

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## BAVENCIO (AVELUMAB)

Bavencio é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma de células de Merkel metastático (CCM), em 2ª ou subseqüentes linhas, após quimioterapia de primeira linha.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

23/07/2020

---

Bavencio (avelumab)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 13/07/2020

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** avelumab

**Nome do medicamento:** Bavencio

**Apresentação(ões):** Embalagem contendo 1 unidade de concentrado para solução para perfusão com 20 mg/ ml – n.º de registo: 5728308

**Titular da AIM:** Merck Europe B.V.

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

#### AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Bavencio (avelumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: Bavencio é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma de células de Merkel metastático (CCM), em 2ª ou subseqüentes linhas, após quimioterapia de primeira linha.

Concluiu-se que existe sugestão de VTA não quantificável do avelumab nos doentes previamente tratados (2L) face à QT de 2ª linha.

Os dados na população de doentes não previamente tratados são imaturos, advém de uma amostra reduzida e não existem dados comparativos de OS e PFS nesta população, pelo que se considerou a prova insuficiente para concluir sobre VTA nesta população.

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento avelumab no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e

entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

---

### 1. Epidemiologia e caracterização da doença

O carcinoma de células de Merkel (CCM) é uma neoplasia cutânea neuro-endócrina rara, mas com uma incidência crescente. Por ano são diagnosticados cerca de 2500 novos casos por ano nos Estados Unidos da América, não havendo dados publicados em Portugal.

A incidência aumenta com a idade, com idade mediana de 66 anos. É mais frequentemente diagnosticado em caucasianos e no sexo masculino.

O principal fator de risco é a exposição solar, uma vez que maior número de casos em áreas geográficas com índice UV elevado e tendência principal para ocorrer em áreas do corpo expostas ao sol, com cabeça e pescoço. Os indivíduos com o sistema imunitário suprimido apresentam um maior risco em comparação com a população geral. A presença do poliomavírus de células de Merkel está também envolvida no desenvolvimento de CCM.

Esta neoplasia surge habitualmente como um nódulo ou placa violácea, não dolorosa, com um crescimento rápido. Trata-se de um tumor agressivo, sendo que à data do diagnóstico cerca de 30% dos CCM apresentam-se com envolvimento ganglionar e 6-16% com doença metastática. Os locais de metastização à distância mais frequentes são o fígado, o osso, o cérebro, o pulmão ou a pele.

A taxa de recidiva (local, atingimento ganglionar ou metastização à distância) é elevada, estando descrita em meta-análise e séries retrospectivas em 25-75% dos casos. A mediana do tempo até à recidiva no CCM é de 7-9 meses, sendo que 80-90% das recidivas ocorrem durante os primeiros 2 anos.

A sobrevivência aos 5 anos descrita varia entre 41-77%, dependendo do estadió inicial ao diagnóstico. A taxa de mortalidade é elevada, cerca de 65%. Considerando apenas os doentes com doença avançada/metastática, a sobrevivência global rondará os 13 meses, com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 0-18%.

O CCM metastático afeta negativamente a qualidade de vida dos doentes, facto relacionado não só com os efeitos físicos e psicológicos da doença sintomática, mas também decorrente de experiências relacionadas com o tratamento

### 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Avelumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano, que se liga à proteína ligando de superfície celular imunomoduladora PD-L1. Este fármaco pertence à classe de imunoterapia.

A ligação ao PD-L1 vai inibir a interação PD-1/PD-L1. Esta interação atua como um regulador negativo da atividade dos linfócitos T, pelo que quando bloqueada, a resposta imunitária dos linfócitos T fica potenciada, possibilitando a eliminação de células tumorais.

## Bavencio (avelumab)

A sua utilização em contexto do tratamento de Carcinoma de Células de Merkel metastizado foi avaliada prospetivamente no ensaio clínico de fase II JAVELIN Merkel 200 (coorte B em primeira linha<sup>2</sup> e coorte A em segunda linha<sup>3</sup>, após quimioterapia), na dose de 10mg/kg, EV, q14d.

### Descrição das Alternativas Disponíveis:

#### **Primeira Linha**

Não existem estudos prospetivos que avaliem a eficácia e segurança de qualquer medicamento alternativo.

Até ao momento, as opções terapêuticas para o tratamento de carcinoma de células de Merkel metastizado em primeira linha baseavam-se em esquemas de quimioterapia, avaliados apenas em coortes retrospectivas.

Assim, considerando a prática clínica habitual e os dados de alguns desses estudos retrospectivos<sup>4,5</sup>, o esquema de quimioterapia mais utilizado é o duplete de platino (Carboplatino AUC 5 ou Cisplatino 80mg/m<sup>2</sup>, EV, D1), associado a Etoposídeo 100mg/m<sup>2</sup>, EV, D1-3, q21d.

#### **Segunda Linha e posteriores, após quimioterapia**

Não existem estudos prospetivos que avaliem a eficácia e segurança de qualquer medicamento alternativo.

Até ao momento, as opções terapêuticas para o tratamento de carcinoma de células de Merkel metastizado em segunda linha ou posteriores, baseavam-se em esquemas de quimioterapia, avaliados apenas em coortes retrospectivas, que são ainda mais escassas e limitadas do que em primeira linha.

Assim, considerando a prática clínica habitual e os dados de alguns desses estudos retrospectivos<sup>4,6</sup>, os esquemas de quimioterapia mais utilizados são o Topotecano em monoterapia, 2.3 mg/m<sup>2</sup>/d, D1–5, PO, q21d ou o esquema CAV, Ciclofosfamida 1000mg/m<sup>2</sup>, EV, D1; Doxorrubicina 50mg/m<sup>2</sup>, EV, D1; Vincristina 1.4mg/m<sup>2</sup>, EV, D1, q 21d.

### **Adequação das apresentações à posologia:**

As apresentações submetidas no pedido de financiamento cumprem com a posologia estipulada no RCM e o dimensionamento acordado para a DCI.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

	Indicação/Populações	Comparador
1	Doente com carcinoma de células de Merkel metastizado, em 1ª linha de tratamento.	Quimioterapia à escolha do investigador.
2	Doente com carcinoma de células de Merkel metastizado, em ≥ 2ª linha de tratamento.	Quimioterapia à escolha do investigador.

**Nota:** Nos doentes com contra-indicação para imunoterapia, nomeadamente aqueles com história de transplante de órgão ou patologia auto-imune, sob terapêutica imunossupressora crónica, não serão candidatos ao fármaco em análise.

### 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (outcomes) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 2. A Comissão classificou estes outcomes por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Medidas de avaliação	Classificação da importância
<b>Medidas de eficácia</b>	
Sobrevivência global (meses)	Crítico
Sobrevivência livre de progressão (meses)	Importante
Taxa de resposta objetiva (%)	Crítico
Duração da resposta (meses)	Importante
Qualidade de vida (escalas validadas de QoL)	Crítico
<b>Medidas de Segurança</b>	
Taxa de reações adversas grau 3 e 4 (%)	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento (%)	Crítico
N.º de eventos adversos (n)	Importante
Interrupção do tratamento por eventos adversos (n)	Crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Lista de estudos submetidos à avaliação:

1. Estudo JAVELIN Merkel 200 - coorte A<sup>2</sup>
2. Estudo JAVELIN Merkel 200 - coorte B<sup>3</sup>
3. Estudo observacional Obs001<sup>4</sup>

### Estudos excluídos na avaliação:

Nenhum

### Estudos incluídos na avaliação:

#### **Estudo JAVELIN<sup>2,3</sup>**

##### *Desenho de estudo*

Estudo prospetivo, de fase II, com braço único, aberto, multicêntrico, que incluiu doentes adultos com Carcinoma de Células de Merkel (CCM) metastizado, previamente tratados com quimioterapia (coorte A) e sem tratamento prévio (coorte B), submetidos a terapêutica com avelumab na dose de 10mg/kg q14dias (EV), sem grupo de controlo.

##### *Crítérios de inclusão*

Foram incluídos doentes adultos ( $\geq 18$  anos), com diagnóstico histológico confirmado de CCM, em estágio IV (com pelo menos uma lesão mensurável pelos critérios RECIST 1.1) e que tivessem recebido, pelo menos, uma linha de quimioterapia para o tratamento do MCC metastático (coorte A) ou não tivessem recebido tratamento prévio dirigido à doença metastática (coorte B). Os doentes tinham que apresentar uma esperança de vida estimada de mais de 12 semanas, ECOG performance status 0-1, funções hematológica, hepática e renal adequadas e estado imunocompetente (excluídos doentes com VIH, a fazer terapêutica imunossupressora, com cancros hematológicos e transplantes de órgãos realizados anteriormente). Os doentes tinham de ser naïves de terapêuticas dirigidas para as proteínas correguladoras das células T (isto é, inibidores de checkpoints imunitários), não podiam realizar terapêutica oncológica concomitante, nem tratamento sistémico com corticosteróides ou outros fármacos imunossupressores. Não podiam igualmente ter sido submetidos nas 4

## Bavencio (avelumab)

semanas prévias ao início do tratamento, nem durante o estudo, a vacinação para prevenção de doenças infecciosas (com exceção de vacinas inativadas).

### *Aleatorização e ocultação*

Não houve aleatorização dos participantes, uma vez que o estudo era de braço único (2 coortes).

### *Procedimentos*

Foi administrado avelumab na dose de 10mg/kg q14dias (EV), até progressão de doença (podendo ser continuado após progressão radiológica, se benefício clínico percebido pelo investigador), toxicidade inaceitável, retirada de consentimento informado por parte do doente ou, em caso de resposta completa confirmada, após pelo menos 6 meses de tratamento de “consolidação”.

### *Outcomes*

O endpoint primário foi a melhor resposta global confirmada (BOR), definida como resposta completa (RC), resposta parcial (RP), doença estável (DE) ou progressão da doença (PD) de acordo com os critérios RECIST versão 1.1. A resposta objetiva foi definida como o conjunto de respostas completas e parciais.

Os endpoints secundários incluíram a duração de resposta (DDR), sobrevivência livre de progressão (SLP) e sobrevivência global (SG), avaliação da qualidade de vida (utilização do questionário específico de melanoma FACT-M e o questionário genérico EQ-5D-5L) e segurança (número e gravidade de eventos adversos relacionados com o tratamento).

A relação entre a eficácia e a expressão de PD-L1 (PD-L1+) e a infeção por poliomavírus (MCPyV+) foi realizada como análise exploratória.

### *Análise estatística*

A dimensão amostral calculada foi de 84 participantes, de modo a que o estudo pudesse demonstrar uma ORR (definida como a proporção de doentes com uma BOR confirmada de RC ou RP) superior a 20%, tendo este valor sido selecionado devido à taxa de resposta que tem sido descrita com a imunoterapia em determinados tipos de tumores (aproximadamente 20%).

Os endpoints de tempo até evento foram analisados por métodos de Kaplan-Meier methods; as medianas e respetivos ICs foram calculados através do método de Brookmeyer-Crowley.

As análises foram feitas por intenção de tratar.

# Bavencio (avelumab)

## Resultados

### *Fluxo de doentes*

O estudo incluiu 88 doentes na coorte A e 39 doentes na coorte B.

A Figura 1 descreve o fluxo global de doentes.

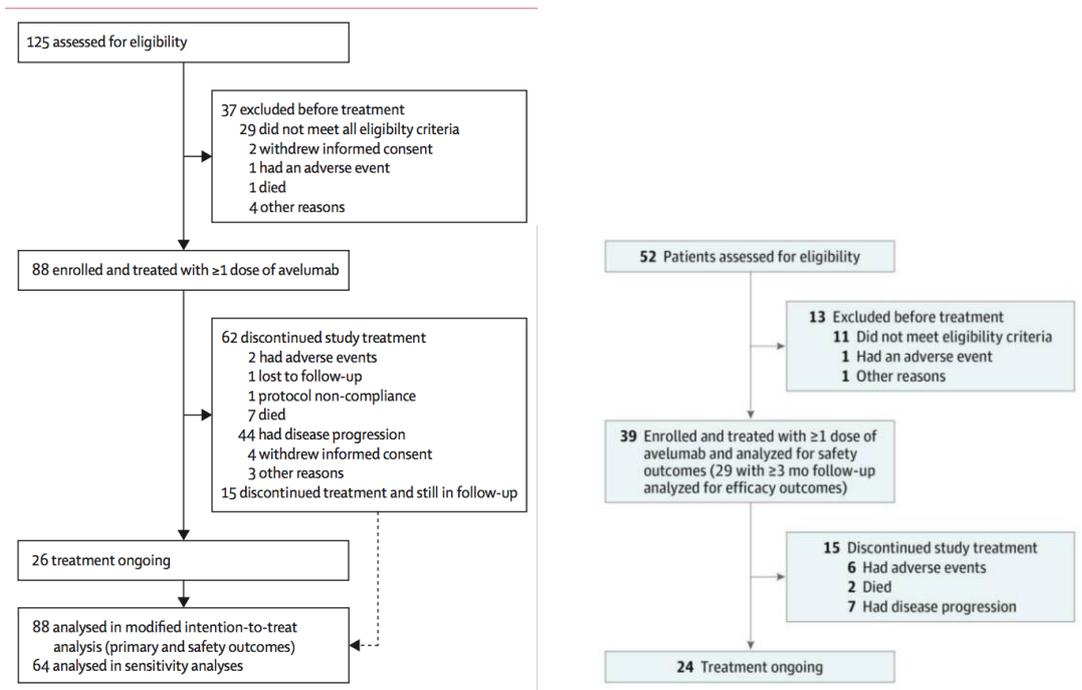


Figura 1 - Fluxo de doentes do ensaio JAVELIM: coorte A (esquerda) e coorte B (direita) (fonte: extraído da referência 2 e 3).

### *Características basais dos doentes*

As características basais dos doentes estão representadas na tabela III.

Tabela I - Características basais dos doentes coorte A (esquerda) e coorte B (direita) (fonte: extraído da referência 2 e 3).

## Bavencio (avelumab)

Patients (n=88)		Characteristic	
Age (years)	72.5 (64.5-77.0)	Age, No. (%)	
<65	22 (25%)	< 65 years	8 (20.5)
≥65	66 (75%)	≥ 65 years	31 (79.5)
Sex		Median (range), years	75.0 (47-88)
Male	65 (74%)	Sex, No. (%)	
Female	23 (26%)	Male	30 (76.9)
Pooled region		Female	9 (23.1)
North America	51 (58%)	Race, No. (%)	
Europe	29 (33%)	White	33 (84.6)
Rest of world	8 (9%)	Black or African American	1 (2.6)
Site of primary tumour		Not collected at the site	4 (10.3)
Skin	67 (76%)	Unknown	1 (2.6)
Lymph node	12 (14%)	Eastern Cooperative Oncology Group performance status, No. (%)	
Other*	2 (2%)	0	31 (79.5)
Missing	7 (8%)	1	8 (20.5)
Metastatic involvement at study entry	88 (100%)	Site of primary tumor, No. (%) <sup>a</sup>	
Visceral disease at study entry		Skin	39 (100.0)
Present	47 (53%)	Visceral metastases at baseline, No. (%)	
Absent	41 (47%)	Present	26 (66.7)
Sum of target lesion diameters (mm)	79.0 (43.0-138.0)	Absent	8 (20.5)
ECOG performance status score		Missing <sup>b</sup>	5 (12.8)
0	49 (56%)	Time from initial diagnosis to study entry, months	
1	39 (44%)	Median	13.0
Time since first diagnosis (months)	19.8 (13.7-33.0)	Range	0.7-120.9
Time since first diagnosis of metastatic disease (months)	10.4 (6.3-17.2)	Time since first metastatic disease diagnosis, months	
Number of previous systemic anticancer treatments		Median	3.1
1	52 (59%)	Range	0.6-27.7
2	26 (30%)	Prior chemotherapy, No. (%)	
3	7 (8%)	Yes	5 (12.8)
≥4	3 (3%)	No	34 (87.2)
Time since last progression of disease (months)	1.3 (0.8-2.0)	Receiving prior chemotherapy, per disease state, No. (%)	
Lymphocyte count status at study entry		Neoadjuvant	0
Normal	35 (40%)	Adjuvant	3 (7.7)
Decreased	53 (60%)	Locally advanced	2 (5.1)
Increased	0	Metastatic	0
Tumour PD-L1 expression <sup>†</sup>			
Positive	58 (66%)		
Negative	16 (18%)		
Not assessable <sup>‡</sup>	14 (16%)		
Tumour Merkel cell polyomavirus status <sup>§</sup>			
Positive	46 (52%)		
Negative	31 (35%)		
Not assessable <sup>‡</sup>	11 (13%)		

### Eficácia - Coorte A

À data de *cut-off* e com um *follow-up* mediano de 16,4 meses, 10 doentes tiveram RC confirmada (11.4%), 19 RP (21.6%), 9 DE (10.2%) e 32 PD (36.4%); o que corresponde a **taxa de resposta objetiva de 33% (IC 95%: 23-44)**.

A duração de resposta (DDR) mediana não foi alcançada (IC 95%: 18,3 – não estimado) e 74% (IC 95%: 53-87%) das respostas tiveram uma duração ≥ 1 ano.

A SLP foi 2,7 meses (IC 95%: 1.4–6.9), sendo que a taxa de doentes livres de progressão ao fim de 1 ano foi de 30%.

A SG foi de 12.9 meses (IC 95%: 7.5 – não estimável), sendo que a taxa de doentes vivos ao fim de 1 ano foi de 52% (IC 95%: 41-62)

## Bavencio (avelumab)

Relativamente à qualidade de vida, pelos menos 60% doentes responderam aos questionários relativos a *outcomes* reportados pelos doentes. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na escala VAS entre a visita final do tratamento e o *baseline*, mas verificou -se um agravamento clinicamente significativo no EQ-5D Index entre a visita final do tratamento e o *baseline* (média -0.08, sendo a MID 0.06-0.09)<sup>5</sup>.

Tabela II - Resultados de qualidade de vida - coorte A (fonte: extraído da referência 4).

Pontuação	Baseline	Sem 13	Sem 25	Sem 37	Sem 49	Sem 55	Sem 61	Sem 67	Sem 73	Último PRO completo antes da EOT	EOT	MID
VAS <sup>a</sup> (n)	72	39	28	21	14	16	9	11	9	30	27	NR
Média (SD)	64,9 (24,00)	-1,59 (16,07)	4,00 (23,06)	7,10 (15,40)	11,79 (25,57)	12,38 (25,88)	8,44 (14,97)	8,82 (17,60)	5,22 (22,48)	3,37 (26,72)	-0,19 (27,09)	7 - 12
Mediana	72,0	-1,00	1,00	5,00	2,00	6,00	1,00	8,00	0,00	0,50	0,00	
Escola de utilidades EQ-5D <sup>b</sup> (n)	72	39	28	21	14	16	9	11	9	30	27	NR
Média (SD)	0,80 (0,155)	-0,02 (0,10)	-0,01 (0,07)	0,03 (0,08)	-0,01 (0,07)	-0,03 (0,10)	-0,00 (0,10)	0,00 (0,08)	0,02 (0,09)	-0,08 (0,20)	-0,08 (0,10)	0,06-0,09 <sup>c</sup>
Mediana	0,83	-0,01	0,00	0,02	0,00	0,00	0,01	-0,02	0,00	-0,01	-0,08	

<sup>a</sup> escala EQ-5D VAS varia entre 0 e 100 para o estado de saúde relatado pelo próprio doente. Uma pontuação mais elevada indica um melhor estado de saúde.

<sup>b</sup> a pontuação EQ-5D Index varia entre 0 e 1. Uma pontuação mais elevada indica um melhor estado de saúde.

<sup>c</sup> MID definida como a alteração mais pequena num PRO que é percebida pelos doentes como benéfica ou que pode resultar numa alteração no tratamento.

EOT – visita de final do tratamento; MID – diferença mínima importante; n – número de doentes; PRO – *patient-reported outcomes*; Sem – semana; VAS – escala visual analógica.

## Eficácia - Coorte B

Os dados apresentados correspondem a uma análise interina pré-planeada, com um *follow-up* mediano de 5,1 meses. Nesta análise, 4 doentes tiveram RC confirmada (13.8%), 14 RP (48.3%), o que corresponde a taxa de resposta objetiva de 62.1% (IC 95%: 42.3-79.3).

A DDR mediana não foi alcançada (IC 95%: 4.0 – não estimado).

A SLP foi 9.1 meses (IC 95%: 1.9 – não estimável), mas os dados são ainda precoces.

Relativamente à qualidade de vida, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na escala VAS e no EQ-5D Index entre a visita final do tratamento e o *baseline*.

Tabela III - Resultados de qualidade de vida - coorte B (fonte: extraído da referência 4).

	Baseline	Sem 7	Sem 13	Sem 19	Sem 25	Sem 31	Sem 37	Sem 43	Sem 49	Último PRO completo antes da EOT	EOT	MID
VAS <sup>a</sup> , n	33	20	16	15	9	2	3	1	1	3	4	NR
Média (SD)	69,09 (24,93)	-0,65 (25,83)	12,00 (25,53)	2,20 (4,10)	9,07 (35,43)	9,00 (8,49)	16,33 (26,08)	14,00	50,00	0,00 (3,00)	-5,00 (25,10)	7-12 <sup>c</sup>
Mediana	80,00	1,00	3,50	7,00	2,00	9,00	10,00	14,00	50,00	0,00	-7,50	
EQ-5D <sup>b</sup> , n	33	20	16	15	9	2	3	1	1	3	4	NR
Média (SD)	0,82 (0,17)	0,02 (0,09)	-0,00 (0,09)	-0,01 (0,10)	0,05 (0,11)	0,02 (0,23)	-0,04 (0,12)	0,00	0,05	0,10 (0,09)	-0,03 (0,17)	0,06-0,09 <sup>c</sup>
Mediana	0,86	0,00	0,00	0,00	0,04	0,02	0,01	0,00	0,05	0,12	0,00	

<sup>a</sup> a escala VAS EQ-5D varia entre 0 e 100 para o estado de saúde relatado pelo próprio doente. Uma pontuação mais elevada indica um melhor estado de saúde.

<sup>b</sup> A pontuação EQ-5D Index varia entre 0 e 1. Uma pontuação mais elevada indica um melhor estado de saúde.

<sup>c</sup> MID definida como a alteração mais pequena num PRO que é percebida pelos doentes como benéfica ou que pode resultar numa alteração no tratamento.

EOT – visita de final do tratamento; n – número de doentes; MID – diferença mínima importante; PRO – *patient-reported outcomes*; VAS – escala visual analógica; Sem – semana.

## Segurança - Coorte A

## Bavencio (avelumab)

A taxa de reações adversas grau 3 foi de 5%, não tendo sido reportados eventos grau 4.

Não foi reportado nenhum caso de morte relacionada com o tratamento.

70% dos doentes (n=62) apresentaram algum evento adversos. No total, foram reportados 88 eventos de qualquer grau.

Os eventos adversos mais frequentes (com ocorrência > 10%) foram: fadiga (24%) e reação infusional (17%).

No total, 3 doentes suspenderam o tratamento devido a eventos adversos.

### Segurança - Coorte B

A taxa de reações adversas grau 3 foi de 20.5% (n=8), não tendo sido reportados eventos grau 4.

Não foi reportado nenhum caso de morte relacionada com o tratamento.

72% dos doentes (n=28) apresentaram algum evento adversos.

No total, 6 doentes suspenderam o tratamento devido a eventos adversos.

Tabela IV - Resumo dos efeitos adversos observados no estudo JAVELIM coorte A (esquerda) e coorte B (direita) (fonte: extraído da referência 2 e 3).

	Grade 1-2	Grade 3	Treatment-Related Adverse Event	Any Grade, n (%)	Grade ≥3, n (%)
			Any	28 (71.8)	8 (20.5)
Fatigue	21 (24%)	0	Fatigue	9 (23.1)	0
Infusion-related reaction*	15 (17%)	0	Infusion-related reaction	9 (23.1)	1 (2.6)
Diarrhoea	8 (9%)	0	Asthenia	3 (7.7)	0
Nausea	8 (9%)	0	Lipase increased	3 (7.7)	1 (2.6)
Asthenia	7 (8%)	0	Elevated ALT	3 (7.7)	1 (2.6)
Rash	6 (7%)	0	Arthralgia	2 (5.1)	0
Decreased appetite	5 (6%)	0	Blood CPK increased	2 (5.1)	1 (2.6)
Maculopapular rash	5 (6%)	0	Chills	2 (5.1)	0
Blood creatine phosphokinase increase	1 (1%)	1 (1%)	Diarrhea	2 (5.1)	0
Lymphopenia	0	2 (2%)	Dry mouth	2 (5.1)	0
Blood cholesterol increase	0	1 (1%)	Dyspnea	2 (5.1)	0
Aminotransferase increase	0	1 (1%)	Eosinophilia	2 (5.1)	0
Potential immune-mediated treatment-related adverse event†			Nausea	2 (5.1)	0
Hypothyroidism	3 (3%)	0	Pruritus*	2 (5.1)	0
Hyperthyroidism	2 (2%)	0	Pyrexia	2 (5.1)	0
Pneumonitis	1 (1%)	0	Rash maculo-papular*	2 (5.1)	0
Type 1 diabetes mellitus	1 (1%)	0	Weight decreased	2 (5.1)	0
			Autoimmune nephritis	1 (2.6)	1 (2.6)
			Cholangitis	1 (2.6)	1 (2.6)
			Elevated AST	1 (2.6)	1 (2.6)
			Gait disturbance	1 (2.6)	1 (2.6)
			Paraneoplastic encephalomyelitis	1 (2.6)	1 (2.6)
			Polyneuropathy	1 (2.6)	1 (2.6)
			Paraneoplastic syndrome	1 (2.6)	1 (2.6)
			Troponin increased	1 (2.6)	1 (2.6)

## Bavencio (avelumab)

### *Estudo Obs 001 e comparação naïve com quimioterapia*

Foi conduzido um estudo observacional retrospectivo de modo a obter informação que pudesse servir como referência para os dados obtidos com avelumab. Este estudo observacional contou com uma parte A (EUA) e uma parte B (UE), cujos critérios de inclusão e exclusão foram semelhantes aos do estudo JAVELIN Merkel 200.

O objetivo do estudo foi avaliar os *endpoints* clínicos BOR, DoR, DRR, PFS e OS numa população semelhante à do ensaio JAVELIN Merkel 200.

As características demográficas na *baseline* do estudo JAVELIN Merkel 200 e da população imunocompetente do estudo observacional Obs001 encontram-se na tabela VII. A maioria dos doentes do estudo Obs001 apresentavam ECOG 1, sendo que no estudo JAVELIN cerca de metade apresentava ECOG 0 e outra metade ECOG 1. Na coorte europeia e o status ECOG era desconhecido, pelo que existe incerteza sobre a comparabilidade das populações.

Tabela V - Características basais dos participantes no estudo JAVELIN e Obs001 (fonte: extraído da referência 4).

Características	JAVELIN Merkel (n=88)	Estudo Obs001 Parte A (EUA) (n=14)	Estudo Obs001 Parte B (UE) (n=29)
Género (masculino/feminino), n (%)	65/23 (73,9/26,1)	11/3 (78,6/21,4)	18/11 (62,1/37,9)
Idade Média, anos (%)	69,7 (10,7)	72,5 (11,7)	64,4 (11,6)
Região			
América do Norte	51 (58,0)	14 (100,0)	0
Europa	29 (33,0)	0	29 (100,0)
Resto do mundo	8 (9,1)	0	0
ECOG, n (%)			
0	49 (55,7)	0	NA
1	39 (44,3)	13 (92,9)	NA
2	0	0	NA
Desconhecido	0	1 (7,1)	NA
Estádio no momento do diagnóstico, n (%)			
I, IA ou IB	13 (14,8)	1 (7,1)	3 (10,4)
II, IIA ou IIB	11 (12,5)	6 (42,9)	5 (17,2)
III, IIIA ou IIIB	26 (29,5)	4 (28,6)	14 (48,3)
IV	16 (18,2)	1 (7,1)	7 (24,1)
Desconhecido, não confirmado	22 (25,0)	2 (14,3)	NA

Foi ainda considerado como referência comparativa o estudo de Iyer JG (2016) que compila as respostas observadas com o tratamento de quimioterapia em segunda linha numa população com MCC metastático. Este estudo investigou as taxas de resposta e a durabilidade da resposta do tratamento de segunda linha em 30 doentes. Não são apresentadas as características basais desta coorte.

Relativamente aos doentes previamente tratados, a PFS mediana foi sobreponível nas coortes sob quimioterapia e no estudo JAVELIN (comparação naïve).

A OS aos 12m foi de 51% no estudo JAVELIN e de 0% no estudo Obs001, mas este último apresentava um menor número de doentes, e com um status ECOG mais desfavorável.

## Bavencio (avelumab)

A mediana da OS com avelumab nos doentes previamente tratados foi de 12.9 meses (IC95% 7.5 – NE), sendo semelhante à mOS da quimioterapia de 1L obtida em doentes imunocompetentes na parte A do ensaio Obs001 (10.5 meses; IC95% 7.2 – 10.2) (EPAR Bavencio®, 2017).

Tabela VI - Resultados de PFS e de OS nos doentes previamente tratados e QT 1L (fonte: extraído da referência 4).

Parâmetros de eficácia	JAVELIN Merkel 200 seguimento ≥18 meses (n=88)	Estudo Obs001 Parte A <sup>a</sup> (EUA) (n=14)	Estudo Obs001 Parte B <sup>a</sup> (UE) (n=29)	Estudo retrospectivo <sup>b</sup> Iyer JG, 2016 (n=30)
<b>PFS</b>				
Mediana, meses (IC <sub>95%</sub> )	2,7 (1,4 – 6,9)	2,2 (1,2 – 3,5)	3,0 (2,5 – 3,2)	2,0 (1,3 – 2,7)
Taxa de PFS a 12 meses KM, % (IC <sub>95%</sub> )	29% (19 – 39)	0	0	13
<b>OS</b>				
Taxa de OS a 12 meses KM, % (IC <sub>95%</sub> )	51% (40 – 61)	0	0	NR

<sup>a</sup> não se verificou a ocorrência de respostas no grupo de doentes imunocomprometidos do ensaio Obs001 Parte A (n=6) e Parte B (n=5)  
<sup>b</sup> os dados do ensaio de Iyer JG (2016) foram descritos após segunda linha e não são específicos para doentes imunocompetentes (13,3% apresentavam supressão imunitária sistémica)

Não existem dados sobre a mOS da quimioterapia de 2L, que seria a comparação mais adequada para a população dos doentes previamente tratados, existem apenas dados de OS aos 12m, que é de 51% (IC 95% 40-61) e de 0% no estudo Obs001 (comparação *naive*). Este dado é compatível com os dados de PFS dada pelas curvas de sobrevivência.

Tabela VII - Resultados de PFS e OS nos doentes previamente tratados (fonte: extraído da referência 4).

Parâmetro de eficácia	JAVELIN Merkel 200 18 meses (n=88) 2L+	Estudo Obs001 Parte A <sup>a</sup> (n=14) 2L+	Estudo Obs001 Parte B <sup>b</sup> (n=29) 2L+	Estudo Iyer JG (n=30) <sup>c</sup> 2L
DRR a 6 meses, % (IC <sub>95%</sub> )	30,6 (21,0 – 40,3)	0,0 (0,0 – 23,2)	0,0 (0,0 – 11,9)	6,7 (0,8 – 22,1)
PFS a 12 meses, % (IC <sub>95%</sub> )	29 (19 – 39)	0,0	0,0	13,0 (4,0 – 28,0)
OS a 12 meses, % (IC <sub>95%</sub> )	51 (40 – 61)	0,0	0,0	NA
Taxa de resposta completa, n (%)	10 (11,4)	0,0	0,0	3,3

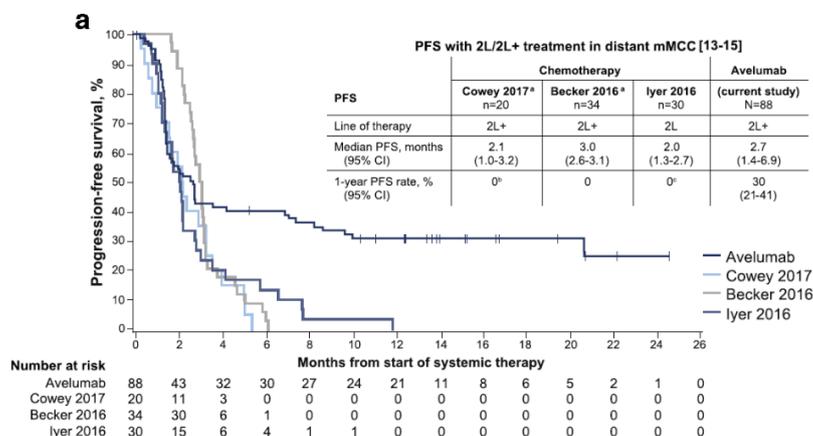


Figura 2 - Curvas de PFS de avelumab (JAVELIN) e QT 2L.

## Bavencio (avelumab)

Os resultados da ORR nos 4 estudos cruzam os respetivos intervalos de confiança, parecendo sobreponíveis.

Tabela VIII - Resultados de resposta nos doentes previamente tratados (fonte: extraído da referência 4).

Parâmetros de eficácia	JAVELIN Merkel 200 Seguimento ≥18 meses (n=88)	Estudo Obs001 Parte A <sup>a</sup> (EUA) (n=14)	Estudo Obs001 Parte B <sup>a</sup> (UE) (n=29)	Estudo retrospectivo <sup>b</sup> Iyer JG, 2016 (n=30)
<b>BOR por critérios RECIST 1.1</b>				
CR, n (%)	10 (11,4)	0	0	1 (3,3)
PR, n (%)	19 (21,6)	4 (28,6)	3 (10,3)	6 (20,0)
SD, n (%)	9 (10,2)	2 (14,3)	3 (10,3)	1 (3,3)
PD, n (%)	32 (36,4)	5 (35,7)	23 (79,3)	22 (73,3)
Não-CR/Não-PD*, n (%)	0	0	0	0
Não-avaliável, n (%)	18 (20,5)	3 (21,4)	0	0
<b>ORR</b>				
Taxa de resposta (CR + PR) (IC <sub>95%</sub> )	33,0 (23,3 - 43,8)	28,6 (8,4 - 58,1)	10,3 (2,2 - 27,4)	7 (23,3) (9,9 - 42,3)
<b>DoR<sup>d</sup></b>				
Mediana, meses (IC <sub>95%</sub> )	NE (18,0 - NE)	1,7 (0,5 - 3,0)	1,9 (1,3 - 2,1)	3,3
<b>DRR</b>				
6 meses, % (IC <sub>95%</sub> )	30,6 (21,0 - 40,3)	0,0 (0,0 - 23,2)	0,0 (0,0 - 11,9)	6,7 (0,8 - 22,1)

\*um doente não tinha doença mensurável na *baseline*, não podendo distinguir-se uma BOR de PR ou SD

<sup>a</sup> não se verificou a ocorrência de respostas no grupo de doentes imunocomprometidos do ensaio Obs001 Parte A (n=6) e Parte B (n=5)

<sup>b</sup> os dados do ensaio de Iyer 2016 foram descritos após segunda linha e não são específicos para doentes imunocompetentes (13,3% apresentavam supressão imunitária sistémica)

<sup>c</sup> IC<sub>95,9%</sub>

<sup>d</sup> baseado no número de doentes com resposta confirmada (CR + PR)

<sup>e</sup> baseado na ORR e na estimativa de *Kaplan-Meier* para durabilidade aos 6 meses

Relativamente à coorte dos doentes não previamente tratados, só são apresentados resultados relativos a taxas de resposta, em que os resultados também parecem sobreponíveis, mas o número de doentes é muito inferior.

Tabela IX - Resultados de resposta nos doentes não previamente tratados (fonte: extraído da referência 4).

Parâmetros de eficácia	JAVELIN Merkel 200 Seguimento ≥18 meses (n=29)	Estudo Obs001 Parte A <sup>a</sup> (EUA) (n=14)	Estudo Obs001 Parte B <sup>a</sup> (UE) (n=29)	Estudo retrospectivo <sup>b</sup> Iyer JG, 2016 Imunocompetentes (n=48)	Estudo retrospectivo <sup>b</sup> Iyer JG, 2016 (n=62)
<b>BOR por critérios RECIST 1.1</b>					
ORR (IC <sub>95%</sub> )	62,1 (42,3 - 79,3)	29,4 (17,5 - 43,8)	31,3 (20,6 - 43,8)	58,3 (43,2 - 72,4)	54,8 (41,7 - 67,5)
<b>DoR</b>					
Mediana, meses (IC <sub>95%</sub> )	NE (4,0 - NE) (n=18 respondedores)	6,7 (1,2 - 10,5)	5,7 (2,6 - 8,7)	NA	2,8
<b>DRR</b>					
6 meses, % (IC <sub>95%</sub> )	NA	15,7 (7,0 - 28,6)	14,9 (7,4 - 25,7)	NA	17,7 (9,2 - 29,5)

<sup>a</sup> no subgrupo de doentes imunocomprometidos (n=16), ocorreram 6 respostas e uma ORR de 37,5%

<sup>b</sup> dos 62 doentes, 23% tiveram supressão imunitária sistémica.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### Sobrevivência global

A mediana da OS com avelumab no estudo JAVELIN nos doentes previamente tratados foi de 12,9 meses (IC<sub>95%</sub> 7,5 - NE). Na comparação naïve submetida pelo titular de AIM, esta é semelhante à mOS da quimioterapia de 1L obtida em doentes imunocompetentes na parte A do ensaio Obs001 (10,5 meses; IC<sub>95%</sub> 7,2 - 10,2). Não existem dados sobre a mOS da quimioterapia de 2L, que seria a comparação mais adequada para a população dos doentes

## Bavencio (avelumab)

previamente tratados, existem apenas dados de OS aos 12m, que é de 51% (IC 95% 40-61) e de 0% no estudo Obs001 (comparação naïve).

Os dados para os doentes não previamente tratados não estão disponíveis.

### ***Sobrevivência livre de progressão***

Relativamente aos doentes previamente tratados, a PFS mediana foi sobreponível nas coortes sob quimioterapia (1L e 2L) e no estudo JAVELIN (comparação naïve).

Não foram apresentados dados comparativos nos doentes não previamente tratados.

Taxa de resposta objetiva e duração da resposta

Os resultados da ORR nos 4 estudos cruzam os respetivos intervalos de confiança, parecendo sobreponíveis (comparação naïve), tanto nos doentes previamente tratados como nos não previamente tratados.

### ***Qualidade de vida***

Não são apresentados dados comparativos de qualidade de vida. No estudo JAVELIN -coorte A (doentes previamente tratados), não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na escala VAS entre a visita final do tratamento e o *baseline*, mas verificou-se um agravamento clinicamente significativo no EQ-5D Index entre a visita final do tratamento e o *baseline* (média -0.08, sendo a MID 0.06-0.09). Na coorte B (doentes não previamente tratados), não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na escala VAS e no EQ-5D Index entre a visita final do tratamento e o *baseline*.

### ***Eventos adversos***

Não são apresentados dados comparativos relativos aos eventos adversos. Na coorte A do estudo JAVELIN (doentes previamente tratados), 70% dos doentes (n=62) apresentaram alguns eventos adversos. No total, foram reportados 88 eventos de qualquer grau. Os eventos adversos mais frequentes (com ocorrência > 10%) foram: fadiga (24%) e reação infusional (17%).

Na coorte B (doentes não previamente tratados), 72% dos doentes (n=28) apresentaram alguns eventos adversos, e a taxa de reações adversas grau 3 foi de 20.5% (n=8), não tendo sido reportados eventos grau 4.

### ***Interrupção do tratamento por eventos adversos***

Na coorte A do estudo JAVELIN, 3 doentes (n=88) suspenderam o tratamento devido a eventos adversos.

Na coorte B (doentes não previamente tratados), 6 doentes (n=39) suspenderam o tratamento devido a eventos adversos.

### ***Mortalidade relacionada com o tratamento***

## Bavencio (avelumab)

Não são apresentados dados comparativos relativos à mortalidade relacionada com o tratamento. No estudo JAVELIN (coorte A e B) não foi reportado nenhum caso de morte relacionado com o tratamento.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa, o que diminui consideravelmente a nossa confiança nos resultados.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Os estudos apresentados e analisados não foram comparativos, têm um número limitado de doentes incluídos (principalmente na coorte B) e um tempo de *follow-up* curto (principalmente na coorte B), o que confere um nível de qualidade de evidência baixo.

No entanto, considera-se que o fármaco em avaliação demonstrou evidência de eficácia e segurança no tratamento de doentes com CCM metastizado previamente tratados com quimioterapia. Nos doentes com CCM metastizado não tratados previamente não é possível tirar conclusões sobre a eficácia do fármaco em análise.

Assim, pela demonstração de eficácia e segurança num estudo prospetivo de fase II, e face à inexistência de estudos prospetivos com quimioterapia, considera-se que na população de doentes previamente tratados (ou seja, em  $\geq 2^{\text{a}}$  linha), o fármaco Avelumab apresenta **VTA, mas não quantificável**.

Na população de doentes não previamente tratados (ou seja, em  $1^{\text{a}}$  linha), não é possível concluir sobre a existência ou não de VTA.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do avelumab ‘como monoterapia, para o tratamento de doentes adultos com carcinoma de células de Merkel metastático (CCM)’.

Para esta avaliação foi considerado o estudo JAVELIN e uma comparação *naïve* com um estudo observacional de QT (estudo Obs001), apesar das francas limitações metodológicas, dado tratar-se de um medicamento órfão numa doença com escassas opções terapêuticas alternativas (e para as quais a evidência é de muito baixa qualidade).

## Bavencio (avelumab)

Existe sugestão de superioridade do avelumab nos doentes previamente tratados (2L) face à QT de 2ª linha. A OS aos 12m é de 51% (IC 95% 40-61%) no estudo JAVELIN e de 0% no estudo Obs001 (comparação *naive*).

Relativamente à segurança, o estudo JAVELIN mostrou um perfil de toxicidade aceitável, sendo as reações adversas mais frequentes foram fadiga (24%) e reação infusional (17%).

No entanto, a Comissão realça que a qualidade muito baixa da evidência e as limitações metodológicas francas de uma comparação *naive* diminuem consideravelmente a confiança nos resultados.

Os dados na população de doentes não previamente tratados são imaturos e advêm de uma amostra reduzida (n=39). Além disso, os dados comparativos nesta população (comparação *naive* com estudos observacionais) estão disponíveis apenas para as taxas de resposta, sem informação de OS e PFS. Face a isto, a Comissão considera a prova insuficiente para concluir sobre eficácia e segurança nesta população.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do avelumab em monoterapia, como terapêutica após quimioterapia (segunda linha, 2L), comparativamente a quimioterapia (regime com doxorubicina), no tratamento do carcinoma de células de Merkel metastático (CCM). Foram adotadas as perspetivas da sociedade e do SNS.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada, com três estadios de saúde mutuamente exclusivos: Sobrevivência Livre de Progressão (PFS), Sobrevivência Pós-progressão (PPS) e o estágio absorvente “Morte”.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade. Para a medição da utilização de recursos foram utilizados dados de estudo clínico e consumo hospitalar, sendo os mesmos valorizados com base em fontes oficiais.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do avelumab em comparação com o comparador, regime de quimioterapia com doxorubicina.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

## 11. Conclusões

A Comissão analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do avelumab ‘como monoterapia, para o tratamento de doentes adultos com carcinoma de células de Merkel metastático (CCM)’.

A Comissão conclui que existe sugestão de superioridade do avelumab nos doentes previamente tratados (2L) face à QT de 2ª linha.

Os dados na população de doentes não previamente tratados são imaturos, advêm de uma amostra reduzida e não existem dados comparativos de OS e PFS nesta população, pelo que a Comissão considera a prova insuficiente para concluir sobre VTA nesta população.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes dados:

- Num estudo prospetivo de braço único (JAVELIN Merkel 200) a taxa de sobrevivência aos 12m foi de 51% (IC 95% 40-61%). Num estudo observacional (Ob001) com critérios de inclusão e exclusão semelhantes ao do estudo JAVELIN, a taxa de sobrevivência aos 12m foi de 0% (comparação *naive*).
- No estudo JAVELIN, o perfil de segurança mostrou uma taxa de EAs graves de 5%, sem casos de morte relacionada com o tratamento. As reações adversas mais frequentes foram fadiga (24%) e reação infusional (17%).

No entanto, a Comissão realça que a qualidade muito baixa da evidência e as limitações metodológicas francas de uma comparação *naive* diminuem consideravelmente a confiança nos resultados.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

## Bavencio (avelumab)

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (avelumab). INFARMED IP. 15 de agosto de 2018.
2. Kaufman H, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo S, et al. Updated Efficacy of Avelumab in Patients with Previously Treated Metastatic Merkel Cell Carcinoma after  $\geq 1$  Year of Follow-up: JAVELIN Merkel 200, a Phase 2 Clinical Trial. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 6, no. 1 (January 19, 2018): 7.
3. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob JJ, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma – A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2018 Sep 1;4(9):e180077
4. Relatório de VTA submetido pelo titular de AIM.