY) VERSUS STANDARD OF CARE CHEMORADIOTHERAPY IN.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001456-21	A1: Falsche Population
(79)	2016-002322-37	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002322-37	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(80)	2016-002904-15	PHASE 1B/PHASE 3 MULTICENTER STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION REGIMENS THAT INCLUDE AN IMMUNE AGONIST, EPIGENETIC MODULATOR, CD20 ANTAGONIST AND/OR CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY IN PATIEN.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002904-15	A1: Falsche Population
(81)	2016-004373-40	A phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with advanced, metastatic high grade neuroendocrine carcinomas NEC G3 (WHO 2010) pr.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004373-40	A1: Falsche Population
(82)	2016-004434-26	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer – The phase II AVETUX-CRC trial.. EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004434-26	A1: Falsche Population
(83)	2017-000200-23	Phase II clinical trial on the combination of avelumab and axitinib for the treatment of patients with recurrent glioblastoma. EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000200-23	A1: Falsche Population
(84)	2017-001319-36	A Phase 1b/2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study of B-701 Plus Docetaxel Versus Placebo Plus Docetaxel in the Treatment of Locally Advanced or Metastati.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36	A1: Falsche Population
ICTRP			
(85)	EUCTR2016-002322-37-FR	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002322-37-FR	A1: Falsche Population
(86)	EUCTR2016-004373-40-DE	A study to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with neuroendocrine carcinomas. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004373-40-DE	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(87)	EUCTR2016-004434-26-DE	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004434-26-DE	A1: Falsche Population
(88)	EUCTR2017-000200-23-BE	Phase II clinical trial on the combination of avelumab and axitinib for the treatment of patients with recurrent glioblastoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000200-23-BE	A1: Falsche Population
(89)	JPRN-JapicCTI-152997	A Phase I Trial to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, Biological and Clinical Activity of Avelumab (MSB0010718C) in Japanese Subjects With Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors, With Expansion Part in Asian Subjects With Gastric Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152997	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
(90)	NCT01772004	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772004	A1: Falsche Population
(91)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943461	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
(92)	NCT02316197	M3814 as Single Agent and in Combination With Avelumab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02316197	A2: Falsche Intervention
(93)	NCT02395172	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395172	A1: Falsche Population
(94)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(95)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554812	A2: Falsche Intervention
(96)	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576574	A1: Falsche Population
(97)	NCT02580058	A Study Of Avelumab Alone Or In Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone In Patients With Platinum Resistant/Refractory Ovarian Cancer (JAVELIN Ovarian 200). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02580058	A1: Falsche Population
(98)	NCT02584634	Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584634	A1: Falsche Population
(99)	NCT02584829	Localized Radiation Therapy or Recombinant Interferon Beta and Avelumab With or Without Cellular Adoptive Immunotherapy in Treating Patients With Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829	A2: Falsche Intervention
(100)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603419	A1: Falsche Population
(101)	NCT02603432	A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603432	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(102)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625610	A1: Falsche Population
(103)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625623	A1: Falsche Population
(104)	NCT02684006	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684006	A1: Falsche Population
(105)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718417	A1: Falsche Population
(106)	NCT02859454	Avelumab for People With Recurrent Respiratory Papillomatosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02859454	A1: Falsche Population
(107)	NCT02875613	Avelumab for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875613	A1: Falsche Population
(108)	NCT02912572	Study of Avelumab in Patients With MSS, MSI-H and POLE-mutated Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02912572	A1: Falsche Population
(109)	NCT02915523	Phase 1b/2 Study of Avelumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915523	A1: Falsche Population
(110)	NCT02926196	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-1 Antibody Avelumab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926196	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(111)	NCT02938273	Bioimmunoradiotherapy (Cetuximab/RT/Avelumab). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938273	A1: Falsche Population
(112)	NCT02943317	Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Clinical Activity of Defactinib in Combination With Avelumab in Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943317	A1: Falsche Population
(113)	NCT02951156	Avelumab In Combination Regimens That Include An Immune Agonist, Epigenetic Modulator, CD20 Antagonist and/or Conventional Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951156	A1: Falsche Population
(114)	NCT02952586	Study To Compare Avelumab In Combination With Standard of Care Chemoradiotherapy (SoC CRT) Versus SoC CRT for Definitive Treatment In Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck (JAVELIN HEAD AND NECK 100). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952586	A1: Falsche Population
(115)	NCT02953561	Avelumab (antiPDL1) and Azacytidine in Acute Myeloid Leukemia (AML). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953561	A1: Falsche Population
(116)	NCT02968940	Avelumab With Hypofractionated Radiation Therapy in Adults With Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Glioblastoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02968940	A1: Falsche Population
(117)	NCT02994953	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Avelumab in Combination With M9241(NHS-IL12). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994953	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(118)	NCT02999087	Randomized Trial of Avelumab-cetuximab-radiotherapy Versus SOC in LA SCCHN (REACH). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999087	A1: Falsche Population
(119)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000179	A1: Falsche Population
(120)	NCT03006848	A Phase II Trial of Avelumab in Patients With Recurrent or Progressive Osteosarcoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03006848	A1: Falsche Population
(121)	NCT03035630	Sunitinib Followed by Avelumab or the Reverse for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035630	A1: Falsche Population
(122)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03046953	A1: Falsche Population
(123)	NCT03047473	Avelumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047473	A1: Falsche Population
(124)	NCT03050554	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Combined With Avelumab (Anti-PD-L1) for Management of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050554	A1: Falsche Population
(125)	NCT03050814	Standard of Care Alone or in Combination With Ad-CEA Vaccine and Avelumab in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer QUILT-2.004. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050814	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(126)	NCT03074318	Avelumab and Trabectedin in Treating Patients With Liposarcoma or Leiomyosarcoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074318	A1: Falsche Population
(127)	NCT03076554	A Pilot Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Avelumab (MSB0010718C) in Thymoma and Thymic Carcinoma After Progression on Platinum-Based Chemotherapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03076554	A1: Falsche Population
(128)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658	A7: Keine Ergebnisse
(129)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03135769	A1: Falsche Population
(130)	NCT03136406	QUILT-3.039: NANT Pancreatic Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136406	A1: Falsche Population
(131)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147287	A1: Falsche Population
(132)	NCT03147404	Phase II Study of Avelumab in Metastatic Gastropancreatic (GEP) Neuroendocrine Carcinoma (NEC, WHO Grade 3) as Second-line Treatment After Failing to Etoposide+Cisplatin: Integration of Genomic Analysis to Identify Predictive Molecular Subtypes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147404	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(133)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150706	A1: Falsche Population
(134)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03152565	A1: Falsche Population
(135)	NCT03158883	Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158883	A1: Falsche Population
(136)	NCT03167164	QUILT-3.045: NANT Merkel Cell Carcinoma (MCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With MCC Who Have Progressed on or After PD-L1 Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164	A2: Falsche Intervention
(137)	NCT03167177	QUILT-3.046: NANT Melanoma Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Melanoma Who Have Progressed On or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167177	A1: Falsche Population
(138)	NCT03169738	QUILT-3.044: NANT Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With NSCLC Who Have Progressed After Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169738	A1: Falsche Population
(139)	NCT03169764	QUILT-3.047: NANT Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With HNSCC Who Have Progressed on or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169764	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(140)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169777	A1: Falsche Population
(141)	NCT03169790	QUILT-3.052: NANT Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Relapsed CD20-positive NHL. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169790	A1: Falsche Population
(142)	NCT03175666	NANT Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With TNBC Who Have Progressed on or After Anthracycline-based Chemotherapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03175666	A1: Falsche Population
(143)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for NeuroEndocrine Phenotype Prostate Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179410	A1: Falsche Population
(144)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Metastatic Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186326	A1: Falsche Population
(145)	NCT03197571	QUILT-3.048: NANT Urothelial Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Urothelial Cancer Who Have Progressed on or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197571	A1: Falsche Population
(146)	NCT03197584	QUILT-3.051: NANT Ovarian Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Epithelial Ovarian Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care (SoC) Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197584	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(147)	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200587	A1: Falsche Population
(148)	NCT03217747	Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Avelumab in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217747	A2: Falsche Intervention
(149)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03244176	A1: Falsche Population
(150)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258398	A1: Falsche Population
(151)	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers and Expansion Cohort to Oropharyngeal SCCN. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260023	A2: Falsche Intervention
(152)	PER-004-16	A Phase III, open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus platinum-based doublet as a first-line treatment of recurrent or Stage IV PD-L1+ non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-16	A1: Falsche Population
(153)	PER-036-15	A PHASE III OPEN-LABEL, MULTICENTER TRIAL OF AVELUMAB (MSB0010718C) VERSUS DOCETAXEL IN SUBJECTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER THAT HAS PROGRESSED AFTER A PLATINUM-CONTAINING DOUBLET. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-036-15	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
PharmNet.Bund			
(154)	2014-003787-21	AIO KRK-0114 / FIRE-4 Avelumab: Randomised study of the efficacy of cetuximab rechallenge in patients with RAS wild-type mCRC responding to an induction treatment in first-line with FOLFIRI plus cetuximab followed by a maintenance concept with either avelumab or 5-FU plus bevacizumab or continuation of FOLFIRI plus cetuximab - AIO KRK-0114 / FIRE-4 Avelumab: Randomisierte Studie zur Wirksamkeit einer Cetuximab-Reexposition bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und RAS Wildtyp, welche auf eine Induktionsbehandlung in der Erstlinien-Behandlung mit FOLFIRI plus Cetuximab ein Ansprechen zeigten, gefolgt von einem Erhaltungskonzept mit entweder Avelumab oder 5-FU plus Bevacizumab oder Fortsetzung von FOLFIRI plus Cetuximab. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population
(155)	2014-005060-15	A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus docetaxel in subjects with non-small cell lung cancer that has progressed after a platinum-containing doublet. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population
(156)	2015-001537-24	A Phase III, open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus platinum based doublet as a first line treatment of recurrent or Stage IV PD L1+ non small cell lung cancer. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population
(157)	2015-002429-20	A PHASE 3, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA®) VERSUS SUNITINIB (SUTENT®) MONOTHERAPY IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(158)	2015-002552-27	A PHASE 1B/2 OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE SAFETY, CLINICAL ACTIVITY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF AVELUMAB* (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH OTHER CANCER IMMUNOTHERAPIES IN PATIENTS WITH ADVANCED MALIGNANCIES. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte
(159)	2015-003239-36	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with and/or Following Chemotherapy in Patients with Previously Untreated Epithelial Ovarian Cancer. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population
(160)	2015-003300-23	A Phase III open-label, multicenter trial of maintenance therapy with avelumab (MSB0010718C) versus continuation of first-line chemotherapy in subjects with unresectable, locally advanced or metastatic, adenocarcinoma of the stomach, or of the gastro-esophageal junction. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population
(161)	2015-003301-42	A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) as a third-line treatment of unresectable, recurrent, or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population
(162)	2016-004373-40	A phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with advanced, metastatic high grade neuroendocrine carcinomas NEC G3 (WHO 2010) progressive after first line chemotherapy - Eine offene, multizentrische Phase II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem, gering differenziertem Neuroendokrinen Karzinom NEC G3 (WHO), welches nach der Erstlinienchemotherapie fortschreitet. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(163)	2016-004434-26	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer - The phase II AVETUX-CRC trial. - Avelumab und Cetuximab in Kombination mit FOLFOX bei Patienten mit unbehandeltem metastasiertem kolorektalem Karzinom. PharmNet.Bund. 2017 [Zugriffsdatum: 06.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Falsche Population

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-67 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-67 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JAVELIN Merkel 200

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p>A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cell carcinoma.</p> <p>Einarmige, offene, multizentrische Phase-II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom.</p> <p>Der Studiensponsor für alle Länder außer den USA ist Merck KGaA, der Studiensponsor in den USA ist EMD Serono, Inc.</p>
Einleitung		
2	Hintergrund	<p>Das Merkelzellkarzinom ist ein aggressiver neuroendokriner Hautkrebs, der im lokalen Stadium vor allem mit lokaler Exzision gefolgt von einer Strahlentherapie behandelt wird. Etwa ein Drittel aller Patienten erleiden ein Rezidiv und/oder Metastasenbildung. Für Patienten mit einer nicht resezierbaren, wiederkehrenden, fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung gibt es derzeit keine zugelassene Behandlung. Es handelt sich dabei um ein seltenes Leiden.</p> <p>Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II Zulassungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Die Studie teilt sich in zwei Abschnitte: In Teil A wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Chemotherapielinie zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms erhalten hatten. In Teil B wurden Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom, die noch nicht mit einer systemischen Chemotherapie vorbehandelt wurden, eingeschlossen.</p>
Methoden		
3	Patienten (z.B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einwilligungserklärung; • Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre; • Histologisch bestätigtes metastasiertes Merkelzellkarzinom: <ul style="list-style-type: none"> - Bestätigung der Diagnose durch immunhistochemischen Nachweis von CK20 (oder einer anderen geeigneten Cytokeratin-Expression, wie z. B. Pancytokeratin, AE1/AE3 oder Cam5.2) in der Tumorzelle; - Metastasierte Erkrankung; Patienten mit ausschließlich wiederkehrender oder nicht resezierbarer Erkrankung waren nicht erlaubt; M1 Status musste bei Studieneintritt bestätigt sein; - Keine Vorbehandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms. Vorbehandlung mit adjuvanter Chemotherapie war erlaubt, falls das Ende der Behandlung mindesten sechs Monate vor Studienstart lag;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS von 0 oder 1 bei Studieneinschluss; • Geschätzte Lebenserwartung >12 Wochen; • Messbare Erkrankung mit mindestens einer unidimensional messbaren Läsion gemäß RECIST Version 1.1 (einschließlich Hautläsionen); • Adäquate hämatologische Funktion definiert als Anzahl weißer Blutkörperchen $\geq 3 \times 10^9/l$ mit: <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$; - Lymphozytenzahl $\geq 0,5 \times 10^9/l$; - Blutplättchenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$; - Hämoglobin $\geq 9g/dl$ (Transfusion war erlaubt); • Adäquate hepatische Funktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Gesamt Bilirubin $\leq 1,5 \times OGN$; - Aspartat-Aminotransferase $\leq 2,5 \times OGN$; - Alanin-Aminotransferase $\leq 2,5 \times OGN$; • Adäquate renale Funktion definiert als geschätzte Kreatinin-Clearance >50 ml/min (gemäß Cockcroft-Gault Formel); • Hoch effektive Kontrazeption (Fehlerrate <1%/Jahr) für Männer und Frauen, falls die Möglichkeit einer Empfängnis besteht; <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage; • Gleichzeitige Behandlung mit einem nicht erlaubten Arzneimittel; • Vorbehandlung mit einem Antikörper/Arzneimittel, abzielend auf koregulatorische Proteine der T-Zell-Aktivität (z. B. anti-PD 1, anti-PD L1 oder CTLA 4-Antikörper); • Gleichzeitige antitumorale Behandlung (z. B. zytoreduktive Therapie, Strahlentherapie [Ausnahme palliative Knochenbestrahlung oder oberflächliche Nicht-Zielläsionen], Immuntherapie oder Zytokintherapie außer Erythropoietin). Strahlentherapie für oberflächliche Läsionen war nicht erlaubt, falls die Läsionen als Zielläsionen in der Auswertung der Wirksamkeit berücksichtigt wurden oder die Auswertung der Wirksamkeit beeinflussen hätte können; • Große Operation (ausgenommen diagnostische Biopsie) innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Studienbehandlung und/oder auch länger zurückliegend, falls der Patient sich noch nicht vollständig von einer vergangenen Operation erholt hat; • Gleichzeitige systemische Therapie mit Steroiden oder anderen Immunsuppressiva oder Einnahme einer anderen Prüfmedikation innerhalb von 28 Tagen vor Start der Studienbehandlung; eine kurze systemische Therapie (gegen allergische Reaktionen) oder die Behandlung von immunvermittelten Unerwünschten Ereignissen war erlaubt; • Patienten mit aktiven Metastasen des ZNS oder mit einer Vorgeschichte einer behandelten Metastase des ZNS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Operation oder Strahlentherapie) wurden ausgeschlossen. Ausnahmen: Vollständige Erholung von der Behandlung, keine Progression in den letzten zwei Monaten und kein Bedarf an einer weiteren Steroid-Therapie;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangene maligne Erkrankung (außer Merkelzellkarzinom) in den letzten fünf Jahren; Ausnahmen: Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, in situ Karzinom der Haut, der Blase, des Zervix, des Kolorektums oder der Brust, niedriggradige intraepitheliale Prostataneoplasie oder Grad 1 Prostatakarzinom); • Vorangegangene Organtransplantation, einschließlich allogene Stammzelltransplantation; • Bekannte Vorgeschichte eines positiven HIV-Tests oder AIDS oder Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion beim Screening (positive HBV-Antigen oder HCV-RNA, falls anti-HCV Antikörper-Screening positiv); • Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung oder aktive Autoimmunerkrankung (Ausnahme: Vitiligo) oder eine Immunschwäche, die eine Behandlung mit Immunsuppressiva erfordert; • Bekannte schwere Überempfindlichkeit gegenüber monoklonalen Antikörpern (CTCAE-Grad ≥ 3, Version 4.0), Vorgeschichte einer Anaphylaxie oder unkontrolliertes Asthma (d. h. mindestens drei Merkmale eines teilweise kontrollierten Asthma); • Bestehende Toxizität in Verbindung mit einer Vorbehandlung vom CTCAE-Grad >1 (Version 4.0); eine sensorische Neuropathie vom Grad ≤ 2 war erlaubt; • Schwangere oder stillende Frauen; • Bekannter Alkohol- oder Drogenmissbrauch; • Klinisch signifikante (d. h. aktive) kardiovaskuläre Erkrankung: Schlaganfall (<6 Monate vor Einschluss), Myokardinfarkt (<6 Monate vor Einschluss), instabile Angina, kongestive Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq \text{II}$) oder schwerwiegende kardiale Arrhythmie, die eine Behandlung erfordert; • Alle anderen medizinisch signifikanten Erkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen), die nach Meinung des Prüfarztes die Verträglichkeit der Prüfmedikation beeinträchtigen könnten; • Psychiatrischer Zustand, der das Verständnis der Patienteneinwilligung verhindert oder unmöglich macht; • Eingeschränkte oder nicht gegebene Rechtsfähigkeit; • Nicht-onkologische Vakzintherapie zur Verhinderung von Infektionserkrankungen (z. B. saisonale Grippeimpfung, HPV-Impfung) innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Studientherapie. Impfungen während der Studie waren nicht erlaubt (Ausnahme: Inaktive Vakzine, z. B. inaktivierte saisonale Grippeimpfung). <p>Die Patienten wurden bis zum Datenschnitt am 24. März 2017 in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienzentren in Deutschland, Frankreich und USA rekrutiert.</p> <p><u>Gründe für Studienabbruch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Verschlechterung; • Inakzeptable Toxizität; • Therapeutisches Versagen (Nach radiologischer Feststellung eines Progresses konnte der Patient Avelumab weiter bekommen, solange keine klinische Verschlechterung vorlag und der Prüfarzt der Ansicht war, dass der Patient von der Weiterbehandlung mit Avelumab profitiert.); • Auftreten eines klinisch relevanten Ausschlusskriteriums, das die Sicherheit des Patienten beeinflusst (falls die Beendigung aus Sicht des Prüfarztes und/oder Sponsors als nötig erachtet wurde); • Therapeutisches Versagen, das die Verabreichung eines weiteren Arzneimittels erforderte; • Nebenwirkung vom CTCAE-Grad ≥ 3 oder wiederkehrende Nebenwirkung vom CTCAE Grad 2; • Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führt; • Auftreten einer Schwangerschaft; • Verabreichung einer nicht erlaubten Begleittherapie, bei der im Studienprotokoll ein Behandlungsabbruch vorgesehen ist; • Mangelnde Compliance.
4	Intervention	10 mg/kg Körpergewicht Avelumab i.v. über 60 Minuten (-10 bzw. +20 Minuten) einmal alle zwei Wochen
5	Ziele	Mit dieser Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei Patienten mit einem metastasierten Merkelzellkarzinom evaluiert werden.
6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Dauerhafte Ansprechrates (IERC): Anteil an Patienten mit einem Objektiven Ansprechen mit einer Dauer von mindestens sechs Monaten</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Dauer des Ansprechens (IERC), PFS (IERC), Unerwünschte Ereignisse, OS, Ansprechrates nach sechs und zwölf Monaten, BOR (IERC)</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u> Dauerhafte Ansprechrates (Prüfarzt), BOR (Prüfarzt), Dauer des Ansprechens (Prüfarzt), PFS (Prüfarzt), irBOR, irPFS gemäß modifizierter irRC (IERC), Tumorschrumpfen der Zielläsionen zu verschiedenen Zeitpunkten, Expression von PD-L1, Änderungen löslicher Faktoren, z. B. Zytokinprofile, MCPyV-Status im Tumorgewebe vor Behandlungsbeginn, HRQoL (EQ-5D, FACT-M, Patienteninterviews)</p>
7	Fallzahlbestimmung	Der primäre Endpunkt des Teil B war die Dauerhafte Ansprechrates (IERC), definiert als der Anteil der Patienten mit einem Objektiven Ansprechen gemäß RECIST Version 1.1 mit einer Dauer von mindestens sechs Monaten. Die geplante Fallzahl liegt bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		112 Patienten. Dafür wurde eine wahre Dauerhafte Ansprechrate von 45% angenommen.
8	Zuordnungsmethode	Es fand keine Zuordnung zu bestimmten Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Alle Patienten erhielten Avelumab.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (Open-Label).
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p>Der primäre Endpunkt des Teil B war das Dauerhafte Ansprechen (IERC), definiert als Objektives Ansprechen gemäß RECIST Version 1.1 mit einer Dauer von mindestens sechs Monaten. Die primäre Analyse erfolgte auf Basis des FAS. Für die Dauerhafte Ansprechrate werden zweiseitige Clopper-Pearson-KI berechnet.</p> <p>Time-to-Event Endpunkte (z. B. OS, PFS, Dauer des Ansprechens) werden mithilfe der Kaplan-Meier-Methodik ausgewertet.</p> <p>Die folgenden Analysen sind geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Explorative Interimanalyse: Drei Monate nach Therapiebeginn des 25. Patienten. In der Interimanalyse werden die folgenden Teilmengen des FAS betrachtet: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten im FAS mit ≥ 6 Wochen Follow-Up - Patienten im FAS mit ≥ 3 Monaten Follow-Up - Patienten im FAS mit ≥ 6 Monaten Follow-Up • Primäre Analyse: 15 Monate nach Therapiebeginn des letzten Patienten <p>Weitere Analysen können nach Bedarf durchgeführt werden.</p> <p>Für die beiden geplanten Analysen wird jeweils ein teilweiser Datenbankschluss durchgeführt. Der komplette Datenbankschluss findet fünf Jahre nach Beginn der Therapie des letzten eingeschlossenen Patienten statt oder zum Zeitpunkt des Todes des letzten Patienten, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Screening-Analyseset: Diese Population umfasst alle Patienten mit einer unterschriebenen Einwilligungserklärung und wird zur Darstellung des Patientenflusses herangezogen.</p> <p>FAS/Safety-Analyseset: Diese Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten haben.</p> <p>PP-Analyseset: Diese Population umfasst alle Patienten des FAS, die zusätzlich die folgenden Kriterien erfüllen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Messbare Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1 (IERC Bewertung); • Distale metastasierte Erkrankung; • Histologisch bestätigtes Merkelzellkarzinom mit immunhistochemisch bestätigtem Nachweis von CK20 (oder einer anderen geeigneten Cytokeratin-Expression, wie z. B. Pancytokeratin, AE1/AE3 oder Cam5.2) gemäß Krankheitsgeschichte im eCRF; • Patienten ohne Tumorbewertung >5 Wochen nach letzter Behandlung werden vom PP-Analyseset ausgeschlossen (außer Progression oder Tod innerhalb dieser Zeit; in diesem Fall wird der Patient nicht vom PP-Analyseset ausgeschlossen) <p>Auf Basis dieser Population erfolgen zusätzliche Sensitivitätsanalysen der Wirksamkeitsendpunkte. Falls das PP-Analyseset mindestens 95% des Safety-Analysesets enthält, wird auf die Analysen, die auf dem PP-Analyseset basieren, verzichtet.</p> <p><u>Fehlende Werte:</u> Die Daten wurden wie beobachtet ausgewertet; fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Bei teilweise fehlenden Datumsangaben wurde wie im SAP beschrieben vorgegangen. Bei vollständigem Fehlen der Datumsangabe wurde kein Ersatzdatum eingetragen.</p>
Resultate		
12	Patientenfluss	Patientenfluss siehe FlowChart (siehe Abbildung 7).
<p>a: nach TREND 2004 (http://www.cdc.gov/trendstatement/).</p> <p>Abkürzungen: AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CK20: Cytokeratin 20; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronischer Patientenfragebogen; EQ-5D: EuroQol fünf Dimensionen Fragebogen; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; FAS: Full-Analysis-Set; HBV: Hepatitis C Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HPV: Human Papillomavirus; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; IERC: Unabhängiges Komitee zur Endpunktbewertung; irBOR: Immunvermitteltes Bestes Gesamtansprechen; irPFS: Immunvermitteltes Progressionsfreies Überleben; irRC: Immunvermittelte Ansprechkriterien; i.v.: Intravenös; KI: Konfidenzintervall; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; NYHA: New York Heart Association; OGN: Obere Grenze des Normalbereichs; OS: Gesamtüberleben; PD-1: Programmierter Zelltod-Rezeptor 1; PD-L1: Programmierter Zelltod-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; PP: Per-Protokoll; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RNA: Ribonukleinsäure ;TREND: Transparent Reporting of Evaluations of Non-Randomized Design; SAP: Statistischer Analyseplan; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

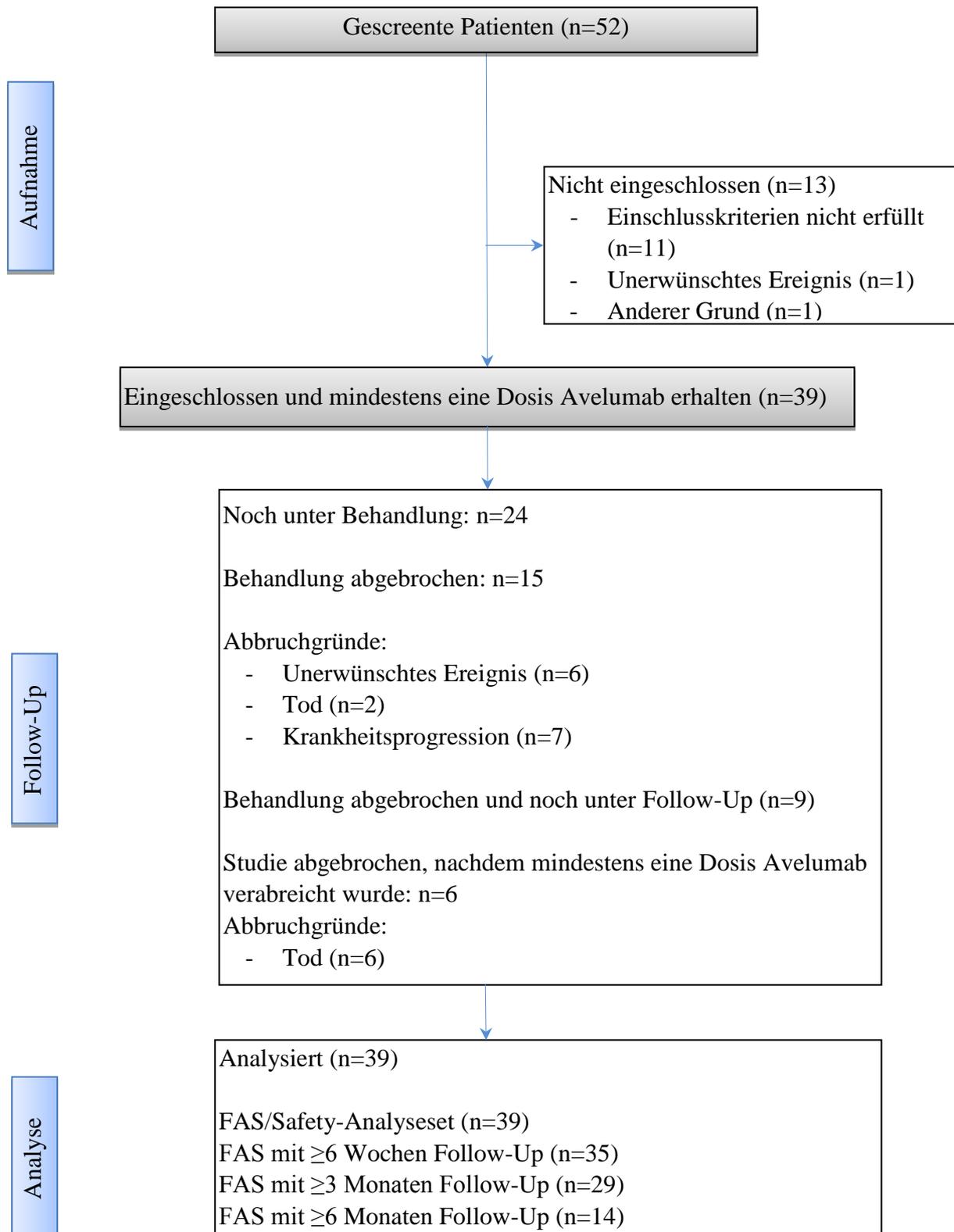


Abbildung 7: Flow-Chart der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B, Datenschnitt vom 24. März 2017)

Abkürzungen: FAS: Full-Analysis-Set.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)

Studie: JAVELIN Merkel 200 (Teil B)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie JAVELIN Merkel 200 (Teil B)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist einarmig und daher nicht randomisiert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist einarmig.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist einarmig.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist einarmig und daher nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist einarmig und daher nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wird keine abschließende Bewertung vorgenommen, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist einarmig und daher nicht verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben gilt allerdings als harter und unverzerrt erhebbarer und auswertbarer Endpunkt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt wird keine abschließende Bewertung vorgenommen, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist einarmig und daher nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt wird keine abschließende Bewertung vorgenommen, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

Endpunkt: Tumoransprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist einarmig und daher nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt wird keine abschließende Bewertung vorgenommen, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

Endpunkt: Symptomatik gemessen anhand der VAS des EQ-5D

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist einarmig und daher nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt wird keine abschließende Bewertung vorgenommen, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist einarmig und daher nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt wird keine abschließende Bewertung vorgenommen, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie JAVELIN Merkel 200 ist einarmig und daher nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt wird keine abschließende Bewertung vorgenommen, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
