

Kommentar til forenklet metodevurdering for 2L behandling med Bavencio for pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom (mMCC)

Merck/Pfizer har hatt en god dialog med Statens legemiddelverk (SLV) angående dokumentasjonsgrunnlaget. Vi er fornøyde med at SLV har valgt en hensiktsmessig tilnærming til beregning av kostnadseffektivitet som bidrar til å belyse verdien av å innføre behandling med avelumab for pasienter med mMCC.

Merck/Pfizer vil understreke tre viktige faktorer for vurdering av Bavencio til behandling i 2L mMCC:

1. Sykdommens alvorlighet, sjeldenhet og behovet for behandlingsalternativer
2. Dokumentasjonsgrunnlaget, - det største prospektive datasettet på mMCC (min. 44 måneders oppfølgingstid)
3. Kostnadseffektiviteten

Sykdommens alvorlighet og behovet for behandlingsalternativer:

mMCC er en sjelden og aggressiv type hudkreft. Dagens behandlingstilbud med kjemoterapi er den eneste behandlingen for mMCC i Norge, til tross for at responsen sjelden er varig (1), og behandlingen verken er forbundet med økt overlevelse eller færre tilbakefall (2,3). I det norske handlingsprogrammet for hode- og halskreft er behandling for MCC inkludert, og det beskrives at kjemoterapi kan gis i metastatisk setting, med palliasjon som siktemål (4). De viser til at behandling med avelumab er effektivt, men at metoden er til vurdering i Nye Metoder. I Norge er dette en svært liten pasientgruppe som utgjør om lag 5-10 nye pasienter i året.

Dokumentasjonsgrunnlaget

Metodevurderingen fra 2017 er basert på en enarmet fase II studie (JAVELIN Merkel 200), og det er gjort både en naiv og justert, indirekte sammenligning med data hentet fra en observasjonsstudie for å vise merverdien av avelumab sammenliknet med standard behandling. Det ble i november 2019 presentert oppdaterte data som viser at med en oppfølgingstid på 42 måneder for 2L pasienter, så var 31% av pasientene fortsatt i live (5). Vi har ikke kjennskap til at det finnes noe dokumentasjon på at pasienter med mMCC som har mottatt to linjer med kjemoterapi har tilsvarende OS-rate etter 3 år (6, 7, 8).

JAVELIN Merkel 200 er den mest omfattende prospektive studien som foreligger for pasienter med mMCC og viser en stabil langvarig effekt for en del av pasientene. Dette i motsetning til det man har sett tidligere i behandling av mMCC, der man i hovedsak ser at kjemoterapibehandling kan gi palliativ effekt (4, 9).

Det kan se ut som at SLV sin framskrivning av OS for avelumab ikke stemmer med observert overlevelse fra studien etter 3 år. Merck/Pfizer mener dette bidrar til å understimere nytten av avelumab og kan anses som en konservativ framskrivning av overlevelse. Merck/Pfizer er uenig med SLV i at alle scenario-analysene presentert i tabell 18 er like sannsynlige. Retrospektiv RWD fra både USA og Europa tilsier at mMCC pasienter behandlet med kjemoterapi i 2L har en dårlig prognose og de aller fleste dør innen ett år etter behandling (6, 7, 8). Merck/Pfizer mener det er usannsynlig å anta både 10- og 15% OS-rate ved 5 år for disse pasientene (scenario 2 og 3), og det er derfor uheldig å beskrive disse scenarioene som like sannsynlige som den eksplorative analysen. Det kan ikke begrunnes i tilgjengelig dokumentasjon for

pasientgruppen, og undervurderer pasientenes behov for et behandlingsalternativ til kjemoterapi og den relative nytten behandling med avelumab kan gi.

Kostnadseffektivitet

Merck/Pfizer har tilbudt en pris på avelumab som gir et kostnadseffektivt behandlingsalternativ. mMCC er en alvorlig sykdom og SLV har beregnet et absolutt prognosetap til å ligge mellom 10 og 13 QALYs. Merck/Pfizer har imøttekommet SLVs ønsker om et mer solid dokumentasjonsgrunnlag samt en lavere pris. Vi håper at avelumab snart kan bli tilgjengelig for pasienter med mMCC.

Referanser:

1. Kaufman H L, et al., 2016. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *The Lancet oncology*.
2. Lebbe C, et al., 2015. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *European Journal of Cancer*, 51, 16, 2396-2403.
3. Asgari M., et al 2014. Effect of host, tumor, diagnostic, and treatment variables on outcomes in a large cohort with Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. Jul; 150(7): 716–723.
4. Helsedirektoratet 2020: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av hode-/halskreft.
5. D'Angelo SP., Bhatia S., Brohl AS., et al. 2020 Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *Journal for Immuno Therapy of Cancer*, 8:e000674. doi:10.1136/jitc-2020-000674.
6. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncology*. 2017;13(19):1699-710.
7. Becker J, Lorenz E, Haas G, Helwig C, Oksen D, Mahnke L, et al. Evaluation of real world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC) following second line chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2016
8. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabadkar ES, Anderson A, Ma C, Bestick A, Parvathaneni U, Bhatia S et al: Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Medicine* 2016, 5(9):2294-2301.
9. Naseri S, Steiniche T, Ladekarl M, Bønnelykke-Behrndtz ML, Hölmich LR, Langer SW, et al. Management Recommendations for Merkel Cell Carcinoma-A Danish Perspective. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):554.