

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BAVENCIO (AVELUMAB)

Tratamento em monoterapia de doentes adultos com carcinoma de células de Merkel metastático (CCM), em primeira linha de tratamento.

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

30/10/2023

Bavencio (Avelumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/10/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Avelumab

Nome do medicamento: Bavencio

Apresentações: *Concentrado para solução para perfusão, frasco para injetáveis de 10ml, 20 mg/ml, nº registo 5728308.*

Titular da AIM: Merck Europe B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento em monoterapia de doentes adultos com carcinoma de células de Merkel metastático (CCM), em primeira linha de tratamento.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Bavencio (Avelumab) foi sujeito a avaliação prévia hospitalar para o Tratamento em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma de células de Merkel metastático (CCM), em primeira linha de tratamento.

Face ao comparador duplete de platina em associação com etoposido, o medicamento avelumab foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Bavencio (Avelumab), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, além dos resultados serem muito incertos, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O carcinoma de células de Merkel (CCM) é uma neoplasia cutânea neuroendócrina 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 deprimido apresentam maior risco em comparação com a população em 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 (fígado, pulmão, osso e cérebro).

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 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%.

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

Considerando a prática clínica habitual e os dados de alguns desses estudos retrospectivos, o esquema de quimioterapia mais utilizado é o duplete de platina (Carboplatina AUC 5 ou Cisplatina 80mg/m², EV, D1), associado a Etoposido 100mg/m², EV, D1-3, q21d

Adequação das apresentações à posologia¹

As apresentações submetidas cumprem a posologia estipulada no RCM, não se prevendo desperdício.

Horizonte temporal¹

O avelumab deve ser utilizado, no carcinoma de células de Merckel, em monoterapia, na dose de 800 mg administrada por via intravenosa durante 60 minutos, em intervalos de 2 semanas. A administração deve limitar-se a doentes adultos e continuar de acordo com o esquema recomendado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento

De acordo com a pesquisa efetuada pela empresa, os dados mais recentes publicados pelo Registo Oncológico Nacional indicam que em 2010 existiram 27 novos casos de CCM em Portugal. O Registo Oncológico Regional do Norte (RORENO) publicou dados relativos a 2011, tendo existido nesse ano 10 novos casos nesta área geográfica do país.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de avelumab no “tratamento em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma de células de Merkel metastático (CCM), em primeira linha de tratamento”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação de avelumab.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<ul style="list-style-type: none">Doente com carcinoma de células de Merkel metastizado em primeira linha de tratamento.	<ul style="list-style-type: none">avelumab	<ul style="list-style-type: none">Dupleto de platina associado a etoposido

Termos de comparação

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p><u>Avelumab</u></p> <p>Dose: 800 mg administrada por via intravenosa durante 60 minutos, em intervalos de 2 semanas.</p> <p>Duração: Até progressão ou toxicidade.</p>
	Medicamento comparador	<p><u>Duplete de palatina com etoposido</u></p> <p>Dose: Carboplatina (AUC 5) ou cisplatina (80mg/m², EV, D1) de 3 em 3 semanas, associado a etoposido 100mg/m², EV, D1-3, também a cada 21 dias por via endovenosa.</p> <p>Duração: Até progressão ou toxicidade.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	<p><i>Pré-medicação</i></p> <p>- anti-histamínico e paracetamol antes das primeiras 4 perfusões.</p>
	Medicamento comparador	NA.

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: *Medida de resultados* e classificação da sua importância

Medidas de Resultado	Pontuação	Classificação da importância
Medidas de Eficácia		
Sobrevida Global	9	Crítica
Qualidade de Vida	9	Crítica
Taxa de resposta objetiva	8	Crítica
Sobrevida livre de progressão	6	Importante
Duração da resposta	6	Importante
Medidas de Segurança		
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítica
Descontinuação por eventos adversos	9	Crítica
Eventos adversos grau 3 ou 4	9	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudo JAVELIN Merkel 200 – parte B²

Desenho de estudo

A eficácia e segurança do avelumab foram investigadas no estudo EMR100070-003, um estudo de fase 2 com duas partes. A Parte A (2L) foi um estudo de braço único, multicêntrico, realizado em doentes com CCM metastático confirmado histologicamente, cuja doença tinha progredido durante ou após a quimioterapia administrada para a doença metastática à distância, com uma esperança de vida de mais de 3 meses.

A Parte B (1L) foi também um estudo de braço único, que incluiu doentes com CCM metastático confirmado histologicamente que não tinham recebido anteriormente terapêutica sistémica em contexto metastático. Este relatório foca-se na parte B (1L), dado que já existe participação do avelumab no tratamento de CCM em 2ª linha.

Os doentes receberam avelumab numa dose de 10 mg/kg em intervalos de 2 semanas até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes com progressão radiológica da doença não associada a deterioração clínica significativa, definida como ausência de novos sintomas ou agravamento dos mesmos, ausência de alterações no estado de *performance* durante mais de duas semanas e sem necessidade de terapêutica de resgate, podiam continuar o tratamento.

Crítérios de inclusão e exclusão

Os doentes com metástases ativas ou antecedentes de metástases no sistema nervoso central (SNC), doença autoimune ativa ou anterior, antecedentes de outras neoplasias malignas nos últimos 5 anos, transplante de órgão, patologias que exigiam imunossupressão terapêutica ou infeção ativa pelo VIH ou hepatite B ou C, foram excluídos.

Aleatorização e ocultação

Estudo de braço único não controlado.

Medidas de resultado

O principal *endpoint* de eficácia foi a resposta duradoura (*durable response rate* – DDR), definida como resposta objetiva (resposta completa (*complete response* - CR) ou resposta parcial (*partial response* - PR)) com uma duração de, pelo menos, 6 meses.

Os *endpoints* secundários incluíram melhor resposta global (*best overall response* – BOR), duração da resposta (*duration of response* – DOR), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG).

Análise estatística

Os *endpoints* de tempo até ao evento foram analisados por métodos de Kaplan-Meier; as medianas e respetivos intervalos de confiança (IC) foram calculadas utilizando o método Brookmeyer-Crowley.

O protocolo do estudo planeou um tamanho amostral de 112 participantes; no entanto, no período final de recrutamento, houve vários participantes a preencher consentimento informado ainda em avaliação, o que resultou em 4 participantes adicionais, num total de 116. Assumindo uma taxa de DDR verdadeira de 45%, a probabilidade de observar o limite inferior do IC 95% acima dos 20% seria de >99% e acima dos 30% de cerca de 90%.

A análise do *endpoint* primário foi realizada por protocolo, após um mínimo de 15 meses de seguimento após recrutamento do último participante.

Foi requerida uma análise interina pela autoridade reguladora de saúde (data de *cutoff* 30 Dezembro de 2016). O protocolo previa uma análise interina quando 29 participantes completassem um seguimento mínimo de 13 semanas (data de *cutoff* 24 março 2017). Foi realizada uma análise interina adicional a 26 de setembro de 2017 para atualizar o relatório para uma agência reguladora, que incluiu 74 doentes, dos quais 39 tinham um mínimo de 6 meses de seguimento.

A análise atual corresponde à análise primária, e inclui todos os 116 doentes recrutados, com um seguimento mínimo de 15 meses desde que o último participante iniciou o fármaco em estudo.

Resultados

Fluxo de doentes

Um total de 152 participantes foram rastreados para participação no estudo, com 116 doentes tendo recebido pelo menos uma dose do fármaco em estudo.

Dentro dos 116 doentes que receberam pelo menos 1 dose, 26 doentes (22,4%) ainda se encontravam em tratamento à data do *cutoff* dos dados (02maio2019) desta análise primária.

Na altura do *cutoff* dos dados, 77,6% dos doentes tinha descontinuado permanentemente o fármaco em estudo. A progressão da doença foi a razão principal para descontinuação (48 doentes, 41,4%) seguida dos eventos adversos (23 doentes, 19,8%). As restantes razões foram morte prévia à progressão (4 doentes, 3,4%), retirada de consentimento (4 doentes, 3,4%), perda para *follow-up* (1 doente, 0,9%) e 'outros' (10 doentes, 8,6%).

O tempo de seguimento mediano foi de 21,2 meses (de 14,9 meses a 36,6 meses).

Características basais dos doentes

A maioria dos participantes eram do sexo masculino e com 65 anos ou mais de idade, com uma idade mediana de 74,0 anos. A maioria dos participantes apresentava um score ECOG basal de 0 (62,1%), sendo que os restantes apresentavam um ECOG de 1 (37,9%).

Tabela 4 – Características basais da população incluída no estudo

Characteristic	Avelumab N=116 (100%)
Sex, n (%)	
Male	81 (69.8)
Female	35 (30.2)
Race, n (%)	
White	75 (64.7)
Black or African American	2 (1.7)
Asian	3 (2.6)
Not collected at the site	35 (30.2)
Unknown	1 (0.9)
Age (years) ^a , n (%)	116 (100.0)
Median	74.0
Minimum, maximum	41, 93
Age category, n (%)	116 (100.0)
< 65 years	22 (19.0)
≥ 65 years	94 (81.0)
65 to < 75	37 (31.9)
75 to < 85	43 (37.1)
≥ 85	14 (12.1)
Geographic Region	
North America	29 (25.0)
Western Europe	75 (64.7)
Australia	9 (7.8)
Asia	3 (2.6)
ECOG PS, n (%)	116 (100.0)
0	72 (62.1)
1	44 (37.9)
Body mass index (kg/m ²) ^b , n (%)	112 (96.6)
Mean ± standard deviation	28.25 ± 5.111
Median	27.15
Minimum, maximum	19.1, 48.9

Source: [Tables 15.1.3.1](#).

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; N/n: number of subjects.

Note: The number of subjects in the Safety Analysis Set was used as the denominator for the calculation of percentage.

a Age (years) = (Date of Informed Consent - Date of Birth + 1)/365.25.

b Body mass index (kg/m²) = weight (kg)/[height (m)]².

Eficácia

Um total de 116 doentes receberam pelo menos 1 dose do fármaco em estudo e foram incluídos na análise de segurança e no *full-analysis set* (FAS). Seis doentes (5,2%) foram excluídos do set de análise por protocolo (PP), por:

Bavencio (Avelumab)

- Não apresentarem doença mensurável por RECIST 1.1 (4 doentes, 3,4%)
- Não apresentarem nenhuma avaliação tumoral pelo menos 5 semanas após a primeira dose do fármaco em estudo, a menos que tivesse ocorrido morte ou progressão da doença previamente (2 doentes, 1,7%).

Taxa de resposta

Em relação à DRR, 35 dos 116 doentes apresentaram respostas duráveis de acordo com a avaliação do IERC, correspondendo a uma DRR de 30,2% (IC 95% 22,0-39,4%).

Uma análise de sensibilidade usando a análise PP foi consistente com a análise do FAS, bem como a avaliação da DRR de acordo com o investigador.

Em relação à melhor resposta global, o tratamento com avelumab resultou numa ORR de 39,7%, incluindo 19 doentes (16,4%) com uma resposta completa confirmada e 27 doentes (23,3%) com uma resposta parcial.

A duração mediana da resposta era 18,2 meses, com uma duração máxima de 28,3 meses que ainda se mantinha à data de *cutoff* dos dados. A proporção de doentes com resposta de pelo menos 6 meses era de 78%, de pelo menos 12 meses 66% e de pelo menos 24 meses era de 45%).

Sobrevida Livre de Progressão

À data de *cutoff* dos dados, 84 de 116 doentes (72,4%) apresentavam um evento de progressão ou morte. A mediana estimada por Kaplan-Meier foi de 4,1 meses (IC 95% 1,4-6,1), com uma SLP máxima de 29,6 meses. A SLP aos 12 meses foi de 31% (IC95% 23-40%).

Sobrevida Global

À data de *cutoff* dos dados (mínimo de 15 meses de seguimento), 58 doentes (50%) tinham morrido.

A mediana da SG foi de 20,3 meses (IC 95% 12,4-indeterminado), com um máximo de tempo de sobrevivência de 34,9 meses. A taxa de SG aos 12 meses foi de 60% (IC 95% 50-68) e aos 24 meses de 49% (IC 95% 39-58).

Qualidade de Vida

Dos 116 doentes na FAS, 104 (89,7%) completaram o EQ-5D e 102 (87,9%) completaram o questionário FACT-M na visita de rastreio. A proporção de doentes que completou os questionários manteve-se em geral acima dos 60% e foi semelhante para os dois questionários.

O índice EQ-5D e o EQ-5D VAS mostraram um padrão semelhante, com aumentos desde a *baseline*, indicando um estado de saúde melhorado durante o tratamento e depois um declínio após a última visita. Os coeficientes de correlação entre o tamanho tumoral e a variação no EQ-5D foram baixos, sem associação clara entre dimensão tumoral e estado de saúde.

No geral, os scores FACT mostraram resultados semelhantes, com aumento desde a *baseline* durante o período de tratamento, seguido de um declínio após a última visita.

Segurança

Globalmente, 100,0% dos doentes apresentaram pelo menos 1 eventos adversos, incluindo 81,0% classificados pelos investigadores como relacionados com o tratamento.

Cerca de 60,3% dos doentes apresentaram eventos adversos de grau ≥ 3 , incluindo 18,1% que foram considerados relacionados com o tratamento.

Trinta doentes (25,9%) descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos, sendo que 12,1% foram relacionados com o tratamento.

Quinze doentes (12,9%) experienciaram eventos adversos levando à morte, nenhum dos quais foi considerado relacionado com o tratamento pelo investigador.

Revisão sistemática da literatura³

Objetivo

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura (RS) com o objetivo de sintetizar a literatura publicada sobre a eficácia, segurança, tolerabilidade e resultados de qualidade de vida associados às intervenções farmacológicas para o tratamento do CCM metastático.

Esta RS é uma atualização de uma RS prévia conduzida a 21 setembro de 2015, e atualizada a 27 de janeiro 2016, 27 de março de 2017 e 6 de junho de 2018.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática com os seguintes critérios de inclusão.

A tabela 5 resume os critérios de inclusão da pesquisa bibliográfica.

Tabela 5- Critérios de inclusão na pesquisa bibliográfica

Inclusion/exclusion criteria	Rationale
Inclusion criteria	
Population: <ul style="list-style-type: none"> • Age: adults aged ≥18 years • Gender: any • Ethnicity: any • Disease: Metastatic MCC <ul style="list-style-type: none"> ○ Distant metastatic MCC ○ Regional or lymph node metastatic MCC Inclusion of case reports was restricted to patients with distant metastases	The patient population of interest to the review comprised of adult patients with metastatic MCC (≥18 years) of any race and gender because MCC can occur at any age but is most common in adults. Therefore, studies focusing solely on children and adolescents were not included in this review.
Intervention: <ul style="list-style-type: none"> • Any pharmacological intervention 	Since the primary objective of the clinical review was to assess the clinical efficacy, quality of life, safety and tolerability associated with pharmacological interventions for the treatment of patients with metastatic MCC, no restriction on pharmaceutical interventions was applied
Study design: <ul style="list-style-type: none"> • All randomized controlled clinical trials (RCTs irrespective of blinding status) • Non-randomized controlled trials • Single-arm trials • Observational studies (retrospective analysis, prospective studies, cohort studies, case control studies, case series, case reports) 	Knowing the paucity of data available for patients with metastatic MCC; no restriction was applied on the basis of study design to capture all the available evidence. Hence, all study designs that could provide clinical evidence were included
Language restrictions: <ul style="list-style-type: none"> • Both English and non-English language studies for all study designs except case reports • Inclusion of case reports was restricted to studies published in English language 	Considering the paucity of data in the population, articles in both English and non-English language were included
Exclusion criteria	
Intervention: <ul style="list-style-type: none"> • Studies exclusively focusing on the role of radiotherapy, chemo-radiotherapy, hormonal therapy, or surgery were excluded • Studies investigating the role of maintenance/consolidation therapy after surgery were excluded • Adjuvant or neo-adjuvant therapy were excluded 	Only pharmacological interventions were considered as relevant comparators for avelumab

A pesquisa foi efetuada nas bases de dados MEDLINE, Embase, e Cochrane Central Trials Register, bem como em fontes de literatura cinzenta.

A pesquisa, seleção e extração de dados foi realizada por 2 investigadores de forma independente, com um 3º para resolver discrepâncias.

Não é referido se foi realizada pesquisa manual de listas de referências e contactados os autores dos principais estudos.

Não é referido se foi realizada uma avaliação de qualidade dos estudos incluídos.

Resultados da revisão sistemática

Na figura 1 encontra-se o diagrama PRISMA.

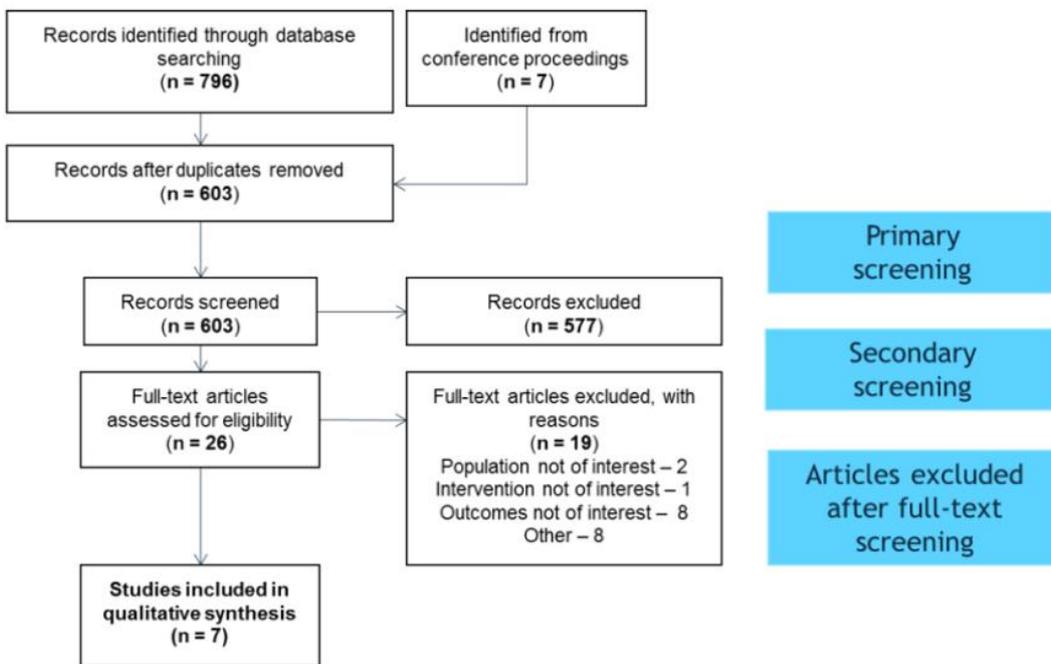


Figura 1- Diagrama PRISMA da revisão sistemática

Foram identificadas 803 citações, das quais apenas 7 cumpriam os critérios de inclusão e exclusão para esta RS.

Tabela 6- Resumo das características dos estudos incluídos na RS

Short reference	Title	Intervention	Study description
Bharmal 2018	Comparative effectiveness of avelumab versus chemotherapy in Merkel cell carcinoma: innovative use of patient insights	avelumab	Javelin Merkel 200, part A, 2L+ Phase 2
D'Angelo 2019	Early objective response to avelumab treatment is associated with improved overall survival in patients with metastatic Merkel cell carcinoma	avelumab	Javelin Merkel 200, part A, 2L+ Phase 2, 18 month follow-up data-cut (March 24, 2017), post-hoc analysis
Nghiem 2019	Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy	pembrolizumab	Cancer Immunotherapy Trials Network-09/Keynote-017, 1L Phase 2, data-cut February 6, 2018
Rabowits 2018	Cabozantinib in Patients with Advanced Merkel Cell Carcinoma	cabozantinib	NCT-02036476, 2L+ Phase 2, data cut-off June 8, 2016
Van Hagen 2018 (a)	Two-year efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A: A registrational study of avelumab in metastatic merkel cell carcinoma (mMCC) progressed on chemotherapy	avelumab	Javelin Merkel 200, part A, 2L+ Phase 2, 2 year follow-up data-cut (September 26, 2017), post-hoc analysis
Van Hagen 2018 (b)	Avelumab treatment of Australian patients with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Experience from an expanded access program(EAP)	avelumab	EAP NCT03089658, data-cut April 2, 2018
Walker 2018	Second-line avelumab treatment of patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Experience from a global expanded access program (EAP)	avelumab	EAP NCT03089658, data-cut January, 2018

É apresentado no relatório o resumo dos resultados de eficácia de cada um dos estudos.

Revisão sistemática sobre quimioterapia para o CCM³

Objetivo

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura (RS) com o objetivo de avaliar os *outcomes* clínicos associados aos regimes de quimioterapia no tratamento do CCM.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática com os seguintes critérios de inclusão.

Tabela 7 - Critérios de inclusão

Box 1. Key eligibility criteria for the systematic literature review.
Inclusion criteria
Population:
<ul style="list-style-type: none">• Age: adults aged ≥ 18 years• Gender: any• Race: any• Disease: metastatic MCC• Distant metastatic MCC (including metastases to distant lymph nodes)• Regional or lymph node metastatic MCC• Inclusion of case reports was restricted to patients with distant metastases
Intervention:
<ul style="list-style-type: none">• Any pharmacological intervention
Study design:
<ul style="list-style-type: none">• All RCTs (irrespective of blinding status)• Nonrandomized controlled trials• Single arm trials• Observational studies (retrospective analysis, prospective studies, cohort studies, case-control studies, case series and case reports)
Language restrictions:
<ul style="list-style-type: none">• Both English and non-English language studies for all study designs except case reports• Inclusion of case reports was restricted to studies published in English language
Exclusion criteria
Intervention:
<ul style="list-style-type: none">• Studies investigating the role of radiotherapy, chemo-radiotherapy, hormonal therapy or surgery were excluded• Studies investigating the role of maintenance/consolidation therapy after surgery were excluded• Adjuvant or neoadjuvant therapy was excluded• Studies investigating the role of targeted therapies were excluded
Subgroup analysis:
<ul style="list-style-type: none">• No subgroup analysis
<small>MCC: Merkel cell carcinoma; RCT: Randomized controlled trial.</small>

A pesquisa foi efetuada nas bases de dados Embase, MEDLINE, MEDLINE-in-process, e CENTRAL, até janeiro de 2016. Foi realizada uma pesquisa de estudos em andamento nas bases de dados Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, bem como nos sítios da Orphanet e GLOBOCAN.

Foram ainda pesquisados resumos de conferências relevantes de 2011 a 2015 (American Academy of Dermatology, American Head and Neck Society, American Society of Clinical Oncology, British Association of Dermatologists, European Association of Dermato Oncology, European Cancer Congress/European Society for Medical Oncology, International Federation of Head and Neck Oncologic Societies, International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Society for Melanoma Research and World Congress of Dermatology).

A pesquisa, seleção e extração de dados foi realizada por 2 investigadores de forma independente, com um 3º para resolver discrepâncias.

Não é referido se foi realizada pesquisa manual de listas de referências e contactados os autores dos principais estudos.

Não é referido se foi realizada uma avaliação de qualidade dos estudos incluídos.

Resultados

O fluxograma da RS é apresentado na figura abaixo.

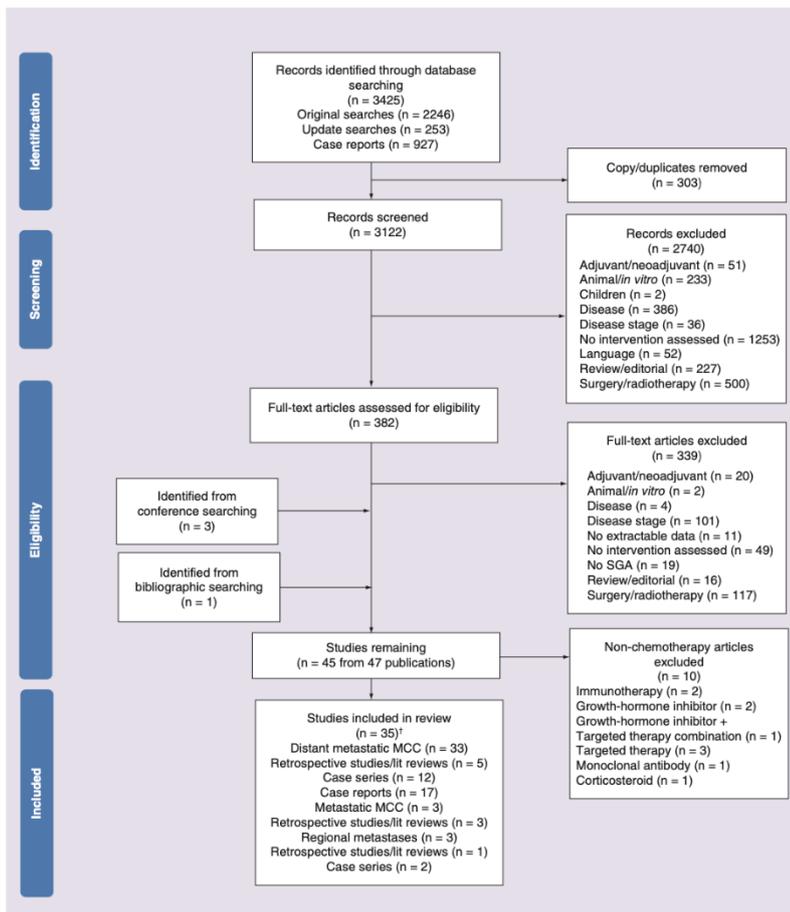


Figura 2 - Fluxograma da RS.

Foram identificadas 47 citações correspondendo a 45 estudos que avaliavam intervenções farmacológicas nos doentes com MCC. Dez dos 45 estudos não avaliavam regimes de quimioterapia e foram excluídos.

Dos estudos reportados nesta revisão, 33 estudos reportaram informação de doentes com metástases à distância; 3 reportaram informação de MCC metastático (sem especificar doença locorregional ou à distância) e 3 reportaram informação de doentes com metástases regionais.

A maioria dos estudos era séries de casos (n=17), 2 eram estudos retrospectivos e 3 eram revisões de literatura.

Tabela 8 – Estudos elegíveis

Study ¹ (year)	Has this study been included in another review? (Yes/no)	Study design	Line of therapy	Study population (n)	Intervention	Ref.
Table 1. List of included studies.						
Distant metastases (n = 33)						
Retrospective studies/literature reviews (n = 5)						
Iyer <i>et al.</i> (2014) [†]	No	Retrospective observational study	First and second line	62	– Platinum plus etoposide; topotecan; platin + VP16, others (carboplatin, etoposide and gemcitabine)	[39] [†]
Satpute <i>et al.</i> (2014)	No	Retrospective observational study	Unclear	13	– Carboplatin + etoposide; cisplatin + etoposide; carboplatin + taxol	[40]
Sharma <i>et al.</i> (1991)	Yes [20,41]	Case report and review of literature	Unclear	46	– Doxorubicin/cyclophosphamide regimens, platinum regimens and miscellaneous regimens	[42]
Tai <i>et al.</i> (2000)	No	Case series and review of literature	Unclear	103	– Cyclophosphamide/ doxorubicin (or epirubicin)/ vincristine combination ± prednisone, etoposide/ cisplatin (or carboplatin)	[20]
Voog <i>et al.</i> (1999)	No	Case series and review of literature	First, second and third line	72 [†]	– Different chemotherapy regimens were used. Most commonly used were – CAV; platinum + etoposide; doxorubicin + cisplatin	[41]
Case series (n = 12)						
Bourne and O'Rourke (1988)	Yes [42]	Case series	Unclear	4	– Cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisolone	[43]
Boyle <i>et al.</i> (1995)	Yes [20,41]	Case series	Unclear	13	– Chlorambucil or mitozantrone alone or etoposide, carboplatin, cyclophosphamide, chlorambucil, vincristine, doxorubicin and epirubicin in various combinations. Four patients received radiotherapy in combination with chemotherapy	[44]
Crown <i>et al.</i> (1991)	Yes [20,41]	Case series	Unclear	9	– Different combinations of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, cisplatin, streptozotocin, fluorouracil, leucovorin, prednisone, methotrexate, melphalan and lomustine	[45]
Fenig <i>et al.</i> (1993)	Yes [41]	Case series	First and second line	2	– Cisplatin -VP 16 and cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil + VP-16	[46]
Feun <i>et al.</i> (1988)	Yes [20,41,42]	Case series	Unclear	6 [†]	– Chemotherapy regimens included a combination of melphalan, dactinomycin and nitrogen mustard, methotrexate, cisplatin and bleomycin, intra-arterial cisplatin and adriamycin-containing regimen	[47]
Grosh <i>et al.</i> (1987)	Yes [20,41,42]	Case series	First and second line	4	– Cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine	[48]
Pectasides <i>et al.</i> (2006)	No	Case series	First and second line	2 [†]	– 1L: carboplatin, etoposide (VP-16) – 2L: cisplatin + ifosfamide + epirubicin	[49]
Redmond <i>et al.</i> (1991)	Yes [20,41]	Case series	Unclear	5	– Cisplatin + etoposide; cisplatin + etoposide + cyclophosphamide, cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine	[50]
Schlaak <i>et al.</i> (2012)	No	Case series	First and second line	4	– Etoposide 100 mg per day; carboplatin, etoposide – Patients also received additional irradiations during chemotherapeutic treatment	[51]

Bavencio (Avelumab)

Case series (n = 12) (cont.)					
Tai <i>et al.</i> (2000)	No	Case series	Unclear	3	– Cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine, etoposide and cisplatin [20]
Tai <i>et al.</i> (2011)	No	Case series	First and second line	4	– Etoposide + carboplatin, etoposide + cisplatin; and etoposide + carboplatin/cyclophosphamide + adriamycin + vincristine [52]
Wynne and Kearsley (1988)	Yes [20,41,42]	Case series	First line	4	– Cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine, prednisone [53]
Case reports (n = 17)					
Barkdull <i>et al.</i> (2004)	No	Case report	First line	1	– Carboplatin + etoposide [54]
Biver-Dalle <i>et al.</i> (2011)	No	Case report	First line	1	– Carboplatin + etoposide [55]
Calza <i>et al.</i> (2002)	No	Case report	First line	1	– Liposomal doxorubicin [56]
Chang <i>et al.</i> (2005)	No	Case report	First line	1	– Palliative chemotherapy with intrathecal methotrexate and a single dose of ifosfamide [57]
Cusick and Refsum (2004)	No	Case report	First line	1	– Chemotherapy (no further details provided) [58]
Davids <i>et al.</i> (2009)	No	Case report	First, second, third and fourth line	1	– Carboplatin with etoposide – Tegafur, 5-chloro-2,4-dihydropyridine, and oxonic acid (S1) – Pazopanib – Palliative doxorubicin [59]
Gaba <i>et al.</i> (2012)	No	Case report	First line	1	– Cisplatin + etoposide [60]
Grenader and Shavit (2011)	No	Case report	First line	1	– Carboplatin/etoposide – The carboplatin dosage was calculated by AUC 5 on day 1, and the dosage of etoposide was calculated by 75 mg/m ² on days 1–3; the treatment was given every week [61]
Krejci <i>et al.</i> (2010)	No	Case report	First line	1	– Doxorubicin + cyclophosphamide [62]
Noell <i>et al.</i> (2014)	No	Case report	First, second and third line	1	– Palliative regimen of carboplatin and etoposide followed by gemcitabine and temozolomide [63]
Orlova <i>et al.</i> (2012)	No	Case report	First line	1	– Cisplatin + etoposide – Octreotide [64]
Santos-Juanes <i>et al.</i> (2015)	No	Case report	First line	1	– Carboplatin + etoposide [65]

Case reports (n = 17) (cont.)					
Shah <i>et al.</i> (2012)	No	Case report	First and second line	1	– Palliative chemotherapy with carboplatin and etoposide – Second-line therapy with TS-1 [66]
Tanemura <i>et al.</i> (2012)	No	Case report	First line	1	– Carboplatin + etoposide [67]
Waldmann <i>et al.</i> (2000)	No	Case report	First and second line	1	– Polychemotherapy (cisplatin + doxorubicin + etoposide + bleomycin) – High-dose polychemotherapy according to the PEI regimen (ifosfamide + carboplatin + etoposide) and ABSTC [68]
Wang <i>et al.</i> (2014)	No	Case report	First line	1	– Palliative regimen of carboplatin and etoposide [69]
Yamana <i>et al.</i> (2004)	No	Case report	First and second line	1	– Cisplatin with or without etoposide [70]

Metastatic MCC (n = 3)

Retrospective studies/literature reviews (n = 3)

Di <i>et al.</i> (1995)	No	Single-arm study	Unclear	5	– Fluorouracil, epirubicin and DTIC [71]
Savage <i>et al.</i> (1997)	Yes [20]	Retrospective observational study	Unclear	4	– Combination of cyclophosphamide, vincristine and doxorubicin. Other chemotherapy regimens used were oral etoposide, epirubicin and cyclophosphamide, and cyclophosphamide once [72]
Voog <i>et al.</i> (1999)	No	Case series and review of literature	First, second and third line	101 [§]	– Different chemotherapy regimens were used [41]

Regional or nodal metastases (n = 3)

Retrospective studies/literature reviews (n = 1)

Voog <i>et al.</i> (1999)	No	Case series and review of literature	First, second and third line	29 [¶]	– Different chemotherapy regimens were used. Most commonly used were CAV, platinum+etoposide and doxorubicin + cisplatin [41]
Case series (n = 2)					
Feun <i>et al.</i> (1988)	Yes [20,41,42]	Case series	Unclear	7 [¶]	– Chemotherapy regimens included a combination of melphalan, dactinomycin and nitrogen mustard, methotrexate, cisplatin and bleomycin, intra-arterial cisplatin, adriamycin-containing regimen [47]
Pectasides <i>et al.</i> (2006)	No	Case series	First and second line	4 [¶]	– 1L: carboplatin, Etoposide (VP-16) – 2L: cisplatin + ifosfamide + epirubicin [49]

[§]Studies that reported outcomes for ≥1 type of metastases are repeated across multiple rows.

[¶]Since conducting our review, this study has been published as a full-text article [73].

[§]Of the 101 patients included in the study, 72 had distant metastases and 29 had regional or nodal metastases.

[¶]Of the 13 patients included in the study, 6 had distant metastases and 7 had regional or nodal metastases.

[¶]Of the six patients included in the study, two had distant metastases and four had regional or nodal metastases.

ABSTC: Autologous blood stem cell transplantation; AUC: Area under the plasma concentration versus time curve; CAV: Cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine; DTIC: Dacarbazine; MCC: Merkel cell carcinoma; PEI: Cisplatin, etoposide and ifosfamide.

Análise comparativa com quimioterapia⁴

Uma vez que o ensaio JAVELIN Merkel 200 era um estudo de braço único e, tendo em conta a ausência de evidência robusta sobre quimioterapia no CCM disponível na literatura, foi conduzido paralelamente ao estudo JAVELIN Merkel 200 um estudo observacional retrospectivo, o estudo 100070-Obs001, de modo a obter informação acerca da efetividade da quimioterapia, numa população de doentes semelhante ao do estudo JAVELIN Merkel 200, para servir como referência para os dados obtidos com avelumab.

Este estudo observacional contou com uma parte A (EUA) e uma parte B (UE), tal como o estudo JAVELIN Merkel 200 (parte A em 1L ou 2L e parte B em 2L), tendo sido conduzido por fornecedores externos (EUA – US Oncology; UE – IMS Health) e utilizando registos médicos extraídos de bases de dados e/ou registos. De modo a permitir a comparabilidade com o ensaio JAVELIN Merkel 200, o estudo observacional foi desenhado para mimetizar os critérios de inclusão das partes A e B do ensaio clínico. O objetivo do estudo foi avaliar os *endpoints* clínicos BOR, DoR, DRR, SLP e SG numa população semelhante à do ensaio JAVELIN Merkel 200.

A parte A do estudo incluiu 87 doentes com CCM foram tratados com quimioterapia (67 doentes sob quimioterapia como 1^a linha terapêutica e 20 doentes em 2^a linha).

Após as revisões sistemáticas da literatura descritas, e dada a impossibilidade de realizar uma comparação indireta formal, o titular de AIM apresentou uma análise comparativa naïve do braço sob avelumab do estudo JAVELIN Merkel 200 e o estudo 100070-Obs001.

A tabela seguinte resume as principais características destes 2 estudos.

Tabela 9 - Características do estudo JAVELIN Merkel 200 e do estudo Obs001

Característica	JAVELIN Merkel 200 Parte A	JAVELIN Merkel 200 Parte B	Estudo Obs001 Parte A – EUA	Estudo Obs001 Parte B – UE
Tipo	Prospetivo, fase II (pivot)	Prospetivo, fase II	Retrospectivo observacional	Retrospectivo observacional
Desenho	Braço único	Braço único	Revisão de base de dados (registos)	Revisão de base de dados (dados)
			médicos eletrónicos seguidos de revisão do seguimento do doente)	recolhidos como parte do registo de CCM)
Contexto	Ambulatório	Ambulatório	Maioritariamente comunitário	Maioritariamente académico
Localização	Multicêntrico (global)	Multicêntrico (global)	Multicêntrico (EUA)	Multicêntrico (Alemanha, Áustria, Suíça)
População	CCM metastático, doença à distância (M1 ou estadio IV)	CCM metastático, doença à distância (M1 ou estadio IV)	CCM metastático, doença à distância (M1 ou estadio IV)	CCM metastático, doença à distância (M1 ou estadio IV)
Linha terapêutica	2L+	1L	2L+, 1L	2L+
Dose de avelumab	10 mg/kg, IV, a cada duas semanas	10 mg/kg, IV, a cada duas semanas	-	-
Duração do tratamento	Até falência terapêutica, toxicidade inaceitável, ou qualquer critério que levasse a descontinuação do ensaio	Até falência terapêutica, toxicidade inaceitável, ou qualquer critério que levasse a descontinuação do ensaio	Baseado na prática clínica do mundo real	Baseado na prática clínica do mundo real
Endpoint primário	BOR confirmada de acordo com critérios RECIST v1.1 por revisão central do IERC	Resposta de longa duração definida como resposta objetiva (completa ou parcial) de acordo com critérios RECIST v1.1 por revisão central do IERC, com duração de pelo menos 6 meses	BOR usando critérios RECIST como guia, como avaliado independentemente por revisores treinados (ou avaliadores), com base em registos médicos eletrónicos seguidos de revisão do seguimento do doente	BOR de acordo com a avaliação clínica, como avaliada pelo médico assistente, com base em dados de registo
Endpoints adicionais de eficácia	DoR, PFS, OS	OS, BOR, DoR, PFS	DoR, DRR, PFS, OS, TTD	DoR, DRR, PFS, OS, TTD
Resultados reportados pelos doentes	Alterações nas pontuações EQ-5D e FACT-M; entrevistas com os doentes	Alterações nas pontuações EQ-5D e FACT-M	-	-

BOR – melhor resposta global; DoR – duração da resposta; DRR – durable response rate; EQ-5D – EuroQoL-5 dimensões; FACT-M – Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; IERC – Independent Endpoint Review Committee; IV – intravenoso; CCM – carcinoma de células de Merkel; CCMm – carcinoma de células de Merkel metastático; OS – sobrevivência global; PFS – sobrevivência livre de progressão; RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; TTD – tempo até descontinuação da terapêutica; EUA – Estados Unidos da América; UE – União Europeia.

Foi identificado ainda outro estudo na RS sobre quimioterapia, o estudo retrospectivo de Iyer et al. 2016, que incluiu 62 doentes com CCM que realizaram quimioterapia com platina + etoposido (maioria dos doentes, 69%), topotecano, platina+VP16, carboplatina, etoposido e gemcitabina.

Este estudo incluiu doentes de 1L e 2L, pelo que se considera que não é uma comparação adequada com a parte B do estudo JAVELIN Merkel 200. Ainda assim, o titular de AIM apresentou os resultados deste estudo, em paralelo com os do estudo 100070-Obs001, mas não justifica esta inclusão.

Taxa de resposta

Em relação à DRR durante 6 meses (*endpoint* primário do ensaio JAVELIN Merkel 200 Parte B), o avelumab apresentou uma taxa de DRR de 30,2% (IC 95% 22,0-39,4%). Nos doentes respondedores, a mediana da duração da resposta com avelumab foi de 18,2 meses (IC 95% 11,2-NE).

A taxa de DDR obtida com quimioterapia foi de 15,7% (IC 95% 7,0-28,6%) no estudo Obs001 e de 17,7% (IC 95% 9,2-29,5%) no estudo de Iyer 2016. A mediana de duração de resposta foi de 6,7 (IC 95% 1,2-10,5) e 2,8, respetivamente.

Os intervalos de confiança a 95% das estimativas de DDR cruzam-se entre os 3 estudos.

Tabela 1 - Resultados de DDR

Parâmetros de DDR	JAVELIN Merkel 200 Parte B (1L) Seguimento ≥15 meses n=116	Estudo Obs001 [†] Parte A (1L) Imunocompetentes n=51	Estudo Iyer 2016 [‡] 1L n=62
	Bavencio®	Quimioterapia	Quimioterapia
DoR*			
Mediana, mese (IC95%)	18,2 (11,3-NE)	6,7 (1,2-10,5)	2,8
Proporção de DoR [†] , % (IC95%)			
3 meses	89 (75-95)	NA	NA
6 meses	78 (63-87)	NA	NA
9 meses	71 (56-82)	NA	NA
12 meses	66 (50-78)	NA	NA
18 meses	52 (34-67)	NA	NA
24 meses	45 (25-63)	NA	NA
DRR			
Aos 6 months, % (IC95%)	30,2 (22,0-39,4)	15,7 (7,0-28,6)	17,7 (9,2-29,5)

[†]A análise primária foi realizada para os doentes imunocompetentes. Ocorreu resposta completa em 3 doentes e resposta parcial em 3 doentes no grupo de doentes imunocomprometidos (n=16). Na população total (n=67), a DoR foi de 5,7 meses (IC95% 2,6 - 8,7) e a DRR aos 6 meses foi de 14,9% (IC95% 7,4 - 25,7).

[‡]Os dados foram reportados após quimioterapia de 1L, não-específico para doentes imunocompetentes, 23% teve imunossupressão sistémica.

*Com base no número de doentes com resposta confirmada (CR + PR).

[†]Com base na ORR e na estimativa de Kaplan-Meier para os 6 meses de duração.

1L - primeira linha; IC - intervalo de confiança; DRR - durable response rate; DoR - duração da resposta; n - número; NA - não avaliável/aplicável; NE - não estimável.

A ORR reportada no estudo JAVELIN Merkel 200 foi de 39,7% e incluiu 19 respostas completas (16,4%) e 27 respostas parciais (23,3%).

Os intervalos de confiança a 95% das estimativas de ORR cruzam-se entre os 3 estudos.

Tabela 2 - Resultados de taxa de ORR

Parâmetro de eficácia	JAVELIN Merkel 200 - Parte B (1L) ≥15 meses de seguimento (n=116)	Estudo 100070-Obs001 [†] (Parte A - EUA, 1L) Doentes imunocompetentes (n=51)	Estudo retrospectivo [‡] (1L) (Iyer 2016) (n=62)
	Bavencio®	Quimioterapia	Quimioterapia
ORR			
Taxa de resposta (CR + PR) %, (IC95%)	39,7 (30,7-49,2)	29,4 (17,5-43,8)	54,8 (41,7-67,5)
BOR de acordo com os critérios RECIST 1.1			
CR, n (%)	19 (16,4)	7 (13,7)	8 (13)
PR, n (%)	27 (23,3)	8 (15,7)	26 (42)
SD, n (%)	12 (10,3)	1 (2,0)	4 (6)
PD, n (%)	48 (41,4)	21 (41,2)	24 (39)
Non-CR/Non-PD, n (%)	1 (0,9)	0	0
NE, n (%)	9 (7,8)	0	0

[†]A análise primária foi realizada para os doentes imunocompetentes. Ocorreu resposta completa em 3 doentes e resposta parcial em 3 doentes no grupo de doentes imunocomprometidos (n=16). [‡]Os dados foram reportados após quimioterapia de 1L, não-específico para doentes imunocompetentes, 23% teve imunossupressão sistémica.

1L, primeira linha; BOR, melhor resposta global; CP, resposta parcial; CR, resposta completa; EUA, Estados Unidos da América; IC, intervalo de confiança; NA, não avaliado; NR, não descrito; ORR, taxa de resposta global; PD, progressão da doença; SD, doença estável.

SLP

A mediana da SLP observada no estudo JAVELIN Merkel 200 foi de 4,1 meses (IC95% 1,4-6,1). A SLP mediana com quimioterapia foi de 4,6 meses (IC95% 2,8-7,7) no estudo 10070-Obs001 e de 94 dias (3,13 meses) no estudo Iyer 2016.

A taxa de SLP aos 12 meses foi de 31% (IC95% 23-40) nos doentes tratados com avelumab, e nos doentes tratados com quimioterapia foi de 24,8% (IC95% 13,8-34,7) no estudo 10070-Obs001 e de 6,5% (IC95% 2,1-14,4) no estudo Iyer 2016.

Os intervalos de confiança a 95% das estimativas de SLP aos 12 meses cruzam-se entre o estudo JAVELIN Merkel 200 e o estudo 10070-Obs001, e são superiores no estudo JAVELIN Merkel 200 em comparação com o estudo Iyer 2016.

Tabela 3 - Resultados de SLP

Parâmetro de PFS	JAVELIN Merkel 200 Parte B (1L) Seguimento ≥15 meses n=50	Estudo Obs001 [†] Parte A (1L) Imunocompetentes n=51	Estudo Obs001 [†] Parte A (1L) População total n=67	Estudo Iyer 2016 ^x 1L n=62
	Bavencio®	Quimioterapia		
PFS				
Mediana da PFS, meses (IC95%)	4,1 (1,4-6,1)*	4,6 (2,8-7,7)	4,6 (3,0-7,0)	94 dias
Taxa de PFS por KM [†]				
3-meses, % (IC95%)	51 (42-60) [†]	NR	NR	NR
6-meses, % (IC95%)	41 (32-50)	47,1 (33,0-59,9)	44,8 (32,7-56,2)	25,8 (15,7-37,1)
12-meses, % (IC95%)	31 (23-40)	24,8 (13,8-37,4)	21,8 (12,7-32,4)	6,5 (2,1-14,4)
15-meses, % (IC95%)	NR	NR	NR	4,8 (1,3-12,2)
18-meses, % (IC95%)	24 (16-33)	17,3 (8,1- 29,5)	16,3 (8,4-26,5)	NR
24-meses, % (IC95%)	20 (12-30)	8,7 (2,4-20,0)	10,2 (4,0-19,7)	NR

[†]A análise primária foi realizada para os doentes imunocompetentes.

SG

A mediana da SG observada no estudo JAVELIN Merkel 200 foi de de 20,3 meses (IC95%: 12,4–não reportado) e o tempo máximo de sobrevivência aquando do *cut-off* de dados de 34,9 meses.

As taxas de SG a 12 meses e a 24 meses no estudo JAVELIN Merkel 200 foram de 60% (IC95%: 5—68) e 49% (IC95%: 39–58), respetivamente. Em relação à quimioterapia, a SLP foi aos 12 meses e 24 meses foi de 45,3% (31,0-58,6) e de 24,4% (12,7-38,3) no estudo 10070-Obs001 e de 44,0% (31,5-55,8%) e de 24,5% (14,1-36,4) no estudo Iyer 2016.

Aos 12 meses, os intervalos de confiança a 95% das estimativas de SG cruzam-se entre os 3 estudos. Aos 24 meses, a estimativa de SG do estudo JAVELIN Merkel 200 é superior às estimativas de SG nos estudos 10070-Obs001 e Iyer 2016.

Tabela 4 - Resultados de SG

Parâmetro de OS	JAVELIN Merkel 200 Parte B (1L) Seguimento ≥15 meses n=116	Estudo Obs001 [†] Parte A (1L) Imunocompetentes n=14	Estudo Obs001 [†] Parte A (1L) População total n=67
	Bavencio®		Quimioterapia
Taxa de OS por KM			
6-meses, % (IC95%)	75 (79-92)	66,7 (52,0-77,8)	70,1 (57,5-79,5)
12-meses, % (IC95%)	60 (50-68)	45,3 (31,0-58,6)	44,0 (31,5-55,8)
24-meses, % (IC95%)	49 (39-58)	24,4 (12,7-38,3)	24,5 (14,1-36,4)
30-meses, % (IC95%)	46 (36-56)	NR	NR

[†]A análise primária foi realizada para os doentes imunocompetentes.
1L - primeira linha; 2L - segunda linha ou posteriores; IC - intervalo de confiança; KM - Kaplan-Meier; OS - sobrevivência global.

Propensity Scoring Analysis⁵

A empresa, dada o facto do INFARMED não aceitar comparações naives, realizou uma *propensity scoring analysis* comparativa do avelumab com a quimioterapia no tratamento dos doentes com carcinoma metastático de células de Merkel sem terapêutica prévia.

Para realizar a análise foram incluídos dados do estudo JM200: Parte B e do estudo Obs001. Note-se que a empresa tem acesso aos dados individuais de ambos os estudos.

A análise efetuada foi do outcome crítico sobrevida global.

A tabela 14 mostra os dados basais da população dos 116 doentes incluídos do estudo JM200 Parte B.

Tabela 14 - Dados basais dos doentes incluídos do estudo JM200 Parte B

Characteristic	JAVELIN Merkel 200: Part B (n=116)
Sex, n (%)	Male: 81, (69.8) Female: 35 (30.2)
Age, n (%)	<75 years: 59 (50.9) ≥75 years: 57 (49.1) Median age, years: 74.0
ECOG PS, n (%)	0: 72 (62.1) 1: 44 (37.9) 2+: - Unknown: -
Immune status, n (%)	Immunocompetent: 116 (100.0) Immunosuppressed: -

Key: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

A análise realizada incluiu dados dos doentes com um seguimento mínimo de 15 meses.

A tabela 15 mostra as características basais dos 67 doentes do estudo Obs001 e dos 57 doentes imunocompetentes incluídos na análise primária.

Tabela 15 – Características basais dos doentes do estudo Obs001

Characteristic	Study 100070-Obs001	
	Overall (n=67)	Primary analysis (n=57)
Sex, n (%)	Male: 53 (79.1) Female: 14 (20.9)	Male: 43 (84.3) Female: 8 (15.7)
Age, n (%)	<75 years: 32 (47.8) ≥75 years: 35 (52.2) Median age, years: 75.8	<75 years: 21 (41.2) ≥75 years: 30 (58.8) Median age, years: 78.1
ECOG PS, n (%)	0: 14 (20.9) 1: 32 (47.8) 2+: 8 (9.0) Unknown: 13 (19.4)	0: 11 (21.6) 1: 25 (49.0) 2+: 5 (5.9) Unknown: 10 (19.6)
Immune status, n (%)	Immunocompetent: 51 (76.1) Immunosuppressed: 16 (23.9)	Immunocompetent: 51 (100.0) Immunosuppressed: -

Key: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

Foi realizada uma análise para ajustar para as potenciais diferenças entre os grupos dos 2 estudos baseados nas características basais.

Foram calculados os *propensity scores* individuais de cada doente numa análise agrupada, de forma a determinar quais as características que poderão afetar o equilíbrio entre os grupos.

Os scores obtidos foram utilizados para efetuar uma análise balanceada com a implementação de 2 metodologias de análise: *propensity score matching (PSM)* e *propensity score weighting (PSW)*. Foram ainda realizadas análises de sensibilidade utilizando diferentes características basais da população.

Foi efetuada uma análise de regressão logística para calcular o *propensity score* com utilização da idade, ECOG PS, Sexo e estado imunológico.

Alguns doentes (13) foram excluídos do estudo Obs001 devido a não possuírem os dados das 4 características definidas. Ficaram neste caso 54 doentes do estudo observacional disponíveis para a comparação.

Foram efetuadas 3 análises diferentes:

- Análise 1 – Estimada na idade, ECOG, sexo e estado imunológico;
- Análise 2 – Estimada na idade, ECOG e sexo
- Análise 3 – Estimada na idade, ECOG e sexo para os doentes com ECOG 0 ou 1

Resultados – Análise 1

Foram efetuadas 3 análises com os propensity scores obtidos para este modelo:

- PSM 1: Emparelhamento baseado nos *propensity scores (PS)*
- PSW 1: Peso usando a probabilidade inversa do peso do tratamento (IPTW) baseada nos PS
- PSW 2: Peso usando o peso estabilizado (SW) baseado nos PS

Após as análises foi selecionado para a comparação o PSW, que é considerado o método mais adequado para preservar amostras de tamanho limitado, como é este o caso.

A análise foi efetuada para a sobrevida global.

A figura 3 mostra a comparação ajustada para a PSW 1 para a sobrevida global entre o estudo JM200 parte B e o estudo Obs001.

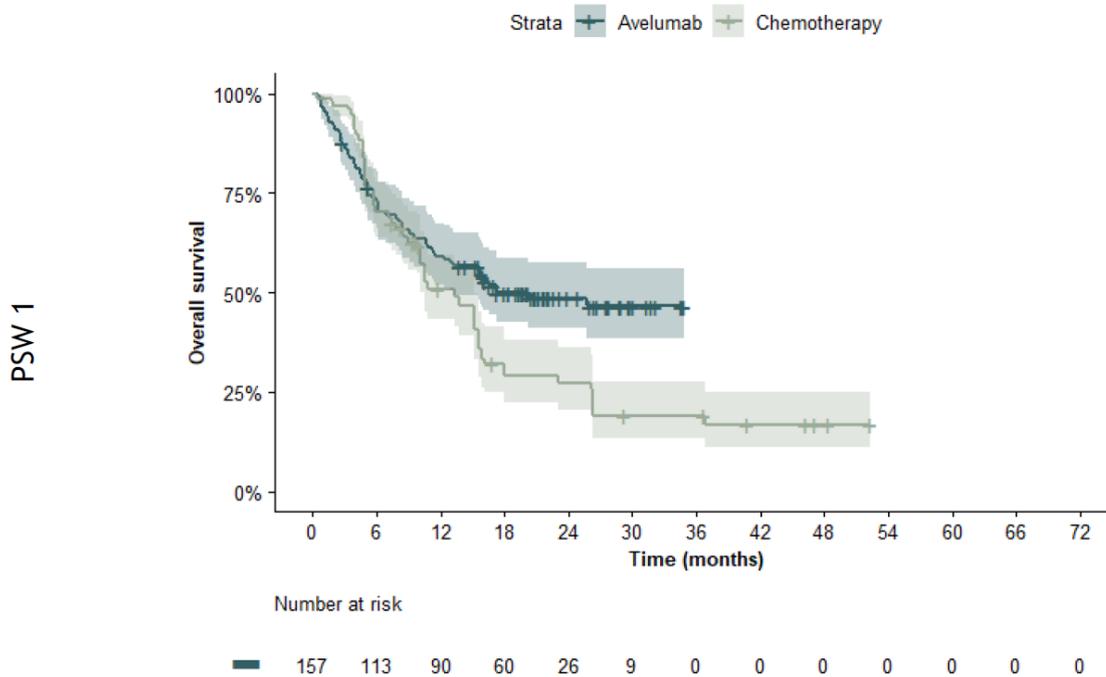


Figura 3 - Comparação ajustada para a PSW 1 para a sobrevida global entre o estudo JM200 parte B e o estudo Obs001

Verifica-se que não existe sobreposição nos intervalos de confiança após os 12 meses na sobrevida global, com vantagem do avelumab.

A figura 4 mostra a comparação ajustada para a PSW 2 para a sobrevida global entre o estudo JM200 parte B e o estudo Obs001.

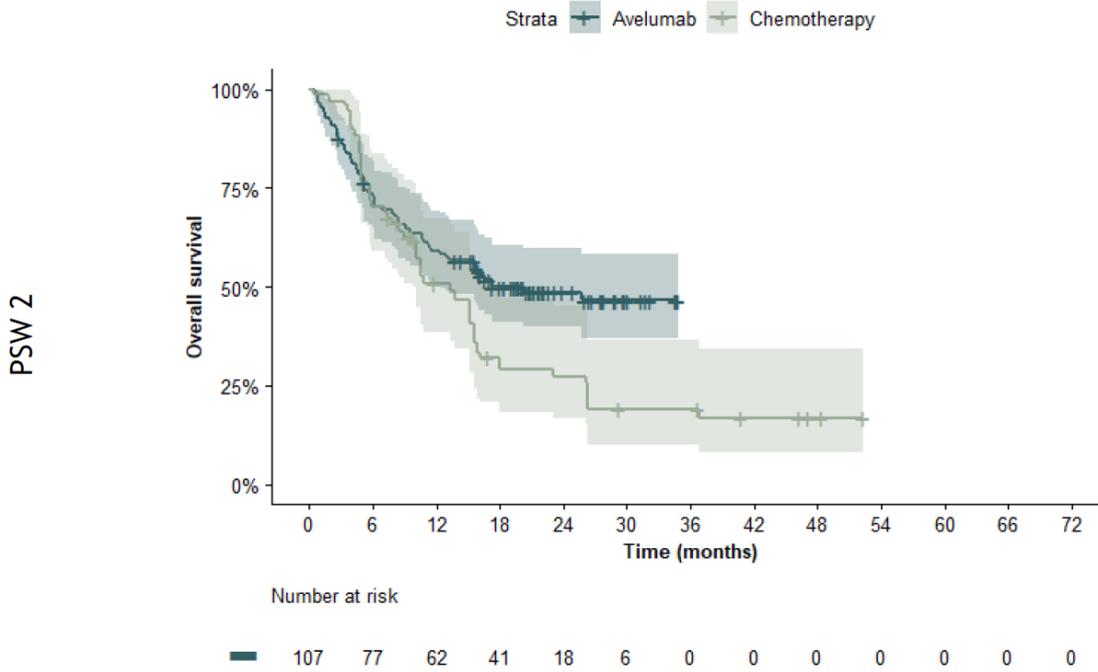


Figura 4 - Comparação ajustada para a PSW 2 para a sobrevida global entre o estudo JM200 parte B e o estudo Obs001

Verifica-se que não existe sobreposição nos intervalos de confiança no final das curvas na sobrevida global, com vantagem do avelumab.

Os resultados das análises de sensibilidade 2 e 3 mostram também tendência para uma vantagem do avelumab, mas com alguma sobreposição dos intervalos de confiança entre o avelumab e a quimioterapia.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Foi efetuada uma análise comparativa adequada utilizando uma análise de propensity score, comparando o avelumab com a quimioterapia.

Apenas foram apresentados resultados comparativos sobre a forma de gráfico para a sobrevida global, com vantagem do avelumab relativamente à quimioterapia.

Bavencio (Avelumab)

Existe assim, sugestão de valor terapêutico acrescentado do avelumab comparativamente à quimioterapia no outcome sobrevida global.

Não foram submetidas análises adequadas comparativas das restantes medidas de resultado.

7. Qualidade da evidência submetida

A análise comparativa efetuada é de qualidade muito baixa, contudo, dado tratar-se de uma doença rara e dada a escassez de opções terapêuticas disponíveis para os doentes, considera-se que a análise comparativa por propensity scoring analysis é adequada para esta avaliação.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de avelumab no *“tratamento em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma de células de Merkel metastático (CCM), em primeira linha de tratamento”*.

A empresa submeteu o estudo Javelin Merkel 200, um estudo de fase 2 com duas partes. A Parte A corresponde à utilização de avelumab em segunda linha, não correspondendo à população em avaliação. A Parte B (1L) foi um estudo de braço único, que incluiu doentes com CCM metastático confirmado histologicamente que não tinham recebido anteriormente terapêutica sistémica em contexto metastático.

Salienta-se que o estudo apresentado pela empresa é um estudo de braço único não sendo adequado para a avaliação atual, podendo, contudo, ser utilizado para uma análise comparativa indireta ajustada adequada na presente avaliação.

A empresa submeteu 2 revisões sistemáticas da literatura tendo encontrado estudos com utilização do esquema de quimioterapia definido para comparador do avelumab nesta população.

A empresa submeteu uma comparação “naive” entre o avelumab e a quimioterapia, contudo comparações naives não são adequadas para retirar conclusões para a presente avaliação.

A empresa realizou uma análise comparativa por propensity scoring analysis, realizada de forma adequada, comparando a parte B do estudo Javelin Merkel 200 com os dados de um estudo observacional com utilização de quimioterapia, para o outcome sobrevida global.

Na análise comparativa por propensity scoring analysis para o outcome sobrevida global os dados sugerem uma maior sobrevida com o avelumab que com a quimioterapia.

Salienta-se que a baixa qualidade da evidência é considerada adequada porque estamos perante uma doença rara com escassas opções terapêuticas para os doentes, contudo não possibilita a estimativa da magnitude do valor terapêutico acrescentado.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do avelumab em comparação com a quimioterapia nos doentes adultos com carcinoma de Merckel metastizado em primeira linha.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de avelumab no *“tratamento em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma de células de Merkel metastático (CCM), em primeira linha de tratamento”*.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do avelumab em comparação com a quimioterapia nos doentes adultos com carcinoma de Merckel metastizado em primeira linha.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Análise comparativa por propensity scoring analysis, realizada de forma adequada, comparando a parte B do estudo Javelin Merkel 200 com os dados de um estudo observacional com utilização de quimioterapia, para o outcome sobrevida global.

- Na análise comparativa por propensity scoring analysis para o outcome sobrevida global os dados sugerem uma maior sobrevida com o avelumab que com a quimioterapia.

Apesar da evidência ser de baixa qualidade é considerada adequada porque estamos perante uma doença rara com escassas opções terapêuticas para os doentes, contudo não possibilita a estimativa da magnitude do valor terapêutico acrescentado.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de avelumab no *“tratamento em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma de células de Merkel metastático (CCM), em primeira linha de tratamento”*.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do avelumab em comparação com a quimioterapia nos doentes adultos com carcinoma de Merckel metastizado em primeira linha.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

Análise comparativa por propensity scoring analysis, realizada de forma adequada, comparando a parte B do estudo Javelin Merkel 200 com os dados de um estudo observacional com utilização de quimioterapia, para o outcome sobrevida global.

Na análise comparativa por propensity scoring analysis para o outcome sobrevida global os dados sugerem uma maior sobrevida com o avelumab que com a quimioterapia.

Apesar da evidência ser de baixa qualidade é considerada adequada porque estamos perante uma doença rara com escassas opções terapêuticas para os doentes, contudo não possibilita a estimativa da magnitude do valor terapêutico acrescentado.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento avelumab no tratamento de doentes adultos com carcinoma de células Merkel (CCM) metastático, em primeira linha.

O comparador consistiu em regimes de quimioterapia à escolha do investigador.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fraccionada, com 3 estádios: livre de progressão, progressão e morte. Foi considerado um horizonte temporal de 40 anos.

A proporção de doentes em cada estádio no braço do avelumab foi calculada com base nas curvas de progressão livre de doença (PFS) e sobrevivência global (OS) obtidas do ensaio clínico JAVELIN Merkel 200.

Para a PFS, foi assumido um valor igual ao da segunda linha, na ausência de informação suficiente. No caso da segunda linha (2L), as curvas PFS retiradas do ensaio clínico foram modelizadas com base em modelos spline. O tempo em tratamento (TTD) foi baseado no tempo até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foi extrapolado o TTD do ensaio para a 2L (assumido igual no caso da 1L) com base em distribuições selecionadas de acordo com os métodos habituais. Para a sobrevivência global (OS), tal como no caso da PFS, foram utilizados dados da segunda linha, assumindo um risco de morte 20% inferior. As curvas OS, retiradas do ensaio clínico para a 2L, foram modelizadas com base em modelos spline.

Para o comparador, as curvas PFS retiradas de estudos observacionais foram extrapoladas com as distribuições de sobrevivência habituais. Para o TTD, foi assumido o tempo médio em tratamento (6 ciclos de 4 semanas). As curvas OS, retiradas, de estudos observacionais foram extrapoladas com base em distribuições selecionadas de acordo com os métodos habituais.

Foram considerados os eventos adversos (EA) de níveis 3 ou 4, assumindo para 1L a mesma incidência da 2L.

Os dados de qualidade de vida foram recolhidos no ensaio clínico JAVELIN Merkel 200, através do EQ-5D-5L, posteriormente mapeado para EQ-5D-3L. A utilidade foi modelada não em função do estádio, mas do tempo até à morte. Foram consideradas as desutilidades dos EA.

Foram medidos os vários recursos, para cada estágio, através de um inquérito a um único perito: medicação e a sua administração, consultas, urgências, MCDT e outros medicamentos. Os internamentos foram medidos através da base de dados de morbilidade hospitalar (base GDH). Os recursos utilizados para tratar os EA foram medidos noutra painel de peritos realizado em 2018.

O estudo apresenta limitações importantes, em particular a utilização de dados do estudo de segunda linha como fonte de informação de eficácia do tratamento e qualidade de vida, e a utilização de dados observacionais para uma população diferente como fonte de informação de eficácia do comparador.

O estudo é válido para a tomada de decisão. O medicamento não é custo-efetivo no contexto português, além de os resultados serem muito incertos, pelo que o financiamento deverá ser condicional a uma redução substancial do preço.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do avelumab em comparação com a quimioterapia (duplete de platina em associação com etoposido) nos doentes adultos com carcinoma de Merckel metastizado em primeira linha.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, 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

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Avelumab). INFARMED IP. abril de 2021
2. CSR do estudo Javelin
3. Revisões sistemáticas da literatura realizadas pela empresa.
4. Análise comparativa indireta naive.
5. Propensity Scoring Analysis comparativa de avelumab com quimioterapia.