

**MONOGRAFIA
SINTESI**

BAVENCIO (avelumab)

Carcinoma cellule Merkel metastatico

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Bavencio è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (*Merkel Cell Carcinoma*, MCC) metastatico (AIFA Determina n. 1397/2018, GU Serie Generale n.222 del 24-09-2018).

Il farmaco ha ricevuto da EMA una conditional marketing authorization ed è soggetto a monitoraggio addizionale (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio#authorisation-details-section> Last updated: 13/09/2018). Dalla scheda EMA (Product information, allegato II, punto E): l'autorizzazione è condizionata al fatto che entro il 30 gennaio 2020 il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio EMR100070-003 – Parte B, al fine di confermare l'efficacia per i pazienti naive alla chemioterapia.

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Sono disponibili i risultati di uno studio (composto da due parti) di fase II, senza braccio comparatore (**Studio Javelin Merkel 200, EMR100070-003**).

PARTE A: studio internazionale multicentrico di fase II, open label, a singolo braccio, su 88 pazienti adulti con Ca a cellule di Merkel (MCC) in stadio IV metastatico, **precedentemente trattati con chemioterapia** per metastasi, arruolati in 35 centri del mondo. Lo studio aveva stringenti criteri di inclusione ed esclusione, tra i principali: erano inclusi solo pazienti con ECOG PS 0-1, con aspettativa di vita stimata di almeno 3 mesi e con adeguata funzionalità ematologica, renale e epatica; erano esclusi i pazienti con deficit immunitari o patologie autoimmuni (in corso o pregresse), pazienti con positività (pregressa o in corso) a HIV/AIDS, HBV, o HCV; con precedenti trapianti, patologie cardiovascolari clinicamente significative, altre patologie significative (a giudizio dello sperimentatore). I pazienti hanno ricevuto avelumab, 10 mg/kg, infusione endovena di 1 ora ogni 2 settimane fino a progressione di malattia confermata o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario di efficacia è stata la miglior risposta obiettiva (BOR) (completa, parziale) confermata da comitato di revisione indipendente (in accordo a RECIST 1.1).

Il 74% dei pazienti era di sesso maschile, l'età mediana era di 73 anni (intervallo 33-88). Complessivamente, 52 pazienti (59%) avevano ricevuto 1 chemioterapia sistemica precedente per il MCC, 26 (30%) avevano ricevuto 2 chemioterapie precedenti e 10 (11%) avevano ricevuto 3 o più chemioterapie precedenti. La mediana di follow up è stata di 10.4 mesi (IQR 8.6-13.1).

Si è avuta una Risposta (parziale o completa) nel 31.8% (IC 95.9% 21.9-43.1) dei pazienti. La sopravvivenza senza progressione (PFS) a 6 mesi è stata del 40% (IC95% 29-50). La OS mediana era di 11.3 mesi (IC95% 7.5-14.0). Nel 70% dei pazienti si sono verificati eventi avversi treatment-related, nel 5% di grado 3. Gli autori riferiscono l'assenza di eventi avversi di grado 4 o 5 treatment related.

Nella pubblicazione con le analisi aggiornate ad un follow up minimo di 12 mesi viene riportata una CR nel 11.4% dei pazienti, e una OR confermata nel 33% (IC95% 23.3-43.8). La PFS e OS a 1 anno erano 30% (21-41) e 52% (41-62). L'OS mediana 12.9 mesi (7.5-NE). Le analisi esplorative di sottogruppo suggeriscono una migliore risposta nei pazienti che avevano ricevuto meno linee precedenti di terapia, e con positività PD-L1.

PARTE B: internazionale multicentrico di fase II, open label, a singolo braccio, sul trattamento con avelumab **in prima linea in monoterapia** di 39 pazienti adulti con Ca a cellule di Merkel (MCC) metastatico.

I criteri di inclusione/esclusione erano sostanzialmente gli stessi della parte A dello studio (dal sito clinicaltrials.gov). I pazienti hanno ricevuto avelumab, 10 mg/kg, infusione endovena di 1 ora ogni 2 settimane fino a progressione di malattia confermata, tossicità inaccettabile. L'endpoint primario di efficacia è stata la risposta duratura, definita come risposta obiettiva (risposta completa (CR) o risposta parziale (PR)) con durata di almeno 6 mesi; le misure dell'esito secondario comprendevano BOR, DOR, PFS e sicurezza.

Le analisi di efficacia (ad interim) per l'endpoint primario sono state condotte sui 18 pazienti che avevano avuto risposta e con almeno 3 mesi di follow up (e nel sottogruppo di 10 con risposta ed almeno 6 mesi di follow up), mentre quelle sulla sicurezza nei 39 pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco. La proporzione di risposte con durata di almeno 6 mesi nel sottogruppo di 18 pazienti era 83% (IC95% 46-96). Nel 72% dei 39 pazienti si sono verificati eventi avversi treatment-related, nel 20.5% di grado 3. Gli autori riferiscono l'assenza di eventi avversi di grado 4 o 5 treatment related. Il trattamento con avelumab è stato interrotto permanentemente a causa di Eventi avversi treatment related in 6 pazienti (15.4%).

Una **revisione sistematica di letteratura (Nghiem 2017)**, basata su studi retrospettivi e serie di casi, sugli outcome di efficacia e sicurezza della chemioterapia nei pazienti con MCC metastatico riporta un tasso di risposta variabile tra 20 e 61%, con tassi di risposta più alti nel setting in prima linea (53-61%) che nel setting di seconda linea (23-45%).

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2018): 1) Avelumab è raccomandato come una opzione per il trattamento del Carcinoma a cellule Merkel metastatico negli adulti, solo se essi hanno avuto una o più linee di chemioterapia per la malattia metastatica. 2) Avelumab è raccomandato per l'uso nell'ambito del Cancer Drugs Fund come una opzione per il trattamento del Carcinoma a cellule Merkel metastatico negli adulti, solo se: - essi NON hanno avuto chemioterapia per la malattia metastatica e - vengono seguite le condizioni del managed access agreement per avelumab.

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2018): Ne accetta l'uso nel NHS Scotland, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con MCC metastatico.

National Centre for Pharmacoeconomics Ireland (NCPE, 2018) : la NCPE raccomanda che avelumab (Bavencio®) per il trattamento del MCC metastatico **non sia da considerare per il rimborso se non ne viene migliorata la costo-efficacia rispetto ai trattamenti esistenti.**

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, 2018): la Commissione raccomanda in maniera condizionata il rimborso di avelumab (Bavencio) per il trattamento del Carcinoma a cellule Merkel metastatico **in adulti che hanno avuto precedenti chemioterapie citotossiche, solo a condizione che la costo efficacia sia migliorata ad un livello accettabile.** Se la condizione non viene soddisfatta, la commissione non raccomanda il rimborso del farmaco. Il rimborso dovrebbe essere per pazienti con buon performance status. Il trattamento dovrebbe continuare fino a progressione di malattia confermata o tossicità inaccettabile. Per i pazienti che raggiungono una risposta completa (CR) il trattamento dovrebbe continuare per un massimo di 12 mesi dopo conferma della CR.

Haute Autorité de Santé (HAS, 2018) : Nella popolazione adulta con **MCCm naive alla chemioterapia la Commissione ha dato un parere sfavorevole** all'impiego di questa specialità. Nei pazienti adulti **con MCCm precedentemente trattati con chemioterapia la Commissione dà un parere favorevole** all'iscrizione nell'elenco delle specialità, **condizionato** alla sottomissione, entro massimo un anno, di dati comparativi di Bavencio rispetto alla strategie di trattamento abituali per questi pazienti. La Commissione procederà ad una rivalutazione di Bavencio entro un anno. In aggiunta, la Commissione richiede che siano messi a disposizione i dati originati da un registro (esaustivo) che includa tutti i pazienti trattati con Bavencio in Francia. Questi dati devono permettere la descrizione:

- delle caratteristiche dei pazienti presi in carico per un MCC metastatico, compreso lo stato di immunodepressione e i precedenti trattamenti (con una descrizione delle linee di trattamento precedenti e del numero di cicli);
- dell'evoluzione dei pazienti trattati con Bavencio specialmente in termini di risposta e di mantenimento della risposta e di sopravvivenza globale;
- del profilo di tossicità di Bavencio;
- dei trattamenti dei pazienti dopo fallimento di Bavencio.

Regione Emilia Romagna. GReFo (Determinazione Giunta regionale Num. 150 del 08/01/2019): La CRF inserisce in PTR Avelumab e approva le raccomandazioni formulate dal gruppo GreFO: "Nei pazienti adulti con

carcinoma a cellule di Merkel metastatico, Avelumab deve/potrebbe essere utilizzato". Raccomandazione: POSITIVA SPLIT (forte-debole) formulata sulla base di evidenze di qualità bassa e rapporto benefici/rischi: favorevole.

AIFA – Valutazione innovatività gennaio 2018: si può riconoscere l'innovatività di tipo condizionato ad avelumab in considerazione del: 1) bisogno terapeutico importante 2) valore terapeutico aggiunto moderato 3) qualità delle prove bassa/molto bassa in un setting di patologia di estrema rarità.

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo del trattamento con avelumab per singolo paziente è di circa € 30.000.

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato di avelumab, si stima in Regione un totale massimo di circa 5 pazienti l'anno.

Pertanto l'impatto sul budget regionale rispetto all'associazione Carboplatino+Etoposide è di circa € 140.000

*I dati dei costi si riferiscono a marzo 2019 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

1.2 PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Sulla base delle limitate evidenze attualmente disponibili, di qualità bassa/molto bassa in quanto basate su studi di fase II senza braccio comparatore e su numerosità esigue di pazienti (in particolare per l'utilizzo in prima linea), e tenendo conto dei pareri espressi dalle agenzie di HTA e dalla discussione con gli esperti, la Commissione ritiene:

- che avelumab possa essere considerato come una opzione di trattamento di pazienti adulti con Carcinoma a cellule Merkel metastatico, in particolare nel caso di pazienti che si presentino con buon PS (0-1), con malattia non rapidamente evolutiva, con aspettativa di vita di almeno 3 mesi e comunque con caratteristiche simili ai pazienti inclusi nel trial registrativo;
- che le evidenze ad oggi disponibili circa l'efficacia e la sicurezza dell'uso di avelumab in pazienti adulti con Carcinoma a cellule Merkel metastatico naive al trattamento chemioterapico siano estremamente limitate, e che l'uso di avelumab in questi pazienti sia da valutarsi caso per caso, tenendo in debita considerazione altre variabili quali il quadro clinico generale, il potenziale rischio di tossicità e l'aspettativa di vita del paziente;
- che, come raccomandato da Linee Guida (NCCN 2018, AIOM 2018) i pazienti con MCC avanzato/metastatico dovrebbero essere sempre valutati nell'ambito di gruppi interdisciplinari di cure, e quando possibile siano inclusi in trial clinici in corso.

PROPOSTE DI MONITORAGGIO

In relazione alla limitata e bassa qualità delle evidenze disponibili, al fine di ottenere dati di real life sulla efficacia e sicurezza comparativa di avelumab rispetto agli altri trattamenti per MCC metastatico, si ritiene raccomandabile l'inclusione di tutti i pazienti con diagnosi di MCC nel registro regionale dei tumori neuroendocrini, ed una valutazione periodica attraverso l'analisi delle schede di monitoraggio AIFA per Bavencio.

