



(20694) BAVENCIO, Merck (Schweiz) AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Dezember 2017

1 Zulassung Swissmedic

BAVENCIO wurde von Swissmedic per 05. September 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„Bavencio wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (mMCC), deren Erkrankung nach mindestens einer Chemotherapie fortgeschritten ist.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Zur Dokumentation der klinischen Wirksamkeit von BAVENCIO wurden Daten von 2 Phase I Studien und einer Phase II Studie eingereicht. Des Weiteren wurden unterstützende Daten einer retrospektiven Beobachtungsstudie zur Wirksamkeit aktueller mMCC-Therapien eingereicht. Die Primäranalyse nach mindestens 6 Monaten Behandlung bildet die Basis für das beschleunigte Zulassungsverfahren durch Swissmedic (Kaufman 2016). In der Zwischenzeit liegen weitere Daten einer explorativen Analyse nach mindestens 12 Monaten Behandlung vor.

Studie 1- EMR100070-003, Phase II, (Part A, ongoing)^{1,2}:

Die Studie wurde durchgeführt zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab nach mindestens einer Chemotherapiebehandlung bei Patienten mit mMCC. Es handelt sich um eine prospektive internationale einarmige, multizentrische, open-label, Phase II-Studie an Patienten mit histologisch bestätigtem Stadium IV MCC, deren Erkrankung nach mindestens eine vorhergehende Chemotherapie fortgeschritten war. Es wurden 88 Patienten Alter ≥ 18 Jahre eingeschlossen mit bestätigter Diagnose MCC. Die Patienten wurden mit 10 mg/kg Avelumab einmal alle zwei Wochen (1 Therapiezyklus), bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitätserscheinungen oder dem Auftreten anderer Kriterien für den Therapieabbruch, behandelt. Alle 6 Wochen wurde das Ansprechen mittels einer physischen Untersuchung inkl. Radiologie (CT oder MRI) und fotografischer Bilder der Hautläsionen kontrolliert. Die radiologischen und fotografischen Bilder wurden durch ein unabhängiges Gremium nach den Kriterien von RECIST v. 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid

¹ Kaufman 2016 et al., Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial, *Lancet Oncol.* 2016 Oct;17(10):1374-1385. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3. Epub 2016 Sep 1

² Avelumab Clinical Study Report EMR 100070-003

Tumors) beurteilt. Patienten mit bestätigter vollständiger Response (CR) wurden nach Ermessen des Arztes während mindestens 6 Monaten und maximal 12 Monaten weiter behandelt. Patienten konnten bei einem potentiellen Nutzen über 12 Monate hinaus weiter behandelt werden. Patienten mit radiologisch bestätigter Progression konnten zusätzliche Dosen erhalten, sofern die Krankheitsprogression nicht mit einer deutlichen Verschlechterung des klinischen Zustands einherging.

Als primäre Endpunkte wurden best overall response (BOR), definiert als vollständige Response (CR, complete response), partielle Response (PR), stabile Erkrankung (SD, stable disease) oder progressive Erkrankung (PD, progressive disease) bestimmt (gemäss RECIST, v. 1.1, bestimmt durch einen IERC (Independent Endpoint Review Committee, unabhängiges Endpunktbewertungskomitee). Des Weiteren wurden u.a. folgende sekundäre Endpunkte bestimmt: DoR (Duration of Response), PFS (Progression free survival), OS (Overall Survival) und DRR (Durable Response Rate) gemäss RECIST v. 1.1; behandlungsbedingte unerwünschter Wirkungen (TRAE, treatmentemergent adverse event). Neben weiteren sekundären Endpunkten wurden auch Sicherheits-Endpunkte bestimmt: AEs, klinische Laboruntersuchungen, Vitalparameter, EKG-Parameter. Ausserdem wurden während der Studie die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) mittels Fragebogen EQ-5D und FACT-M dokumentiert. Die Endpunkte wurden im indirekten Vergleich mit Daten aus der retrospektiven Beobachtungsstudie verglichen.

Das mediane Alter betrug 72.5 Jahre (Spanne 33-88 Jahre); 74% (65) der Patienten waren männlich. Von den 88 Patienten waren 81 (92.0%) kaukasischer Abstammung und 49 (55.7%) bzw. 39 (44.3%) der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 bzw. 1. Alle Patienten litten zum Zeitpunkt des Studienbeginns an mMCC und hatten mindestens eine systemische onkologische Therapie gegen die metastatische Erkrankung erhalten. 36 (41%) der 88 Patienten waren mit zwei oder mehr vorherigen Therapien behandelt worden. Bei den meisten Patienten war der Primärtumor ein Hauttumor. 47 (53.4%) Patienten wiesen viszerale Metastasen auf.

Eine objektive Ansprechrate (ORR, objective response rate) wurde in 28 von 88 Patienten erreicht und betrug 31.8 % (95.9% Konfidenzintervall [KI]: 21.9, 43.1), hierunter waren 8 Patienten mit kompletter Remission und 20 Patienten mit partieller Remission. Zweiundzwanzig von 28 (78.6 %) ansprechenden Patienten sprachen innerhalb von 7 Wochen nach der ersten Dosis Bavencio auf die Behandlung an. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen nach der ersten Dosis Bavencio betrug 6 Wochen (Spanne: 6 Wochen bis 18 Wochen). Zum Auswertungstichtag reichte die Ansprechdauer von 2.8 bis 17.5 Monate. Dreiundzwanzig (82.1%) Patienten sprachen am Auswertungstichtag weiterhin an. Basierend auf einer post-hoc Analyse betrug der Anteil der Patienten mit einer DOR \geq 6 Monate 92 % (95%-KI: 70, 98). Das mittlere PFS betrug 2.7 Monate (95%-KI: 1.4, 6.9). Die PFS-Rate nach 6 Monaten betrug 40 % (95%-KI: 29, 50). Zum Analysezeitpunkt hatte sich bei 52 von 88 Patienten einen PFS-Event ereignet; 44 Patienten (50%) wiesen eine Progression auf, 8 (9%) Todesfälle traten auf. Die OS-Rate nach 6 Monaten betrug 69 % (95%-KI: 58, 78). Das mediane OS betrug 11.3 Monate (KI: 7.5, 14.0) basierend auf 43 (49%) der 88 Patienten mit einem Event. 93% der Responder zeigten ein anhaltendes Ansprechen nach mehr als 6 Monaten.

Nach 12 Monaten betrug die ORR 33% (95% KI: 23.3, 43.8), darunter 10 (11.4%) Patienten mit CR (d.h. 2 Patienten mehr als bei der 6-Monats-Analyse) und 19 (21.6%) mit einer PR. Es sprachen insgesamt 29 Patienten auf die Therapie an. Zusätzlich zu den 28 bereits nach wenigen Wochen ansprechenden Patienten (6-Monats-Resultate), zeigte ein Patient erst nach 6-monatiger Behandlung ein Ansprechen. In der 12-Monatsanalyse zeigten 30.6% der Patienten ein anhaltendes Ansprechen von mindestens 6 Monaten (Durable Response Rate: DRR). Die mediane DoR in der 12-Monatsanalyse wurde noch nicht erreicht (2.8-23.3+ Monate, 95% CI 18.0 Monate, nicht abschätzbar), suggeriert aber, dass die Ansprechdauer auf Avelumab beim mMCC weiterhin beständig ist. 74% der Responder zeigten ein mehr als 12 Monate anhaltendes Ansprechen.

Studie 2 – 100070- Obs001: retrospektive Beobachtungsstudie zur Wirksamkeit aktueller mMCC-Therapien (Part A- US, Part B-EU)

Retrospektive Beobachtungsstudie 100070-Obs001 (Part A in US und Part B in EU) würde als historische Referenz in einer vergleichbaren Population zur einarmigen pivotalen Phase II Studie für Patienten mit mMCC nach Versagen mindestens einer Chemotherapie eingereicht.

Part A (USA): Poster: Cowey 2016 Real-world outcomes of patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with second-line or later chemotherapy in a community oncology setting in the US Abstract No. 67567 ISPOR 19th Annual European Congress, Wien Österreich)

Analyse von Patientendaten aus Registern in onkologischen Praxen in den USA über rund 10 Jahre an Patienten mit mMCC die eine 1L oder ≥ 2 Therapielinien Chemotherapie (2L+) erhalten haben.

Part B (EU: D, A, CH; Register-Studie): Poster: Becker 2016 Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC) following second-line chemotherapy Abstract No 2602 ESMO Annual Congress 2016, Kopenhagen Dänemark)

Analyse von Patientendaten aus MCC-Registern aus Deutschland, Österreich und der Schweiz, nach Versagen mindestens einer Chemotherapie.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Die folgenden Sicherheitsdaten basieren primär auf Patientendaten die eine Dosierung von 10 mg/kg Avelumab in der pivotalen Studie (EMR100070-003, N=88) erhielten und der Phase I Studie für Patienten mit fortgeschrittenen Soliden Tumoren (EMR100070-001, N=1650). In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen unter Bavencio Ermüdung (32.4 %), Übelkeit (25.1 %), Diarrhö (18.9 %), verminderter Appetit (18.4 %), Obstipation (18.4 %), infusionsbedingte Reaktionen (17.1 %), erniedrigtes Gewicht (16.6 %) und Erbrechen (16.2 %). Die häufigsten Nebenwirkungen ≥ 3 . Grades waren Anämie (6.0 %), Dyspnoe (3.9 %) und Abdominalschmerzen (3.0 %). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen und infusionsbedingte Reaktionen.

Das Sicherheitsprofil von Bavencio entspricht dem anderer zugelassener Immun-Onkologika. Am häufigsten ist Bavencio mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen (einschliesslich schwerer Nebenwirkungen) klangen nach Einleitung einer geeigneten medizinischen Therapie oder dem Absetzen von Bavencio ab.

Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung und dem Status einer Ultra-Orphan-Disease, erachtet das BAG das Kriterium der Wirksamkeit von BAVENCIO zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (mMCC) deren Erkrankung nach mindestens einer Chemotherapie fortgeschritten ist, basierend auf den eingereichten Daten, befristet als erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen

Eine Durchstechflasche Bavencio enthält 10 ml Konzentrat mit 200 mg Avelumab.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Bavencio beträgt 10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen und wird als intravenöse Infusion über 60 Minuten verabreicht.

Medizinischer Bedarf

Es gibt derzeit keine zugelassene Therapie zur Behandlung des mMCC. Die europäische Konsensus-Guideline und die amerikanische NCCN-Guideline Version 1.2017 empfiehlt für diese Patienten den Einschluss in klinische Studien als bevorzugte Behandlungsoption (u.a. auch mit anti PD-L1/PD-1). Als systemische Therapieoptionen kommen diverse off-label Mono- und Poly-Chemotherapie-Optionen zum

Einsatz u.a. häufig Cisplatin und Etoposid. In der Zweitlinientherapie werden die Patienten entweder mit einer anderen Chemotherapie behandelt (z.B. Vinkalkaloide) oder sie erhalten keine weitere Therapie (Best Supportive Care). In den retrospektiv von der Zulassungsinhaberin durchgeführten Beobachtungsstudien in den USA und der EU (Cowey 2016, Becker 2016) wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Chemotherapie nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie beim mMCC keine anhaltende Wirksamkeit zeigt und Patienten innerhalb weniger Wochen bis Monate sterben. Die Einjahresüberlebensrate bei den retrospektiv untersuchten Daten lag bei 0.0%. Im Gegensatz zu Chemotherapie zeigte Bavencio eine länger anhaltende Wirksamkeit. Von den Patienten, die auf die Therapie ansprachen, zeigten 93% nach 6 Monaten weiterhin ein Ansprechen. Die Einjahresüberlebensrate betrug in der pivotalen Phase II Studie 52%. Da die Erkrankung häufig innerhalb weniger Wochen zum Tod führt, besteht für die Patienten ein hoher Bedarf einer zugelassenen Behandlungsoption.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
„Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC), deren Erkrankung nach mindestens einer Chemotherapie fortgeschritten ist. Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitätserscheinungen behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.“
- Aufgrund des Auslandpreisvergleiches (APV):
 - Für den Auslandpreisvergleich wurden die FAP aus folgenden Referenzländern berücksichtigt: Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Finnland, Frankreich, Österreich
 - Für den Auslandpreisvergleich galten die folgenden Wechselkurse:
 1 GBP = Fr. 1.26, 1 EUR = Fr. 1.08,
 - Zu einem FAP von Fr. 976.60
- Da kein anderes Originalpräparate zum Zeitpunkt der Aufnahme in der Spezialitätenliste zur Behandlung derselben Krankheit eingesetzt wird und somit kein Arzneimittel mit vergleichbarer Indikation vorliegt, ist derzeit die Durchführung eines therapeutischen Quervergleichs (TQV) nicht möglich.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Durchstechflasche/ Infusionskonzentrat 200 mg in 10 ml	Fr. 976.60	Fr. 1132.60

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. November 2019.