

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit  
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm  
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin  
Tel.: 030 27876089- 0  
Fax: 030 27876089-18  
info@dgho.de

22. Juli 2020

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Avelumab**

veröffentlicht am 1. Juli 2020  
Vorgangsnummer 2020-04-01-D-534  
IQWiG Bericht Nr. 936

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Avelumab (Bavencio®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Überlebenszeit
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

---

Geschäftsführender Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand  
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand  
PD Dr. med. Ingo Tamm

## 1. Zusammenfassung

Dies ist eine Neubewertung des Nutzens von Avelumab in der Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms. Avelumab (Bavencio®), induziert durch die Aufhebung des Orphan-Drug-Status. Im ersten Verfahren waren zwei Subgruppen gebildet worden, in diesem Verfahren wird das metastasierte Merkelzellkarzinom als eine Entität bewertet. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Avelumab**

Patienten	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Metastasiertes Merkelzellkarzinom, Erstlinientherapie	nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die ZVT entspricht den aktuellen Empfehlungen. In der Versorgung hat sich Avelumab inzwischen selbst als Standard gegenüber Chemotherapie durchgesetzt.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von ist JAVELIN, eine nicht-randomisierte Studie bei Patienten in der Erst- und Zweitlinientherapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms. Die jetzt vorliegenden Daten sind umfassender und reifer als bei der ersten Nutzenbewertung.
- Avelumab führt in der Erstlinientherapie zu Ansprechraten von etwa 40%, in der Zweitlinientherapie von etwa 30%.
- Die mediane Gesamtüberlebenszeit liegt in den beiden Therapiesituationen bei etwa 20 bzw. 13 Monate. Diese Ergebnisse sind deutlich besser als in den bisherigen Studien mit Einsatz von Zytostatika.
- Die Verträglichkeit von Avelumab ist gut, häufigste Nebenwirkungen sind Fatigue, Infusionsreaktionen und Diarrhoe, alle im CTCAE Grad 1/2. Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt weiter unterhalb der Rate bei Zytostatika, z. B. Cisplatin.

Trotz des Fehlens von Daten aus Phase-III-Studien ist Avelumab beim metastasierten Merkelzellkarzinom aufgrund der hohen Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit heute das Arzneimittel der ersten Wahl.

## 2. Einleitung

Das Merkelzellkarzinom ist ein seltener, aggressiver Hauttumor [1 - 4]. Er gehört zu den neuroendokrinen Tumoren. In der Genese des Merkelzellkarzinoms spielen der Merkel Cell Polyoma Virus (MCV oder MCPyV) und UV Exposition eine wichtige Rolle. Weitere Risikofaktoren sind Immunsuppression und höheres Lebensalter. Die Inzidenz scheint in den letzten Jahren zugenommen zu haben. Die Zahl der Neuerkrankungen wird in Deutschland auf etwa 700 - 800/Jahr geschätzt.

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 75 Jahren, Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Das Merkelzellkarzinom ist charakterisiert durch lokal infiltratives Wachstum und Metastasierung.

Die Prognose ist stadienabhängig. Die Fünfjahresüberlebensraten für Primärtumore mit einem Durchmesser <2 cm liegt zwischen 66 und 75%, für Primärtumore mit einem Durchmesser >2 cm zwischen 50 und 60%, für Patienten mit Lymphknotenmetastasen zwischen 42 und 52%, und für Patienten mit Fernmetastasen zwischen 17 und 18% [1, 5 - 7].

### 3. Stand des Wissens

Das Merkelzellkarzinom gehört zu den chemosensitiven Tumoren [1, 8, 9]. Der Wert einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht gesichert. In der metastasierten Situation werden unterschiedliche Zytostatika eingesetzt, am häufigsten Platin-basierte Schemata in Kombination mit Etoposid. Ein alternatives Regime ist Cyclophosphamid in Kombination mit Doxorubicin und Vincristin. Die Ansprechraten liegen zwischen 20 und 70%, das mediane progressionsfreie Überleben aber nur bei 2-3 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 8-9 Monaten. In der Zweitlinie eingesetzte Zytostatika sind (liposomale) Antracycline, Topotecan und Taxane, die alle durch eine geringe Wirksamkeit (Ansprechrates 10%, medianes PFS 2 Monate) bei kurzen medianen Überlebenszeiten von 5 Monaten gekennzeichnet sind. Eine Verlängerung der Überlebenszeit durch Chemotherapie wurde nicht nachgewiesen und stellt daher keinen Evidenz-basierten Versorgungsstandard dar. Beim Einsatz der Chemotherapie ist vor allem auch die Komorbidität der meist älteren Patienten zu berücksichtigen und damit die Toxizität gegen den möglichen Gewinn einer zytostatischen Therapie abzuwägen.

Merkelzellkarzinome sind sehr immunogen [5]. Im Tumorgewebe können Tumor-infiltrierende Lymphozyten nachgewiesen werden, auf den Tumorzellen findet sich eine PD-L1-Expression. Dabei zeigt sich eine ausgeprägte intra- aber auch interindividuelle Heterogenität. Das hat u. a. dazu geführt, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit Merkelzellkarzinom eingesetzt wurden. Ergebnisse von nicht-randomisierten Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Immuncheckpoint-Inhibitoren beim fortgeschrittenen, nicht-resektablen oder metastasierten Merkelzellkarzinom**

Erstautor / Jahr	Patienten	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (%)	PFÜ <sup>4</sup> (Monate)	ÜL <sup>5</sup> (Monate)
Nghiem, 2019 [10]	Stadium IV, keine Vortherapie	Pembrolizumab	50	56,6	16,8	n. e. <sup>7</sup>
Kaufman, 2017, 2018 [11, 12] D'Angelo, 2020 [13] Dossier	Stadium IV, mit Vorbehandlung	Avelumab	88	33,0	2,7	12,6
Dossier	Stadium IV, ohne Vortherapie	Avelumab	116	39,7	4,1	20,3
Levy, 2020 [14]		Avelumab	47	59,6	8,3	n. e.

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> n. e. – Median nicht erreicht;

Auf der Basis dieser Daten wurde Avelumab für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms von der FDA im Mai 2017, von der EMA im September 2017 zugelassen. Pembrolizumab ist von der FDA in dieser Indikation zugelassen.

## **4. Dossier und Bewertung von Avelumab**

### **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Festlegung einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes ist angemessen. In der Versorgungsrealität hat sich Avelumab in kurzer Zeit durchgesetzt und ist damit selbst zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geworden.

### **4. 2. Studien**

Grundlage der Nutzenbewertung ist die nicht-randomisierte Studie JAVELIN Merkel 200 mit den Teilen

- A: Patienten nach Chemotherapie
- B: Patienten ohne Vortherapie

Deutsche Zentren sind an JAVELIN beteiligt. Daten von JAVELIN wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11 - 13].

### **4. 3. Endpunkte**

#### **4. 3. 1. Mortalität**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller primärer Endpunkt bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Die mediane Gesamtüberlebenszeit liegt sowohl in der Erstlinien- als auch in der Zweitlinientherapie bei mehr als 12 Monaten. Das ist länger als in allen nicht-randomisierten Studien zur Chemotherapie [1, 8].

#### **4. 3. 2. Morbidität**

##### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben**

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt für nicht-vorbehandelte Patienten bei 4,1 Monaten, für vorbehandelte Patienten bei 2,7 Monaten.

##### **4. 3. 2. 2. Remissionsrate**

Die Remissionsrate für nicht vorbehandelte Patienten liegt bei 40%, für vorbehandelte Patienten bei 33%. Ein komplettes Ansprechen wurde in beiden Populationen bei 11-13% dokumentiert.

##### **4. 3. 2. 3. Endpunkt Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen sind relativ selten. Schwere Nebenwirkungen im Schweregrad CDTAE Grad 3/4 betrafen ausschließlich Laborwerte: Erhöhung der CK (1%), Lymphozytopenie (2%), Erhöhung des Cholesterins (1%), Erhöhung der GOT (1%). Häufigste Nebenwirkungen aller Grade waren Fatigue (24%), Infusionsreaktion (17%), Diarrhoe (9%), Asthenie (8%), Exanthem (7%) und Appetitlosigkeit (6%). Mögliche immunvermittelte Reaktionen traten im Grad 1/2 auf: Hypothyreose (3%), Hyperthyreose (2%), Pneumonitis (1%), Typ 1 Diabetes mellitus (1%).

##### **4. 3. 2. 4. Endpunkt Lebensqualität**

Für die Erhebung der Lebensqualität wurden die Fragebögen von FACT-M und EQ-5D-VAS verwandt. Die Verwendung von FACT-M, d. h. dem spezifischen Modul für das Melanom, ist angemessen.

In der Auswertung zeigen sich zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten unter Therapie keine wesentlichen Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert.

## 5. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist sehr kurz. Aus methodischen Gründen findet keine umfassende Bewertung der Daten statt.

Angaben zur Beteiligung von Fachexperten und Patienten fehlen im Bericht.

## 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das Merkelzellkarzinom ist eine seltene Erkrankung. Die Zahl der neuerkrankten Patienten wird in Deutschland auf 700-800/Jahr geschätzt. Mangels größerer randomisierter Studien gab es bisher für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms keinen international etablierten Standard. In der Erstlinientherapie wurden Platin-haltige Kombinationen eingesetzt, wenn der Allgemeinzustand des Patienten das erlaubt. Die Ergebnisse der zytostatischen Therapie sind durch hohe Remissionsraten, aber kurze Remissionsdauern und eine mediane Gesamtüberlebenszeit von <1 Jahr charakterisiert [1-4].

Aufgrund der positiven Ergebnisse mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren hat sich Avelumab nach der Zulassung rasch durchgesetzt. Die längeren Verlaufsbeobachtungen bestätigen die Wirksamkeit. Die Remissionsraten unter Avelumab liegen in der Erstlinientherapie bei 40%, auch in der Zweitlinientherapie bei 30%. Die längeren medianen Langzeitüberlebenszeiten in der Erstlinientherapie unterstützen die Indikation zum frühen Einsatz bei metastasierter Erkrankung. Die positiven Ergebnisse mit Pembrolizumab und dessen Zulassung durch die FDA bestätigen die Wirksamkeit dieser Substanzklasse beim metastasierten Merkelzellkarzinom. Auch Nivolumab ist beim Merkelzellkarzinom wirksam [14].

Die Nebenwirkungsraten liegen weit unter denen einer Cisplatin-Therapie.

Avelumab hat sich in kurzer Zeit zum neuen Standard in der systemischen Therapie des lokal fortgeschrittenen, inoperablen und des metastasierten Merkelzellkarzinoms durchgesetzt.

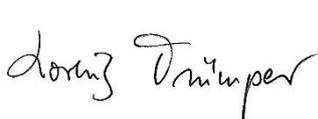
## 7. Literatur

1. AWMF S2k Merkelzellkarzinom (MZK, MCC, neuroendokrines Karzinom der Haut) – Dezember 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-023.html>
2. Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, et al.: Merkel cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers 3:17077, 2017. DOI: [10.1038/nrdp.2017.77](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.77)
3. Becker J, Stang A, Hausen AZ et al.: Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMECC. Cancer Immunol Immunother 2017, Nov 30. DOI: [0.1007/s00262-017-2099-3](https://doi.org/10.1007/s00262-017-2099-3)
4. Harms PW, Harms KL, Moore PS et al.: The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. Nat Rev Clin Oncol 15:763-776, 2018. DOI: [10.1038/s41571-018-0103-2](https://doi.org/10.1038/s41571-018-0103-2)
5. Fondain M, Dereure O, Uhry Z, et al.: Merkel cell carcinoma in France: a registries-based, comprehensive epidemiological survey. J Eur Acad Dermatol Venereol 32:1292-1296, 2018. DOI: [10.1111/jdv.14798](https://doi.org/10.1111/jdv.14798)
6. Vandeven N, Lewis CW, Makarov V, et al. Merkel cell carcinoma patients presenting without a primary lesion have elevated markers of immunity, higher tumor mutation burden, and improved survival. ClinCancer Res 2018;24:963–71.

7. Sridharan V, Muralidhar V, Margalit DN, et al. Merkel cell carcinoma: A population analysis on survival. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:1247–57.
8. Nghiem P, Kaufman H, Bharmal M, et al.: Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncology*, *Future Oncology* 13:14, 1263-1279, 2017. DOI: [10.2217/fon-2017-0072](https://doi.org/10.2217/fon-2017-0072)
9. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget*, 8(45):79731-79741, 2017. DOI: [10.18632/oncotarget.19218](https://doi.org/10.18632/oncotarget.19218)
10. Nghiem, PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al: PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 374:2542-2552, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1603702](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603702)
11. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al.: Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:1374-1385, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30364-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3)
12. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al.: Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 6:7, 2018. DOI: [10.1186/s40425-017-0310-x](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0310-x)
13. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS et al.: Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer* 8:e000674, 2020. DOI: [10.1136/jitc-2020-000674](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000674)
14. Topalian SL, Bhatia S, Amin A et al.: Neoadjuvant Nivolumab for Patients With Resectable Merkel Cell Carcinoma in the CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol* Apr 23, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.00201](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00201)
15. Levy S, Aarts MJB, Eskens FALM et al.: Avelumab for advanced Merkel cell carcinoma in the Netherlands; a nationwide survey. <http://hdl.handle.net/11370/e0c8dd14-ac3a-448d-9d5e-f4e81800f7f7>

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. M. Fluck (Fachklinik Hornheide, Münster) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit  
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm  
Mitglied im Vorstand