



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AVELUMABUM

**INDICAȚIA: MONOTERAPIE PENTRU TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI CU CARCINOM
METASTATIC CU CELULE MERKEL (CCM)**

Data depunerii dosarului	18.03.2019
Număr dosar	3114

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: AVELUMABUM

1.2. DC: BAVENCIO 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01XC31

1.4. Data eliberării APP: 18.09.2017

1.5. Deținătorul APP: Merck Europe B.V.

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	20 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon din sticlă x 10 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	4678,29 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	4678,29 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Bavencio

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Bavencio este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom metastatic cu celule Merkel (CCM).	10 mg/kg o dată la două săptămâni	Administrarea Bavencio trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienții cu progresie a bolii constatată radiologic, care nu este asociată cu o deteriorare clinică semnificativă, definită ca absența unor simptome noi sau agravate, absența unei modificări a statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni și absența necesității terapiei de urgență.

Informații suplimentare din RCP Bavencio:

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta \geq 65 ani)

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Bavencio la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.



Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND CARCINOMUL METASTATIC CU CELULE MERKEL

Carcinomul cu celule Merkel (CCM) este o tumoră cutanată agresivă de origine neuroendocrină. Această tumoare este rară, în țările occidentale incidența carcinomului cu celule Merkel fiind estimată la 0,3 la 100 000 persoane/an¹. Datele cele mai recente din Franța provenind de la rețeaua FRANCIM indică o incidență de 0,57 la 100 000 persoane/an în 2006 și de 0,74 la 100 000 persoane/an în 2010. În Franța, CARADERM este o rețea creată în noiembrie 2013, formată din centre regionale de expertiză pentru optimizarea conduitei terapeutice în cazul pacienților cu cancer rare ale pielii. De asemenea, are ca obiectiv constituirea, în Franța, a unei cohorte de pacienți cu carcinom Merkel.

În momentul diagnosticării, vârsta mediană este de aproximativ 76 de ani. Această tumoră este localizată de obicei la nivelul extremității cefalice, în zona expusă radiologic. Principalii factori de risc sunt vârsta avansată, expunerea solară și imunosupresia, indiferent dacă cauza este de natură medicamentoasă (grefă, boală autoimună), corelată cu o hemopatie sau cu HIV. Descoperirea recentă a unui poliomavirus asociat cu carcinomul cu celule Merkel (MCPyV) a permis înregistrarea unor progrese în ceea ce privește înțelegerea mecanismelor cancerogenezei în această tumoră. Această tumoră este diagnosticată histologic, întrucât aspectele clinice nu sunt specifice și pot chiar să inducă în eroare. În ceea ce privește evoluția, este vorba despre o tumoră cu limfophilie pronunțată, cu potențial metastatic ridicat. În mod natural, tumora evoluează către metastaze ganglionare, apoi viscerale, în special pulmonare, hepatice, digestive, osoase sau chiar cerebrale.

În stadiul metastatic, prognosticul este deosebit de sumbru, cu o supraviețuire mediană sub 1 an. Stadiile metastatice ar reprezenta între 5 și 12% dintre cazuri în momentul diagnosticării². Riscul de recidivă este deosebit de important în perioada de trei ani ulterioară diagnosticării.

Definirea stadiului bolii are implicații asupra prognosticului și condiționează propunerea terapeutică. Clasificarea utilizată cel mai frecvent este cea realizată de către American Joint Committee on Cancer (AJCC) care ia în considerare dimensiunea tumorii primare ($T < 2$ cm sau $T \geq 2$ cm), existența unei afectări ganglionare (N) regionale sau prezența metastazelor (M) la distanță. În cazul unei boli localizate [în stadiile I ($T < 2$ cm) și II ($T \geq 2$ cm), precum și în lipsa unei afectări la nivelul ganglionilor locali], tratamentul combină exereza chirurgicală cu radioterapia la nivelul locului tumorii.

În cazul invadării ganglionilor limfatici regionali (stadiul III), tratamentul constă în exereza chirurgicală a tumorii primare, curățarea ganglionară a regiunii ce necesită drenare, precum și radioterapie la nivelul locului inițial al tumorii și al regiunii ganglionare locale. La pacienții cu recidivă sau cu boală avansată local, radiochimioterapia (radioterapie combinată cu ciclofosamidă, doxorubicină sau epirubicină și vincristină; sau cisplatină și etopozid) reprezintă o opțiune ce poate fi luată în considerare.



În stadiul metastatic (stadiul IV) ,cele două protocoale de chimioterapie folosite cel mai frecvent în tratamentul de primă linie sunt tratamentul combinat platină + etopozid sau tratamentul combinat ciclofosamidă + doxorubicină + vincristină. Carcinomul cu celule Merkel este considerat în general o tumoră sensibilă la chimioterapie, deși răspunsurile sunt tranzitorii.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Avelumabum a fost desemnat ca medicament orfan în 14 decembrie 2015 (EU/3/15/1590) . În momentul desemnării DCI Avelumabum ca orfan, această patologie afecta mai puțin de 0,4 din 10 000 de persoane din Uniunea Europeană, echivalent cu aproape 21000 indivizi, fiind sub pragul de 5 la 10 000 persoane .

La momentul desemnării, în Uniunea Europeană nu au fost autorizate metode satisfăcătoare pentru a trata carcinomul cu celule Merkel. Pacienții au fost tratați cu chimioterapie ,chirurgie și radioterapie .

Statutul de orfan a fost acordat în baza următoarelor 3 criterii:

1. gravitatea patologiei;
2. existența unor metode alternative pentru diagnostic, profilaxie sau terapie;
3. raritatea bolii (nu afectează mai mult de 5 din 10000 de persoane din UE) **fie rentabilitatea insuficientă a investițiilor.**

Avelumabum este un anticorp monoclonal imunoglobulină umană G1 (IgG1) care țintește ligandul 1 al distrugerii programate (PD-L1). Avelumabum se leagă de PD-L1 și blochează interacțiunea dintre PD-L1 și receptorii pentru distrugerea programată 1 (PD-1) și B7.1. Acest lucru elimină efectele supresoare ale PD-L1 asupra celulelor T citotoxice CD8+ , ducând la restaurarea răspunsurilor antitumorale ale celulelor T. De asemenea, s-a demonstrat că avelumabum induce liza directă a celulelor tumorale mediată de celulele tip natural killer (NK) prin intermediul citotoxicității mediate celular, dependentă de anticorp (ADCC)

Pentru justificarea existenței beneficiului semnificativ adus de terapia cu avelumabum au fost prezentate rezultatele studiului clinic EMR100070-003 care a inclus două părți. Partea A a fost un studiu cu braț unic, multicentric, efectuat la pacienți cu CCM metastatic confirmat histologic, a căror boală a progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei administrate pentru boala cu metastaze la distanță, cu o speranță de viață de mai mult de 3 luni. Partea B a inclus pacienți cu CCM metastatic confirmat histologic, netratați anterior cu terapie sistemică în context metastatic.

Au fost excluși pacienții cu metastază activă sau în antecedente la nivelul sistemului nervos central (SNC); cu boală autoimună activă sau în antecedente; cu antecedente de alte patologii maligne în intervalul anterior de 5 ani; cu transplant de organ; cu afecțiuni care necesitau supresie imunitară terapeutică sau cu infecție activă cu HIV sau cu hepatită B sau C.

Pacienților li s-a administrat avelumabum în doză de 10 mg/kg o dată la 2 săptămâni, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul putea fi continuat la pacienții cu progresie a bolii constatată radiologic, care nu era asociată cu o deteriorare clinică semnificativă, definită ca absența unor simptome noi sau agravate, absența unei modificări a statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni și absența necesității terapiei de urgență.

S-au efectuat evaluări ale răspunsului tumoral o dată la 6 săptămâni, conform evaluării efectuate de către o Comisie Independentă de Evaluare a Obiectivelor (CIEO) pe baza Criteriilor de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide (RECIST) v1.1.



Pentru Partea A, stabilirea criteriului de evaluare a eficacității a fost reprezentată de cel mai bun răspuns global (BRG) confirmat; stabilirea criteriului de evaluare a eficacității a inclus durata răspunsului (DR) și supraviețuirea fără progresie (SFP).

Pentru Partea A, o analiză actualizată de eficacitate a fost efectuată la toți cei 88 pacienți, după o urmărire minimă de 24 luni. Pacienților li s-a administrat un număr median de 7 doze de avelumabum (interval: între 1 doză și 72 doze), iar durata mediană a tratamentului a fost de 17 săptămâni (interval: între 2 săptămâni și 158 săptămâni).

Dintre cei 88 pacienți, 65 pacienți (74%) erau bărbați, vârsta mediană era de 73 ani (interval cuprins între 33 ani și 88 ani), 81 pacienți (92%) erau de rasă caucaziană, iar 49 pacienți (56%), respectiv 39 pacienți (44%) aveau un status de performanță conform clasificării Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (ECOG) de 0 și respectiv 1.

În mod cumulativ, s-a raportat că la 52 pacienți (59%) se administrase o terapie anticancer anterioară pentru CCM, la 26 pacienți (30%) se administraseră 2 terapii anterioare, iar la 10 pacienți (11%) se administraseră trei sau mai multe terapii anterioare. Patruzeci și șapte de pacienți (53%) prezentau metastaze viscerale.

Tabelul 1 rezumă criteriile de evaluare a eficacității la pacienții cărora li s-a administrat avelumabum în doza recomandată pentru studiul EMR100070-003, Partea A, actualizate cu o urmărire minimă de 24 luni.

Criteriile de evaluare a eficacității (Partea A) (conform RECIST v1.1, CIEO)	Rezultate (N = 88)
Rata de răspuns obiectiv (RRO) Rata de răspuns, RC+RP** n (%) (ÎI 95%)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
Cel mai bun răspuns global (BRG) confirmat Răspuns complet (RC)** n (%) Răspuns parțial (RP)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
Durata răspunsului (DR)^a Mediana, luni (ÎI 95%) Minimul, maximul (luni) ≥ 6 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) ≥ 12 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) ≥ 24 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%)	NO (18, neestimabil) 2,8; 31,8+ 93% (75; 98) 71% (51; 85) 67% (46; 81)
Supraviețuirea fără progresie (SFP) SFP mediană, luni (ÎI 95%) Rata SFP la 6 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) Rata SFP la 12 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%) Rata SFP la 24 luni, pe baza K-M, (ÎI 95%)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29; 50) 29% (19; 39) 26% (16; 36)

ÎI: Interval de încredere; RECIST: Criteriile de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide; CIEO: Comisia Independentă de Evaluare a Obiectivelor; K-M: Kaplan-Meier; NO: neobținut; + denotă o valoare cenzurată

* Date privind eficacitatea, actualizate cu o urmărire minimă de 24 luni (data limită a colectării 26 septembrie 2017)

** RC sau RP a fost confirmat la o evaluare ulterioară a tumorii

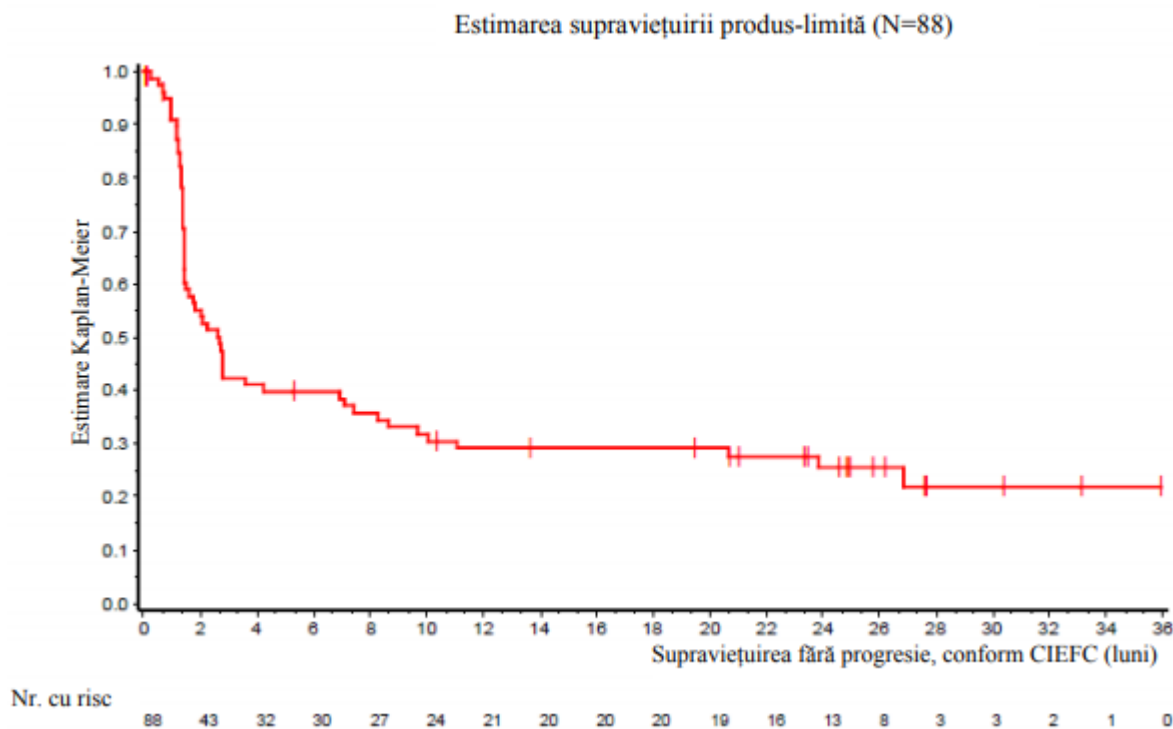
^a Pe baza numărului de pacienți cu răspuns confirmat (RC sau RP)



Timpul median până la răspuns a fost de 6 săptămâni (interval: între 6 săptămâni și 36 săptămâni) după administrarea primei doze de avelumabum. La 22 pacienți din 29 (76%) care au prezentat răspuns, răspunsul a fost obținut în decurs de 7 săptămâni după administrarea primei doze de avelumabum.

Curba Kaplan-Meier actualizată a SFP la 88 pacienți (Partea A) cu CCM metastatic este prezentată în Figura 1.

Figura 1 : Estimările Kaplan-Meier actualizate ale supraviețuirii fără progresie (SFP) conform RECIST v1.1, CIEO (Partea A, urmărire minimă de 24 luni)



Probele tumorale au fost evaluate din punct de vedere al expresiei celulare tumorale a PD-L1 și al prezenței poliomavirusului celulelor Merkel (VCM) utilizându-se un test de imunohistochimie (IHC) investigațională. Tabelul 4 rezumă expresia PD-L1 și statusul din punct de vedere al VCM al pacienților cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea A).



Tabelul 2: Ratele de răspuns obiectiv în funcție de expresia PD-L1 și statusul tumoral VCM la pacienții cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea A)

	Avelumab RRO (ÎÎ 95%)
Expresia PD-L1 la valoarea limită de 1% Pozitiv (n=58) Negativ (n=16)	N=74 ^a 36,2% (24,0; 49,9) 18,8% (4,0; 45,6)
Expresia PD-L1 la valoarea limită de 5% Pozitiv (n=19) Negativ (n=55)	N=74 ^a 57,9% (33,5; 79,7) 23,6% (13,2; 37,0)
Statusul IHC-VCM al tumorii Pozitiv (n=46) Negativ (n=31)	N=77 ^b 28,3% (16,0; 43,5) 35,5% (19,2; 54,6)

IHC: imunohistochimie; VCM: poliomavirus cu celule Merkel; RRO: rata de răspuns obiectiv

^a Pe baza datelor provenite de la pacienții evaluabili pentru PD-L1

^b Pe baza datelor provenite de la pacienții evaluabili pentru VCM prin imunohistochimie (IHC)

Pentru Partea B, stabilirea criteriului de evaluare a eficacității a fost reprezentată de răspunsul durabil, definit ca răspuns obiectiv (răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP)), cu o durată de cel puțin 6 luni; determinările secundare ale răspunsului au inclus BRG, DR, SFP și SG.

Analiza intermediară prespecificată pentru Partea B a inclus 39 pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de avelumabum și 29 pacienți cu minim 13 săptămâni de urmărire la momentul datei limită a colectării datelor (data limită a colectării 24 martie 2017).

Dintre cei 39 pacienți, 30 (77%) erau de sex masculin, vârsta mediană era de 75 ani (interval: 47 până la 88 ani), 33 (85%) erau de rasă albă, iar 31 (79%) și 8 (21%) prezentau un status de performanță ECOG de 0, respectiv 1. Criteriile finale de evaluare a eficacității s-au bazat pe 29 pacienți cu 13 săptămâni de urmărire. Rata de răspuns obiectiv (RRO) a fost de 62,1% (ÎÎ 95%: 42,3, 79,3), raportându-se că 4 (14%) pacienți au prezentat răspuns complet, iar 14 (48%) au prezentat un răspuns parțial. Durata mediană a răspunsului nu a putut fi estimată (ÎÎ 95%: 4 luni, neestimabilă) cu o durată minimă de 1,2 luni până la maxim 8,3 luni. Analiza supraviețuirii fără progresie (SFP) s-a bazat pe 39 pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de avelumabum, cu SFP mediană de 9,1 luni (ÎÎ 95%: 1,9, neestimabilă) și o rată SFP estimată la 3 luni, prin metoda Kaplan-Meier, de 67% (ÎÎ 95%: 48, 80).

S-a efectuat o analiză intermediară ulterioară pentru Partea B la 74 pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză de avelumabum și 39 pacienți cu urmărire de cel puțin 6 luni la momentul datei limită a colectării datelor (data limită a colectării 26 septembrie 2017). Dintre cei 74 pacienți, 51 (69%) erau de sex masculin, vârsta mediană era de 74 ani (interval: 47 până la 89 ani), 49 (66%) erau de rasă albă, iar 51 (69%) și 23 (31%) pacienți aveau un status de performanță ECOG de 0, respectiv 1.

Tabelul 3 rezumă analiza intermediară ulterioară a criteriilor de evaluare a eficacității, incluzând o estimare a ratelor la 6 luni, prin metoda Kaplan-Meier pentru DR și SFP, la pacienții cărora li s-a administrat avelumabum în doza recomandată pentru studiul EMR100070-003, Partea B.



Tabelul 3: Analiza intermediară ulterioară a răspunsului la avelumabum 10 mg/kg o dată la 2 săptămâni la pacienți cu CCM metastatic în studiul EMR100070-003 (Partea B)*

Criteriile de evaluare a eficacității (Partea B) (conform RECIST v1.1, CIEO)	Rezultate
Rata de răspuns obiectiv (RRO)	(N=39)
Rata de răspuns, RC+RP** n (%) (Î 95%)	20 (51,3%) (34,8; 67,6)
Cel mai bun răspuns global (BRG) confirmat	(N=39)
Răspuns complet (RC)** n (%)	7 (17,9%)
Răspuns parțial (RP)** n (%)	13 (33,3%)
Durata răspunsului (DR)^a	(N=39)
Mediana, luni (Î 95%)	11,3 (5,6, neestimabil)
Minimul, maximul (luni)	1,2; 13,8
≥ 3 luni, pe baza K-M, (Î 95%)	84% (59; 95)
≥ 6 luni, pe baza K-M, (Î 95%)	73% (46; 88)
Supraviețuirea fără progresie (SFP)	(N=74)
SFP mediană, luni (Î 95%)	4,2 (2,9; 12,7)
Rata SFP la 3 luni, pe baza K-M, (Î 95%)	61% (48; 73)
Rata SFP la 6 luni, pe baza K-M, (Î 95%)	46% (32; 59)

Î: Interval de încredere; RECIST: Criteriile de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide;
 CIEO: Comisia Independentă de Evaluare a Obiectivelor; K-M: Kaplan-Meier

* Datele privind eficacitatea (data limită a colectării 26 septembrie 2017) au inclus 39 pacienți cu o urmărire minimă de 6 luni pentru analizele RRO, BRG, DR și 74 pacienți incluși în analiza SFP.

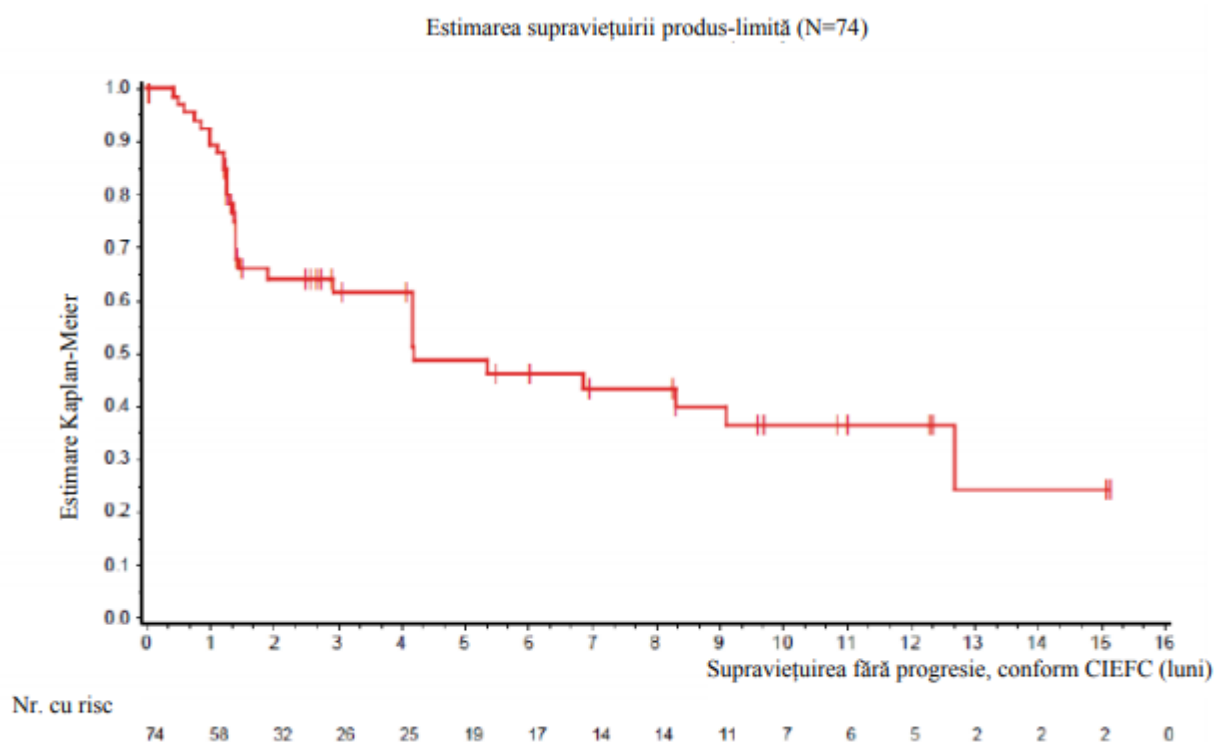
** RC sau RP a fost confirmat la o evaluare ulterioară a tumorii

^a Pe baza numărului de pacienți cu răspuns confirmat (RC sau RP)



În Figura 2 este prezentată curba Kaplan-Meier a SFP din analiza intermediară ulterioară la 74 pacienți înrolați în Partea B cărora li s-a administrat cel puțin o doză de avelumab înainte de momentul limită pentru colectarea datelor.

Figura 2: Estimările Kaplan-Meier actualizate ale supraviețuirii fără progresie (SFP) conform RECIST v1.1, CIEO (Partea B, N=74)*



* Datele actualizate privind supraviețuirea fără progresie au inclus 74 pacienți înrolați în Partea B, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de avelumab.

În urma evaluării, Comitetul pentru produse medicamentoase orfane, din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a concluzionat că Bavencio este încadrat ca medicament orfan.

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul avelumabum este rambursat în 14 de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Spania și Suedia.



5. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța, Marea Britanie și Germania pentru DCI **avelumabum** cu indicația "monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom metastatic cu celule Merkel (CCM).)" sunt listate în tabelul următor:

Tabel 4: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului **avelumabum cu indicația "monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom metastatic cu celule Merkel (CCM)"**

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referinta	Concluzii raport
HAS	<u>19,09,2018</u>		- Beneficiu terapeutic minor
NICE	11.04.2018		-aviz pozitiv,cu restricții comparativ cu RCP
SMC	06.04.2018		-aviz pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP
IQWIG	19.12.2017		-beneficiu suplimentar dovedit prin intermediul autorizației
G-BA	16.03.2018		-beneficiu terapeutic suplimentar-necuantificabil

6. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune.	55
Statutul de compensare al medicamentului cu DCI avelumabum în statele membre ale UE –14 state	25
Total Punctaj	80

8. CONCLUZII

Conform O.M.S. 387/2015 care modifică și completează O.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI avelumabum întrunește**, pentru indicația „ monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom metastatic cu celule Merkel (CCM)” **punctajul de admitere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.



9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **avelumabum** având indicația „monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom metastatic cu celule Merkel (CCM)”.

Realizat și întocmit

Dr. Alina Malaescu

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu