



## **(20694) BAVENCIO, Merck (Schweiz) AG**

### **Befristete Änderung der Limitierung in die Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2019**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

BAVENCIO wurde von Swissmedic per 24. Januar 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

*«Bavencio wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC). »*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

##### **Studie 1 - EMR100070-003 Part B**

Die Studie ist eine prospektive, internationale, einarmige, multizentrische, open label, Phase II-Studie an Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (mMCC), die zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten. 116 Patienten die mindestens 1 Studiendosis erhalten haben wurden bis zum 02. Februar 2018 in die Studie eingeschlossen. Die Primäranalyse ist nach einem Follow-up von mindestens 15 Monaten nachdem der letzte Patient in die Studie eingeschlossen wurde, vorgesehen.

10 mg/kg Avelumab wurden einmal alle zwei Wochen (1 Therapiezyklus) bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitätserscheinungen oder dem Auftreten anderer Kriterien für den Therapieabbruch gegeben. Alle 6 Wochen wurde das Ansprechen mittels einer physischen Untersuchung inkl. Radiologie (CT oder MRI) und fotografischer Bilder der Hautläsionen kontrolliert. Die radiologischen und fotografischen Bilder wurden durch ein unabhängiges Gremium nach den Kriterien von Response Evaluation Criteria In Solid Tumors V1.1. (RECIST V. 1.1.) beurteilt.

Patienten mit bestätigter vollständiger Response (Complete Response - CR) wurden nach Ermessen des Arztes während mindestens 12 Monaten weiter behandelt. Patienten konnten bei einem potentiellen Nutzen über 12 Monate hinaus weiter behandelt werden. Patienten mit radiologisch bestätigter Progression konnten zusätzliche Dosen erhalten, sofern die Krankheitsprogression nicht mit einer deutlichen Verschlechterung des klinischen Zustands einherging.

Gemäss dem Studienprotokoll wurde eine Interimsanalyse durchgeführt nachdem 29 Patienten eine Follow-Up-Zeit von mindestens 13 Wochen erreicht hatten (Data cutoff 24. März 2017; Sandra P. D'Angelo et al. 2018). Die EMA hat die Zulassung zur Erstlinientherapie bereits basierend auf dieser früheren Interimsanalyse erteilt.

Daten einer weiteren Interimsanalyse wurden eingereicht und evaluiert.

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

Das Sicherheitsprofil von Bavencio entspricht dem anderer zugelassener Immun-Onkologika. Am häufigsten ist Bavencio mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen (einschliesslich schwerer Nebenwirkungen) klangen nach Einleitung einer geeigneten medizinischen Therapie oder dem Absetzen von Bavencio ab. Es traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

Da nur Phase 2 Studien vorliegen und die Studie noch nicht abgeschlossen ist betrachtet das BAG die Wirksamkeit als befristet erfüllt.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet gegeben:

#### **Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung**

Bavencio ist als Konzentrat 200mg pro 10 ml verfügbar. Die Dosierung beträgt 10mg/kg KG alle 2 Wochen. Eine Durchstechflasche ist somit pro 20 kg Körpergewicht einzusetzen.

Einem Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 72 kg werden 720 mg Bavencio pro Zyklus verabreicht. Dieses wird mit 4 Packungen zu 200 mg abgedeckt (=720 mg/ Verwurf 80 mg). Die Zulassungsinhaberin führt an, das mMCC häufiger bei Männern auf als bei Frauen auftritt.

Das BAG erachtet eine Einzelpackung mit 1 Ampulle 200 mg daher als nicht zweckmässig. Aufgrund der multiplikativen Vertriebskosten ist zusätzlich eine Mehrfachpackung mit 4 Durchstechflaschen vor Ablauf der Befristung in den Verkehr zu bringen. Die Zulassungsinhaberin wird dazu verpflichtet spätestens zum Ablauf der Befristung ein Gesuch um Aufnahme einer zusätzlichen Bündelpackung mit 4 Ampullen zu stellen. Sollte jedoch vorgängig eine weitere Indikation in den Markt eingeführt werden ist gleichzeitig die Mehrfachpackung einzuführen.

#### **Medizinischer Bedarf**

Bislang ist Bavencio in der Schweiz die einzige zugelassene Therapie zur Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms (mMCC) in der Zweitlinienbehandlung (Aufnahme in die Spezialitätenliste per 01. Dezember 2017, Zulassung Swissmedic per 05. Sept. 2017). In der Erstlinienbehandlung gibt es keine zugelassene Therapie noch einen einheitlichen Therapiestandard. Der Einsatz von Chemotherapeutika off-label mit den damit verbundenen erheblichen Toxizitäten hat bisher keinen erwiesenen Nutzen und nur ein kurzes Ansprechen auf die Therapie gezeigt. Es besteht daher ein hoher ungedeckter klinischer Bedarf an einer wirksamen Behandlung in der Erstlinie.

### **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:  
*«Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC). Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitätserscheinungen behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.»*

- da es derzeit keine zugelassene Therapie zur Behandlung des mMCC gibt, kann kein TQV durchgeführt werden,
- unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 1018.50), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise aller Referenzländer zu Grunde liegen. Es galten die folgenden Wechselkurse:

1 DKK = Fr. 0.1549, 1 GBP = Fr. 1.31, 1 EUR = Fr. 1.15, 1 SEK = Fr. 0.1126.

- zu folgenden Preisen:

1 Durchstechflasche/ Infusionskonzentrat 200 mg in 10 ml	Fr. 976.60	Fr. 1132.60

#### **5 Die Änderung der Limitation ist befristet per 1. März 2019 bis zum 28. Februar 2021.**

Die Limitierungsänderung wird mit folgenden Auflagen verbunden: Die Merck (Schweiz) AG verpflichtet sich spätestens zum Ablauf der Befristung ein Gesuch um Aufnahme einer Mehrfachpackung zu 4 Durchstechflaschen zu stellen. Sollte jedoch vorgängig eine weitere Indikation in den Markt eingeführt werden ist gleichzeitig die Mehrfachpackung einzuführen. Wird diese Auflage nicht erfüllt, erachtet das BAG die Zweckmässigkeit von Bavencio als nicht mehr erfüllt.