

# Medicinrådets vurdering af avelumab til behandling af metastatisk Merkelcellekarcinom (mMCC)

## **Om Medicinrådet**

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## **Om vurderingsrapporten**

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet den 23. september 2020

Dokumentnummer 89653

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Medicinrådets konklusion.....	3
2	Begreber og forkortelser .....	4
3	Introduktion.....	5
3.1	Merkelcellekarcinom .....	5
3.2	Avelumab .....	5
3.3	Nuværende behandling .....	6
4	Metode .....	6
5	Resultater .....	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	7
5.1.1	Litteratur .....	7
5.1.2	Databehandling og analyse.....	12
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	13
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	13
5.1.5	Fagudvalgets konklusion .....	18
6	Andre overvejelser .....	19
7	Relation til behandlingsvejledning.....	20
8	Referencer .....	20
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	22
10	Versionslog .....	23
11	Bilag 1 .....	24

## 1 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af behandling med avelumab til voksne patienter med mMCC sammenlignet med platinbaseret kombinationsterapi **ikke kan kategoriseres**, jf. Medicinrådets metoder (evidensens kvalitet kan ikke vurderes, men er i udgangspunktet meget lav). Da der ikke foreligger studier, som tillader en komparativ analyse, er effekten af avelumab sammenlignet med kemoterapi vurderet ved en narrativ gennemgang. Denne viser, at der kunne være en overlevelsesgevinst ved avelumab. Der er betydelige usikkerheder forbundet med den narrative gennemgang, og avelumab kan samtidig medføre typiske bivirkninger ved *checkpoint inhibitor-immunterapi*. Medicinrådet vurderer derfor, at der på baggrund af det foreliggende datagrundlag ikke kan konkluderes, om effekt og sikkerhed af avelumab er bedre end komparators. Der er dog ikke noget, som tyder på, at effekt og sikkerhed af avelumab er dårligere end komparators.

### Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

### Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.

## 2 Begreber og forkortelser

AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CI:	Konfidensinterval
CTCAE:	<i>Common terminology criteria for adverse events</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment reports</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR:	<i>Hazard ratio</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
MMC:	Merkelcellekarcinom
mMMC:	Metastatisk Merkelcellekarcinom
OR:	<i>Odds ratio</i>
RECIST:	<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>
RR:	Relativ risiko
TTD:	<i>Time to discontinuation</i> (tid til behandlingsophør)

### 3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af avelumab til metastatisk Merkelcellekarcinom (mMCC) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Merck. Vi modtog ansøgningen den 2. juli 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

*Hvad er værdien af avelumab sammenlignet med platinbaseret kombinationskemoterapi til voksne patienter med metastatisk Merkelcellekarcinom, som er kandidater til førstelinjebehandling?*

#### 3.1 Merkelcellekarcinom

Merkelcellekarcinom (MCC) er en sjælden, aggressiv neuroendokrin hudtumor, hvor der ses en høj forekomst af lokalt tilbagefald, regional spredning og fjernmetastaser [1]. Det er stadig uvist, hvilken celle MCC udgår fra. Sygdommen kan være vanskelig at diagnosticere, og der er mange differentialdiagnoser, herunder basocellulært karcinom, malignt melanom, lymfom og metastase fra småcellet karcinom fra en anden lokalisation end huden. Stadietinddelingen af mMCC følger *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 8. udgave [2].

Udvikling af Merkelcellekarcinom er associeret med infektion med Merkelcelle polyomavirus (MCPyV) og massiv sollyseksposering. Forekomsten af MCC er hyppigst i aldersgruppen over 60 år, hos patienter, som modtager immunsupprimerende behandling (inklusive organtransplanterede), ved tidligere malign sygdom og HIV-infektion [3], og det findes typisk på kroppens sollyseksposerede områder [4]. Karcinomet udvikler sig typisk med hurtig vækst over 2-3 måneder, hvor der klinisk ses en rødlig eller violet knude i huden.

##### *Prognose*

Merkelcellekarcinom metastaserer hyppigt til enten regionale lymfeknuder eller som fjernmetastasering primært med metastaser til hud, lunger, centralnervesystemet, knogler og lever og kaldes så mMMC (metastatisk Merkel celle carcinom). mMMC har en høj dødelighed med en gennemsnitlig femårs overlevelsesevne på 0-18 % [7,8]. Medianalder blandt patienter med mMCC var 67 år i en tysk opgørelse [9].

##### *Incidens*

En estimeret incidens for patienter med Merkelcellekarcinom ligger i Danmark på 0,5 pr. 100.000, svarende til ca. 26 nye tilfælde pr. år [3]. Heraf har omkring 37 % regional metastasering på diagnosetidspunktet, mens 6-12 % diagnosticeres med primær fjernmetastasering. En tysk undersøgelse med 971 patienter viste, at 25 % udviklede mMCC, svarende til ca. 6-7 nye patienter i Danmark pr. år [9]. Dette estimat understøttes af en dansk opgørelse fra 2010 [7].

#### 3.2 Avelumab

Avelumab er et monoklonalt IgG1-antistof, som hæmmer bindingen mellem PD-L1- og PD-1-receptorer, hvorved T-cellernes immunrespons reetableres. Denne behandlingsmodalitet kaldes også *checkpoint inhibition*. Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller gennem binding af overfladeproteinet *programmed cell death-ligand 1* (PD-L1) til en receptor på immunforsvarets celler (PD-1) kan nedregulere immunforsvarets angreb [5].

Avelumab fik betegnelsen ”orphan drug” i december 2015 til behandling af mMCC. Bavencio (avelumab) fik markedsføringstilladelse til førstelinje- og andenlinjebehandling af voksne med mMCC den 21. september 2017. EMA-godkendelsen blev givet som ”conditional approval” og ændret til en fuld godkendelse i august 2020.

Udover EMA-indikationen til mMCC har avelumab fået EMA-indikation til fremskreden renalcellekarcinom som førstelinjebehandling i kombination med axitinib. Medicinrådet anbefalede ikke kombinationen i januar 2020.

Behandlingen administreres som 10 mg/kg legemsvægt intravenøs infusion over 60 minutter hver anden uge. Behandlingen bør fortsætte i henhold til anbefalet dosering, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Dosisoptrapning eller -reduktion anbefales ikke. Det kan være nødvendigt at udsætte eller afbryde behandlingen, baseret på individuel sikkerhed og tolerabilitet.

Patienterne skal præmedicineres med et antihistamin og paracetamol før de første 4 infusioner. Hvis den 4. infusion gennemføres uden en infusionsrelateret reaktion, skal præmedicin for efterfølgende doser administreres efter lægens skøn.

### 3.3 Nuværende behandling

Kirurgi og strålebehandling er den primære behandling hos patienter med lokoregional Merkelcellekarcinom. Udvalgte patienter med fjernmetastaserende Merkelcellekarcinom har modtaget behandling med en række forskellige kemoterapiregimer – de fleste platinbaserede. De har været anvendt i Danmark til de omkring 4-5 patienter årligt, der har været i god nok almentilstand. Der er udarbejdet en dansk retningslinje for behandling af mMCC [11].

Der eksisterer kun retrospektive analyser af effekten af den platinbaserede kemoterapi og studierne inkluderer relativt få patienter. Ved behandling med førstelinje-kemoterapi ligger responsraten i disse studier på 46,4-55 %, dog med en kortvarig effekt med en median PFS på 3,1-4,5 måneder. Den mediane overlevelse ligger på omkring 9,5 måneder [9] og 10,5 måneder [15].

Fagudvalget vurderer, at frekvensen af bivirkninger er høj, særligt blandt ældre og skrøbelige patienter, herunder specielt hæmatologisk toksicitet og behandlingsrelaterede dødsfald.

## 4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af avelumab til Merkelcellekarcinom beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

Det kliniske spørgsmål er:

*Hvad er værdien af avelumab sammenlignet med platinbaseret kombinationskemoterapi til voksne patienter med metastatisk Merkelcellekarcinom, som er kandidater til førstelinjebehandling?*

## 5 Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning som anført i protokollen. Ansøger har inkluderet data fra fire studier, heraf ét single-arm-studie for avelumab og tre retrospektive studier for platinbaseret kombinationsterapi;

*Studie, der dækker avelumab som førstelinjebehandling:*

- JAVELIN Merkel 200 part B [12,13][14], fase 2 studie

*Studier, der dækker platinbaseret kombinationsterapi:*

- Cowey et al, 2017 [15], retrospektivt observationelt studie
- Becker et al, 2017 [9], retrospektivt observationelt studie
- Iyer et al, 2016 [10], retrospektivt observationelt studie

De inkluderede studier beskrives yderligere nedenfor. Derudover inddrager ansøger data fra EMAs produktresumé (SPC) for avelumab senest opdateret 4. november 2019 [13].

Tabel 1 viser de kliniske studier, der indgår i Medicinrådets vurdering af avelumab til patienter med mMCC.

**Tabel 1. Oversigt over studier, der indgår i vurderingen af avelumab til mMCC**

Reference	Titel	Studiedesign	Intervention	Indgår direkte i datagrundlag for denne vurdering
JAVELIN Merkel 200 part B [12]	<i>Efficacy and Safety of First-Line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV metastatic Merkel Cell Carcinoma, A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial</i>  <i>Abstract præsenteret på international conference i 2019: First-line avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: primary analysis after &gt; 15 month of follow-up from JAVELIN Merkel 200, a registrational phase 2 trial.</i>	Single-arm fase 2	Avelumab	Delvist: PFS, lægemiddelrelaterede uønskede hændelser grad 3-4, ORR og DoR  OS, DoR og sikkerhed
Cowey et al., 2017 [15]	<i>Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA</i>	Retrospektivt observationelt	Platinbaseret kemoterapi kombineret med etoposid	Delvist: OS, PFS og ORR



Becker et al., 2017 [9]	<i>Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe</i>	Retrospektivt observationelt	Platinbaseret kemoterapi kombineret med etoposid	Delvist: OS, PFS og ORR
Iyer et al., 2016 [10]	<i>Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma</i>	Retrospektivt observationelt	Platinbaseret kemoterapi kombineret med etoposid	Delvist: OS, PFS, uønskede hændelser og ORR

De inkluderede studier beskrives nedenfor, og tabel 2 viser en oversigt over studiekarakteristika.

### Karakteristika

#### Studie med avelumab [12,13] [14]

JAVELIN Merkel 200 Part B er et ublindt fase 2 ikke-randomiseret multicenter registreringsstudie uden kontrolarm med avelumab som førstelinjebehandling hos 116 patienter med stadie IV mMCC. Avelumab administreres som infusion over 60 minutter med en dosis på 10 mg/kg hver anden uge frem til sygdomsprogression, uacceptable bivirkninger eller ønske om at udgå af studiet. Studiet inkluderede patienter fra april 2015 til februar 2019.

Inklusionskriterierne omfatter behandlingsnaive patienter med mMCC, ECOG performancestatus 0-1, tilstrækkelig funktion af knoglemarv, nyrer og lever og forventet levetid > 12 uger. Tidligere adjuverende behandling af komplet reseceret sygdom var tilladt, hvis denne behandling var afsluttet mindst 6 måneder før studiestart af JAVELIN Merkel 200 part B.

Eksklusionskriterierne omfatter behandling med immunsupprimerende midler, tidligere behandling med *checkpoint inhibitor-immunterapi* ubehandlede aktive hjernemetastaser, tidligere kræftsygdom (andre end Merkelcellekarcinom) indenfor 5 år (med visse undtagelser), HIV-infektion, hepatitis B eller C, autoimmune sygdomme og tidligere organtransplantation.

Studiets primære endepunkt er andelen med varigt respons defineret som objektiv respons med en varighed på  $\geq 6$  måneder eller  $\geq 12$  måneder. De sekundære endepunkter er objektiv responsrate (ORR), varighed af respons (duration of response (DoR)), progressionsfri overlevelse (PFS), overall survival (OS) og sikkerhed. Alle effektanalyser er foretaget på baggrund af intention to treat (ITT)-populationen. Alle sikkerhedsanalyser er foretaget på alle patienter, som modtog mindst én dosis avelumab. Tumorstatus blev evalueret hver 6. uge ved en uafhængig central reviewkomite, jf. RECIST v. 1.1.

Den første interimanalyse, publiceret af D'Angelo et al., inkluderer 39 patienter med en median opfølgningstid på 5,1 måneder (data-cutoff 24. marts 2017) [12]. Produktresuméet (SPC) præsenterer data fra den anden interimanalyse, der inkluderer 116 patienter med minimum 7 måneders opfølgning (data-cutoff 14. september 2018). Median opfølgningstid fremgår ikke af SPC'et [13].

Der er præsenteret et abstract på en international konference i 2019 (data-cutoff 2. maj 2019), hvor den mediane opfølgningstid er 21 måneder i den fulde patientpopulation, og relevante sekundære effektmål er DoR, PFS, OS og sikkerhed [14].

## Studier med platinbaseret kombinationsterapi

### *Cowey et al. 2017* [15]

Cowey et al. 2017 er et retrospektivt observationelt studie, som evaluerer effekten af systemisk behandling med kemoterapi til behandling af mMCC i USA. Data er indsamlet fra mere end 1.000 onkologipraksisser fra 19 stater. Studiet præsenterer data fra patienter behandlet i perioden 1. november 2004 til 30. september 2014, og patienterne er fulgt til 30. juni 2015, medmindre patienterne ikke længere kunne følges eller døde.

Studiet undersøger effekten af kemoterapi til mMCC og inkluderer oftest et platinbaseret lægemiddel (cisplatin eller carboplatin) i kombination med anden cytostatikum, se bilag. 62,7 % af patienterne (32/51) har modtaget carboplatin + etoposid, og 17,6 % (9/51) har modtaget cisplatin + etoposid. 9,8 % (5/51) har modtaget monoterapi med topotecan.

Studiets primære endepunkt er objektiv responsrate (ORR), jf. RECIST v. 1.1. Sekundære endepunkter er varighed af respons (duration of response (DoR)), progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS). Bivirkninger er ikke vurderet i dette studie.

Studiet præsenterer effekt af behandling for patienter, der har modtaget systemisk behandling enten som første-, anden- eller tredje linjebehandling. Det er kun data for patienter, der har modtaget førstelinjebehandling, der anvendes i denne vurdering. Det er ligeledes kun resultater for immunkompetente patienter, der anvendes i denne vurdering.

### *Becker et al. 2017* [9]

Becker et al. studiet fra 2017 er et retrospektivt observationelt studie, som evaluerer effekten af systemisk behandling med kemoterapi. Patienter blev identificeret fra et register over patienter med mMCC, der fik tilbudt andenlinjebehandling eller senere behandlingslinjer til behandling af mMCC i Europa. Der er også registreret data for behandling med kemoterapi i førstelinje, som anvendes i denne vurdering. Data er udtrukket fra et observationelt, specifikt real-world Merkelcellekarcinom-register, som blev etableret i 2005 i tysktalende lande (Tyskland, Østrig og Schweiz). Data er registreret fra 56 kliniske behandlingscentre. Studiet præsenterer data på patienter behandlet i perioden 1. november 2004 til 15. september 2015, og patienterne er fulgt til 31. december 2015, medmindre patienterne ikke længere kunne følges eller døde.

Studiet undersøger effekten af kemoterapi til mMCC og inkluderer hos nogle patienter et platinbaseret lægemiddel (cisplatin eller carboplatin) i kombination med andet cytostatikum, se bilag. 13,8 % (4/29) har modtaget cisplatin + etoposid, og 6,9 % (2/29) har modtaget cisplatin + paclitaxel. 34,5 % (10/29) har modtaget paclitaxel i monoterapi, og 27,6 % (8/29) har modtaget liposomal doxorubicin.

Studiets primære endepunkt er objektiv responsrate (ORR) vurderet ved en bekræftende scanning sammenholdt med en klinisk undersøgelse guidet af RECIST v. 1.1-kriterierne. Sekundære endepunkter er varighed af respons (duration of response (DoR)), tid til behandlingsophør (time to discontinuation (TTD)), progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS). Bivirkninger er ikke vurderet i dette studie.

Studiet præsenterer effekt af behandling for patienter, der har modtaget systemisk behandling enten som første-, anden- eller tredje linjebehandling. Det er kun data for førstelinjebehandlede patienter, der anvendes i denne vurdering. Det er ligeledes kun resultater for immunkompetente patienter, der anvendes i denne vurdering.

### *Iyer et al. 2016* [10]

Iyer et al. 2016 er et retrospektivt observationelt studie, som evaluerer effekten af systemisk behandling med kemoterapi til behandling af mMCC. Ved hjælp af gennemgang af patientjournaler opbevaret i Seattle-based repository (arkiv) får man data på patienter, inklusive tumorkarakteristika, der er indsamlet frem til sidste opfølgning eller død. Patienternes behandling har fundet sted på forskellige centre. Opsamling af data er foretaget frem til 7. januar 2014.

Studiet undersøger effekten af kemoterapi til mMCC og inkluderer oftest et platinbaseret lægemiddel (cisplatin eller carboplatin) i kombination med anden cytostatikum, se bilag. 69 % af patienterne (43/62) har modtaget etoposid sammen med enten carboplatin (n: 31) eller cisplatin (n: 12).

Studiets primære endepunkt er objektiv responsrate (ORR), jf. RECIST v. 1.1. Sekundære endepunkter er varighed af respons (duration of response (DoR)), progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS). Bivirkninger rapporteres i dette studie som uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser.

Studiet præsenterer effekt af behandling for patienter, der har modtaget systemisk behandling enten som første- eller andenlinjebehandling. Det er kun data for førstelinjebhandlede patienter, der anvendes i denne vurdering. I dette studie indgår både immunsupprimerede og immunkompetente patienter.

**Tabel 2. Studiekarakteristika**

	<b>JAVELIN Merkel 200 - part B [12,13]</b>	<b>Cowey et al. 2017 [15]</b>	<b>Becker et al. 2017 [9]</b>	<b>Iyer et al. 2016 [10]</b>
<b>Studiedesign</b>	International multicenter, ublindet, ikke-kontrolleret fase 2-studie	Retrospektivt observationelt studie	Retrospektivt observationelt studie	Retrospektivt observationelt studie
<b>Data</b>	Inklusion fra 35 centre i Nordamerika, Europa, Australien og Asien	Patienter identificeret i US Oncology Network, IknowMed-databasen	Et specifikt Real world MCC-register indsamlet fra 56 centre (53 i Tyskland, 2 i Østrig og 1 i Schweiz)	Seattle-based arkiv. Patienter behandlet på forskellige centre, inklusive Washington Universitetshospital
<b>Inklusionsperiode</b>	April 2015 – februar 2019	2004-2014	2004-2015	2002-2014
<b>Behandling</b>	Avelumab monoterapi	42/51 (82,3 %) patienter modtog platinbaseret kemoterapi (primært med etoposid)	5/29 (17 %) patienter modtog platinbaseret kemoterapi	43/62 (69 %) patienter modtog platinbaseret kemoterapi
<b>Responsevaluering</b>	RECIST v. 1.1	RECIST v. 1.1	Vurdering ved opfølgende scanning sammenholdt med en klinisk undersøgelse guidet af RECIST v. 1.1-kriterierne	RECIST v. 1.1

## Population

Af tabel 3 fremgår baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier, som er anvendt til at besvare det kliniske spørgsmål.

**Tabel 3. Baselinekarakteristika**

Studie	Behandling	N	Medianalder (range)	Mænd n (%)	Immunkompetente n (%)	ECOG performancescore n (%)			
						0	1	2-3	Ukendt
JAVELIN Merkel 200 part B [13]	Avelumab	116	74 (41-93)	81 (70)	116 (100)	72 (62)	44 (38)	0 (0)	0 (0)
Cowey et al. [15]	Kemoterapi, førstelinjebehandling	67	75,8	53 (79,1)	51 (76,1)	14 (20,9)	32 (47,8)	8 (9,0)	13 (19,4)
Becker et al. [9]	Kemoterapi, førstelinjebehandling	34 (32*)	67,5 (36-80)	22 (64,7)	28 (87,5)	Ikke oplyst			
Iyer et al. [10]	Kemoterapi, førstelinjebehandling	62	68,7 (49-96)	47 (76)	48 (77,4)	Ikke oplyst			

\*To patienter blev ekskluderet pga. mangel på bekræftet mMCC ved påbegyndelse af førstelinjebehandling.

\*\*Data for immunsupprimerede patienter indgår ikke i denne vurdering.

*Studiernes sammenlignelighed på tværs og i forhold til tilsvarende dansk population:*

*Performance status:*

Alle patienter i avelumab-studiet har en PS 0-1 sammenlignet med PS 0-3 i Cowey et al. For de øvrige studier fremgår PS ikke. Fagudvalget bemærker, at patienterne har en bedre PS i avelumab-studiet sammenlignet med en tilsvarende dansk patientpopulation.

*Immunsupprimerede patienter:*

I sammenligningen af studierne indgår data fra immunsupprimerede patienter ikke, bortset fra Iyer et al. studiet, hvor det ikke var muligt at opdele data. Fagudvalget forventer dog en tilsvarende effekt hos immunsupprimerede patienter.

*Behandlingsregimer med kemoterapi:*

Behandlingsregimerne i de tre studier med kemoterapi er forskellige, og andelen af patienter, der har modtaget et platinbaseret regime, varierer fra omkring 20-80 %. Fagudvalget vurderer, at dette afspejler behandlingen i klinisk praksis.

*Senere behandlingslinjer:*

Senere behandlingslinjer i de tre kemoterapi studier er oplyst og består af kemoterapi og proteinkinasehæmmere. Ingen patienter har modtaget avelumab eller anden immunterapi. Det er ikke oplyst, hvad patienterne har fået i efterfølgende behandlingslinjer efter avelumab.

*Inklusion til forskellige behandlingslinjer:*

Avelumab-studiet (JAVELIN Merkel 200 part B) inkluderer udelukkende patienter til førstelinjebehandling. Becker et al. studiet indebærer en risiko for en positiv selektion af patienter i førstelinjebehandling, da de inkluderede patienter er fundet i registre under deres andenlinjebehandling. Det er således patienter med bedst almentilstand, der indgår i dette studie, da patienter, der er døde og med dårligst PS, ikke vil modtage en andenlinjebehandling.

### *Alder og køn:*

Alder og køn stemmer overens med den danske patientpopulation.

På baggrund af 100 % immunkompetente patienter med en PS 0-1 må patientgruppen i avelumab-studiet anses at være gruppen af mMCC-patienter med den bedst mulige almentilstand, kan der være en risiko for at effekten af avelumab er højere hos patienter behandlet i studiet end i dansk klinisk praksis.

## 5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

Til besvarelse af det kliniske spørgsmål, hvor avelumab sammenlignes med platinbaseret kombinationsterapi, har ansøger foretaget en narrativ beskrivelse af data på avelumab fra det ikke-kontrollerede fase 2-studie: JAVELIN Merkel 200 part B [12] og data fra Cowey et al., Becker et al. og Iyer et al. [9,10,15], som undersøger effekten af platinbaseret kemoterapi (kombineret med etoposid behandling) hos mMCC patienter. Fagudvalget vurderer, ligesom ansøger, at der grundet forskelle mellem studierne ikke foreligger et reelt grundlag for en meningsfuld indirekte sammenligning. Medicinrådets sekretariat understreger, at en narrativ syntese er lavere i evidenshierarkiet end en direkte eller indirekte analyse.

Fagudvalget vil i en narrativ gennemgang af data tage stilling til, hvilken effekt og sikkerhedsprofil avelumab kan formodes at have sammenlignet med platinbaseret kombinationsterapi.

### *Vurdering af datagrundlag*

Fagudvalget finder, at avelumab kan vurderes på baggrund af de indsendte analyser. Datagrundlaget tillader ikke, at lægemidlet bliver placeret i en specifik kategori vedrørende lægemidlets samlede værdi, jf. Medicinrådets metoder, men fagudvalget vil vurdere lægemidlet ud fra de nævnte studier i en narrativ syntese.

Fagudvalget har følgende bemærkninger til datagrundlaget, der vanskeliggør sammenligning af data:

- Designs af studier, der belyser avelumab og platinbaseret kombinationsterapi, er heterogene og varierer fra et fase 2 ikke-kontrolleret studie til retrospektive observationelle studier. Da det er de eneste tilgængelige data på denne patientpopulation, accepterer fagudvalget, at den narrative sammenligning kan baseres på dette datagrundlag.
- Evalueringen af respons varierer: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1, anvendes i D'Angelo et al. studiet (avelumab) [12] samt i Cowey et al. og Iyer et al. [10,15]. Det sidste retrospektive studie af Becker et al. har ikke anvendt RECIST 1.1-kriterierne. Respons er i stedet vurderet ved en bekræftende scanning sammenholdt med en klinisk undersøgelse [9].
- Jf. protokollen ønskede fagudvalget bivirkninger belyst ved lægemiddelrelaterede uønskede hændelser af grad 3-4. Ansøger har leveret data på lægemiddelrelaterede uønskede hændelser for avelumab suppleret med en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. For komparator er datagrundlaget for uønskede hændelser meget sparsomt og eksisterer kun for Iyer et al. studiet, som rapporterer uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser [10].
- For at optimere sammenligneligheden på tværs af studier præsenteres data for platinbaseret kombinationsterapi kun hos patienter med førstelinjebehandling og for immunkompetente patienter, dvs. patienter, der ikke er immunsupprimerede. For Iyer et al. studiet præsenteres data dog for en samlet population af både immunsupprimerede og immunkompetente patienter.

### *Tidshorisont*

De tilgængelige data for avelumab har en opfølgningstid på minimum 7 måneder (median opfølgningstid fremgår ikke af SPC'et) [13]. Der er data for OS og DoR med en median opfølgningstid på 21 måneder. Dataopsamlingsperioden for de retrospektive observationelle studier er henholdsvis: Cowey et al.: 1. november 2004 til 30. juni 2015, Becker et al.: 1. november 2004 til 31. december 2015, og Iyer et al.: 2002 til 7. januar 2014 [9,10,15].

### *Upublicerede data*

For det kritiske effektmål OS har ansøger indleveret data, som er publiceret som et konferenceabstract og en poster. De krav for data fra konferenceabstracts, som Medicinrådet har specificeret i *Kriteriepapiret om anvendelse af upublicerede data*, er opfyldt. Studiets design, metoder og primære resultater er tidligere publiceret i fagfællebedømte fuldttekstartikler, og fagudvalget vurderer, at det er forsvarligt at benytte de upublicerede data, og at dette vil styrke kvaliteten af vurderingen markant. Data fra posteren er også benyttet til at belyse øvrige effektmål.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Der er ikke foretaget en systematisk GRADE-vurdering, da der er tale om en narrativ syntese kombineret med fagudvalgets kliniske vurdering. Evidensens kvalitet er derfor som udgangspunkt **meget lav**.

### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

På baggrund af det manglende statistiske datagrundlag er det ikke muligt at kategorisere de enkelte effektmål i resultatafsnittet. I stedet kommer fagudvalget med en samlet udtalelse om den kliniske værdi af avelumab sidst i rapporten. Konklusionen baseres på sparsomme data og fagudvalgets kliniske vurdering. Derfor indgår der ikke en tabel med effektestimater i rapporten.

### *Overlevelse*

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af mMCC. OS er derfor et kritisk effektmål. Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængig af årsag. For OS belyses effekten ved en median OS og OS-rate.

### *Avelumab:*

I Javelin B var den mediane overlevelse for patienter, som fik avelumab i første linje, 20,3 måneder (95 % CI: 12,4-ikke nået). 12 måneders OS-rate var 60 % (95 % CI: 50-68) for den samlede population.

I Medicinrådets protokol var der ikke opstillet separate kliniske spørgsmål for patienter med positiv eller negativ PD-L1 ekspression, da tidligere analyser ikke har indikeret en klar forskel i effekt på mMCC. Tærskelværdien for PD-L1-positive tumorer hos patienter med mMCC er sat til  $\geq 1\%$  af tumorcellerne i de to studier udført med *checkpoint inhibitor-immunterapi* til mMCC med hhv. avelumab og pembrolizumab [5,6].

PD-L1-ekspression blev i JAVELIN studiet analyseret med det monoklonale antistof 22C3 fra Merck Laboratories. For patienter med mMCC og PD-L1 positive tumorer (25% af patientpopulationen) var 12-måneders OS rate 71% og for PD-L1 negative 56% [14]. Forskellen er ikke statistisk signifikant.

Fagudvalget vurderer, at effekten af avelumab selv ved PD-L1 negative patienter er så god, det ikke anbefales at undersøge PD-L1-ekspression i vurdering af behov for immunterapi.

#### *Kemoterapi:*

*Cowey et al. 2017:* For de immunkompetente patienter alene var median OS 10,5 måneder (95 % CI: 7,2-15,2).

*Becker et al. 2017:* For de immunkompetente patienter alene var median OS ikke rapporteret. OS-raten ved 12 måneder var 28,6 % (95 % CI: 13,5-45,6).

*Iyer et al. 2016:* Median OS var 9,5 måneder (95 % CI: ikke angivet). Data eksisterer kun for den samlede gruppe af patienter (immunkompetente (77,4 %) og immunsupprimerede (22,6 %)).

I den narrative sammenstilling er median OS længere og OS raten efter 12 måneder højere for patienter behandlet med avelumab sammenlignet med kemoterapi. Fagudvalget understreger, at der er betydelige usikkerheder grundet det dårlige datagrundlag.

#### *PFS*

I protokollen ønskede fagudvalget at benytte PFS som et surrogat for OS, hvis der ikke var modne data. I de publicerede data indgår en median OS, men ikke et konfidensinterval. Fagudvalget baserer sin konklusion på baggrund af de tilgængelige OS-data, men præsenterer PFS og respons for at perspektivere effektmålet overlevelse.

#### *Avelumab:*

Den mediane PFS var 4,1 måneder (95 % CI: 1,4-6,1). PFS-rate ved 6 og 12 måneder blev aflæst på Kaplan-Meier-kurve og var på henholdsvis 41,0 % (95 % CI: 32-50) og 31 % (95 % CI: 23-40) [14].

#### *Kemoterapi:*

*Cowey et al. 2017:* For de immunkompetente var median PFS 4,6 måneder (95 % CI: 2,8-7,7). PFS-rate ved 6 og 12 måneder blev aflæst på Kaplan-Meier-kurve og var på henholdsvis 47,1 % (95 % CI: 33,0-59,9) og 24,8 % (95 % CI: 13,8-37,4).

*Becker et al. 2017:* For de immunkompetente var median PFS 4,7 måneder (95 % CI: 3,3-5,1). PFS-rate ved 6 og 12 måneder blev aflæst på Kaplan-Meier-kurve og var på henholdsvis 17,9 % (95 % CI: 6,5-33,7) og 0 %.

*Iyer et al. 2016:* Den mediane PFS var 94 dage (12-983 dage), svarende til 3,1 måned. Data eksisterer kun for den samlede gruppe af patienter (immunkompetente (77,4 %) og immunsupprimerede (22,6 %)).

Der ses en sammenlignelig progressionsfri overlevelse for avelumab og for kombinationskemoterapi.

#### *Respons*

Ifølge RECIST v. 1.1 [16] defineres komplet respons (CR) som: *Patienten er klinisk og billeddiagnostisk sygdomsfri, hvor alle tumorlæsioner er væk, og ingen nye er fremkommet.* Partiel respons (PR) defineres som mindst 30 % reduktion af tumorlæsionernes størrelse sammenlignet med baseline. Overall respons rate (ORR) defineres som antal af patienter med komplet respons + antal af patienter med partiel respons delt med det samlede patientantal. Fagudvalgets forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel var 10 %-point mellem avelumab og platinbaseret kombinationsterapi (primært etoposid).

#### *Avelumab:*

46 ud af 116 patienter (39,7 %) (95 % CI: 30,7-49,2) i behandling med avelumab blev vurderet til at have objektivt respons. 16 patienter ud af 116 patienter (13,8 %) blev vurderet til at have komplet respons, mens 30 ud af 116 patienter (25,9 %) opnåede partielt respons.

De opdaterede data viser, at der hos de patienter, der var PD-L1 negative, var der en response rate på 33,3% [14].

#### *Kemoterapi:*

*Cowey et al. 2017:* 15 ud af 51 patienter (29,4 %) (95 % CI: 17,5-43,8) i behandling med kemoterapi blev vurderet til at have objektivt respons. 7 patienter ud af 51 patienter (13,7 %) blev vurderet til at have komplet respons, mens 8 patienter ud af 51 patienter (15,7 %) opnåede partielt respons.

*Becker et al. 2017:* 13 ud af 28 patienter (46,4 %) (95 % CI: 27,5-66,1) i behandling med kemoterapi blev vurderet til at have objektivt respons. 0 % af patienterne blev vurderet til at have komplet respons.

*Iyer et al. 2016:* 34 ud af 62 patienter (54,8 %) i behandling med kemoterapi blev vurderet til at have objektivt respons. 8 patienter ud af 62 patienter (12,9 %) blev vurderet til at have komplet respons, mens 26 patienter ud af 62 patienter (41,9 %) opnåede partielt respons. Data eksisterer kun for den samlede gruppe af patienter (immunkompetente (77,4 %) og immunsupprimerede (22,6 %)).

Der ses sammenlignelige objektive responsrater for avelumab og for kombinationskemoterapi.

#### *Fagudvalget ønskede, jf. protokollen, information om varigheden af respons*

Fagudvalget er bekendt med, f.eks. fra modernærkekræft, at behandling med immunterapi kan medføre en højere andel af patienter med længerevarende respons efter immunterapi sammenlignet med patienter behandlet med kemoterapi.

DoR (varighed af respons) rapporteres som en median varighed og suppleres med DoR  $\geq 6$  måneder og  $\geq 12$  måneder, som er et udtryk for, hvor stor en procentdel af patienter, som har et komplet eller partielt respons der fortsat har et vedvarende respons efter 6 og 12 måneder.

#### *Avelumab:*

Median DoR var 18,2 måneder (range 1,2-22,1 måned) (95 % CI: 11,3-ikke estimeret). Af de 46 patienter ud af 116 patienter (39,7 %), som opnåede et respons, havde 78 % (95 % CI: 62-87) et vedvarende respons  $\geq 6$  måneder, og 60 % (95 % CI: 40-75) havde et vedvarende respons  $\geq 12$  måneder [14].

#### *Kemoterapi:*

I kemoterapistudierne er der udelukkende rapporteret median DoR:

*Cowey et al. 2017:* Median DoR var 6,7 måneder (95 % CI: 1,2-10,5).

*Becker et al. 2017:* Median DoR var 3,3 måneder (95 % CI: 2,4-3,7).

*Iyer et al. 2016:* Median DoR var 85 dage, svarende til 2,8 måneder. Data eksisterer kun for den samlede gruppe af patienter (immunkompetente (77,4 %) og immunsupprimerede (22,6 %)).

For de patienter, som opnår komplet eller partielt respons, ses et længerevarende respons ved behandling med avelumab sammenlignet med behandling med kombinationskemoterapi.



### *Bivirkninger*

Fagudvalget finder det relevant at belyse bivirkninger (adverse reactions (AR)) grad 3-4, da det belyser, hvordan avelumab tolereres sammenlignet med kemoterapi. Bivirkninger suppleres med en kvalitativ gennemgang. Bivirkninger er rapporteret for avelumab. Datagrundlaget for bivirkninger ved kemoterapi hos mMCC-patienter er sparsom, jf. afsnit 8, og rapporteres kun som uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser i Iyer et al. studiet 2016 [10].

### *Avelumab:*

Der er ikke rapporteret sikkerhed i den samlede patientpopulation på 116 patienter i JAVELIN Merkel 200 part B, som fremgår af SPC'et [13]. I en poster præsenteret på en international conference rapporteres det, at 94 patienter (81 %) oplevede en behandlingsrelateret uønsket hændelse, hvoraf 21 patienter (18,1 %) oplevede en grad 3-4-bivirkning [14]. Der blev ikke rapporteret behandlingsrelaterede dødsfald.

Udover bivirkningsdata fra JAVELIN Merkel 200 part B er sikkerhed ved behandling med avelumab som monoterapi (10 mg/kg hver 2. uge) også evalueret i kliniske studier hos 1.738 patienter med solide tumorer, herunder mMCC [13]. De hyppigste bivirkninger af grad 3 eller derover var her anæmi (6 %), dyspnø (3,9 %) og mavesmerter (3,0 %). Alvorlige bivirkninger var immunrelaterede og infusionsrelaterede bivirkninger. Af immunrelaterede bivirkninger var (uanset bivirkningsgrad) pneumonitis (1,2 %), hepatitis (0,9 %), kolitis (1,5 %), tyreoidesygdomme (6 %), binyreinsufficiens (0,5 %), nefritis og nyredysfunktion (0,1 %). De fleste immunrelaterede bivirkninger kunne behandles med anden medicinsk behandling (kortikosteroider) eller ved at stoppe behandlingen med avelumab midlertidigt eller permanent seponere. Ved infusionsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 anbefales det at stoppe infusionen og seponere behandlingen helt.

Bivirkningsprofilen for checkpoint-hæmmere, der angriber hhv. PD-1 og PD-L1, er sammenlignelige både hvad angår bivirkningstype og frekvens af toxicitet [17]. Fagudvalget vurderer, at den store erfaring, danske klinikere har med PD-1-hæmmere, umiddelbart kan overføres til behandling med avelumab.

### *Kemoterapi:*

*Iyer et al., 2016:* Studiet rapporterer alvorlige uønskede hændelser i form af febril neutropeni (6,5 %) og sepsis (4,8 %). Som forventet ved kemoterapibehandling hos en ældre population (median alder 68,4 år) blev disse almindelige bivirkninger rapporteret: træthed, hårtab (alopeci), kvalme, opkast, mucositis, neutropeni, pancytopeni og nyretoxicitet. Der var ingen behandlingsrelaterede dødsfald i studiet.

### *Kendte bivirkninger:*

Fagudvalget lagde i protokollen særligt vægt på følgende kemoterapi-relaterede bivirkninger: kvalme, opkastning, febril neutropeni, sepsis, neuropati, nefropati samt immunterapi-relaterede bivirkninger, herunder reversibilitet af bivirkninger med særlig interesse. Tabel 4 viser typer af uønskede hændelser for avelumab og platinbaseret kemoterapi ved Iyer et al.

**Tabel 4. Oversigt over rapporterede behandlingsrelaterede uønskede hændelser og uønskede hændelser**

	JAVELIN Merkel 200 part B (avelumab)	Iyer et al. 2016
Patienter, antal	29	62
<b>Behandlingsrelaterede uønskede hændelser, Grade <math>\geq 3</math>, n (%)</b>		
Alle	8 (20,5)	Ikke oplyst
Infusionsrelateret reaktion	1 (2,6)	Ikke oplyst
Forhøjet lipase	1 (2,6)	Ikke oplyst
Forhøjet ALAT *	1 (2,6)	Ikke oplyst
Forhøjet CPK**	1 (2,6)	Ikke oplyst
Autoimmun nefrit	1 (2,6)	Ikke oplyst
Cholangitis (betændelse i galdegange)	1 (2,6)	Ikke oplyst
Forhøjet AST***	1 (2,6)	Ikke oplyst
Gangforstyrrelser	1 (2,6)	Ikke oplyst
Paraneoplastisk encephalomyelitis	1 (2,6)	Ikke oplyst
Polyneuropati	1 (2,6)	Ikke oplyst
Paraneoplastisk syndrom	1 (2,6)	Ikke oplyst
Forhøjet troponin	1 (2,6)	Ikke oplyst
<b>Uønskede hændelser, %</b>		
Kvalme	5,1 %	Almindelig bivirkning
Opkastning	Ikke oplyst	Almindelig bivirkning
Febril neutropeni	Ikke oplyst	6,5 %
Sepsis	Ikke oplyst	4,8 %
Neuropati	Ikke oplyst	Ikke oplyst
Nefropati	Ikke oplyst	Ikke oplyst
Knoglemarvssuppression	Ikke oplyst	Ikke oplyst

\*ALAT: Alanin aminotransferase, \*\*CPK: Kreatinin-fosfokinase, \*\*\*AST: Aspartate aminotransferase

#### *Avelumab:*

Fagudvalget vurderer, at hændelserne for avelumab er håndterbare, og at frekvensen er som forventet for *checkpoint inhibitor-immunterapi*. I betragtning af den underliggende sygdom og patientpopulationens alder stemmer bivirkningsprofilen for avelumab overens med, hvad der kan forventes af *checkpoint inhibitor-immunterapi* [13,14,17].

### *Kemoterapi:*

De uønskede hændelser, som er opstået ved behandling med kombinationskemoterapi, afspejler fagudvalgets erfaring med behandlingerne. De uønskede hændelser er generelt dosisrelaterede og kumulative.

Fagudvalgets erfaring med bivirkninger ved kemoterapi er, at specielt febril neutropeni er sværere at tolerere for ældre patienter sammenlignet med immunterapi. Dette er vurderet på baggrund af behandling af patienter med metastaserende malignt melanom, hvor den mediane alder efter fremkomst af behandling med *checkpoint inhibitor-immunterapi* er steget fra 59 år ved behandling med interleukin 2 til 70 år ved behandling med PD1-hæmmere [18].

### *Livskvalitet*

Der rapporteres ikke data vedrørende livskvalitet for hverken behandling med avelumab i førstelinje (JAVELIN Merkel 200 part B) eller for de tre kemoterapistudier. Derfor kan effektmålet ikke vurderes.

#### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalgets konklusion er baseret på det sparsomme tilgængelige datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring.

#### *Konklusion af klinisk spørgsmål 1*

Fagudvalget finder, at *den samlede værdi* af behandling med avelumab til voksne patienter med mMCC sammenlignet med platinbaseret kombinationsterapi **ikke kan kategoriseres**, jf. Medicinrådets metoder (evidensens kvalitet kan ikke vurderes, men er i udgangspunktet meget lav). Fagudvalget forventer dog, at effekten af avelumab samlet set er bedre end ved behandling med kemoterapi, og vurderer samtidig, at sikkerhedsprofilen ikke er dårligere end kemoterapi.

Som beskrevet i afsnit 8 skal sammenligningen tages med væsentlige forbehold, idet der er tale om forskellige studiedesigns, forskel i patienternes performancestatus, forskel i populationen for et af studierne af kemoterapi, der inkluderer immunsupprimerede patienter, samt forskelle i metode til evaluering af respons med en risiko for overestimering af effekten af avelumab.

#### *Effekt:*

- I den narrative sammenstilling er median OS længere og OS-raten højere for patienter behandlet med avelumab sammenlignet med kemoterapi.
- Effektmålet overlevelse perspektiveres med PFS og respons. Den progressionsfri overlevelse (PFS) og responsraten adskiller sig ikke mellem behandlingerne. Dette forklares ved den umiddelbare høje følsomhed i tumoren for både kemoterapi og immunterapi.
- Der ses en forskel mellem avelumab og kemoterapi i varigheden af respons hos den andel af patienter, der oplever effekt af behandlingen, idet den mediane varighed af respons (DoR) ved avelumab er længere end den tilsvarende for kombinationskemoterapi.
- Fagudvalget vurderer, at ovenstående understøttes af resultater fra det kliniske studie, som undersøger avelumab i andenlinjebehandling/eller senere (studiet er nævnt under andre overvejelser, afsnit 10). Studiet inkluderer overlevelsesdata, hvor det tyder på, at der er en gruppe af patienter, der vil kunne opnå varig effekt.

### *Bivirkninger:*

- Fagudvalget vurderer, at gennemgangen af de uønskede hændelser svarer til de bivirkningsprofiler, som allerede kendes fra behandling med PD-L1-hæmmere ved andre kræftformer (herunder modernærkekræft) og kemoterapi generelt. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne for begge behandlingsformer er håndterbare i klinikken.
- Behandling med avelumab (PD-L1-hæmmer) har en anderledes bivirkningsprofil end behandling med kemoterapi. Da der ofte er tale om ældre patienter med betydelig komorbiditet, vurderer fagudvalget, at bivirkningerne ved avelumab vil være mindre belastende end bivirkningerne ved kemoterapi med bl.a. risiko for febril neutropeni. Fagudvalget vurderer derfor, at avelumab er at foretrække hos patienter med mMCC.

### *Livskvalitet:*

- Vurderingen af livskvalitet er ikke mulig pga. manglede datagrundlag.

## 6 Andre overvejelser

### *Dansk klinisk praksis ved introduktion til immunterapi*

I det kliniske studie af avelumab ingår kun patienter med PS 0-1. Fagudvalget mener, at patienter med en PS på 2 vil kunne blive behandlet med avelumab i dansk klinisk praksis, såfremt den nedsatte PS ikke vil medføre en nedsat evne til at tåle avelumab eller nedsætte muligheden for at opnå en effekt af avelumab (ved komorbiditet).

Ved introduktion af immunterapi til patienter med mMCC vil der for en patientgruppe, der ikke har almentilstand til at kunne gennemgå kemoterapi være et behandlingstilbud. Fagudvalget lægger her vægt på forskelle i bivirkningstyper, særligt febril neutropeni ved kombinationskemoterapi, der er sværere at tolerere for ældre patienter sammenlignet med immunterapi.

### *Resultater for progressionfri overlevelse fra andenlinjebehandling med avelumab i JAVELIN Merkel 200 part A*

Fagudvalget bemærker, at resultater fra andenlinjebehandling med avelumab understøtter, at varighed af effekt ved behandling med avelumab er længere end kombinationskemoterapi [19].

### *Overvejelser vedrørende efterfølgende behandlingslinjer*

Det er fagudvalgets vurdering, at patienterne ved manglende effekt af avelumab bør tilbydes behandling i kliniske studier, alternativt kombinationskemoterapi.

### *Behandlingsvarighed*

Den mediane PFS er ca. 4 måneder, hvorfor ca. halvdelen af patienterne forventes at ville stoppe behandlingen efter 4 måneder. Fagudvalget vurderer, at behandlingsvarigheden højst er to år, men ved udvalgte patienter med god effekt kan behandlingen stoppes tidligere.

## 7 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget har derfor ikke taget stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

## 8 Referencer

1. Swann MH et al. Merkel cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2007;34:51–6.
2. Keohane SG, Proby CM, Newlands C, Motley RJ, Nasr I, Mohd Mustapa MF, et al. The new 8th edition of TNM staging and its implications for skin cancer: a review by the British Association of Dermatologists and the Royal College of Pathologists, U.K. *Br J Dermatol.* 2018;179(4):824–8.
3. Schadendorf D, Lebbé C, zur Hausen A, Avril MF, Hariharan S, Bharmal M, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer.* 2017;71:53–69.
4. Agelli M, Clegg LX, Becker JC, Rollison DE. The Etiology and Epidemiology of Merkel Cell Carcinoma. *Curr Probl Cancer.* 2010;34(1):14–37.
5. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Ragini R, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel cell carcinoma. 2016;374(26):2542–52.
6. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D’Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1374–85.
7. Kaae J, Hansen A V., Biggar RJ, Boyd HA, Moore PS, Wohlfahrt J, et al. Merkel cell carcinoma: Incidence, mortality, and risk of other cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(11):793–801.
8. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, et al. First Consensus Staging System for This Cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2011;63(5):751–61.
9. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, Eigentler TK, Kiecker F, Pföhler C, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget.* 2017;8(45):79731–41.
10. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabadkar ES, Anderson A, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med.* 2016;5(9):2294–301.
11. 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):1–13.
12. D’Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob JJ, et al. Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic merkel cell carcinoma a preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1–5.
13. European Medicines Agency E. Summary of Product Characteristics, SPC Bavencio 04.11.2019. Amsterdam; 2019.
14. D’Angelo et al. JAVELIN Merkel Poster ID P362.pdf.

15. Cowey C, 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. *Futur Oncol.* 2017;13(19):1699–710.
16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47.
17. Wang, Y, Zhou S; Yang F, Qi X WX et al. Treatment-related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in CLinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(7):1008–19.
18. Svane IM, Schmidt H, Bastholt L. Danish Metastatic Melanoma Database Report on the Treatment of Danish Patients with Metastatic Melanoma. 2018;
19. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after  $\geq 1$  year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):4–10.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende modernærkekræft og non-melanom hudkræft

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Marco Donia* Klinisk lektor, afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Adam Andrzej Luczak* Overlæge	Region Nordjylland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Midtjylland
Lars Bastholt Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Syddanmark
<i>Har ikke specialitet</i>	Region Sjælland
Lene Ottesen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Sanne Wiingreen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Jakob Henriksen Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Mathilde Skaarup Larsen Overlæge, ph.d.	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Lisbet Rosenkrantz Hölmich Klinisk forskningslektor, overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSKR) og Dansk Melanom Gruppe (DMG)
Pernille Lassen Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Onkolog (DSKO)

\*Har ikke deltaget i denne vurdering.

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
--

## 10 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	23. september 2020	Godkendt af Medicinrådet.



## 11 Bilag 1

### Oversigt over kemoterapiregime i de retrospektive studier

Study	Cowey et al. 2017 [15]	Becker et al. 2017 [9]	Iyer et al. 2016 [10]
<b>Kemoterapiregimer, førstelinje, n (%)</b>	<b>51(100)</b>	<b>29 (100)</b>	<b>62 (100)</b>
Adriamycin	0	0	1 (1.6)
Adriamycin + cytoxan	0	0	1 (1.6)
Bevacizumab + VP-16	0	0	1 (1.6)
Carboplatin	1 (2.0)	0	1 (1.6)
Carboplatin + docetaxel	0	0	1 (1.6)
Carboplatin + etoposid	32 (62.7)	1 (3.5)	0
Carboplatin + irinotecan	0	0	2 (3.2)
Carboplatin + paclitaxel	0	1 (3.5)	0
Carboplatin + VP-16	0	0	31 (50.0)
Carboplatin + VP-16 + Gemcitabine	0	0	1 (1.6)
Cisplatin + CPT11	0	0	1 (1.6)
Cisplatin + etoposid	9 (17.6)	4 (13.8)	0
Cisplatin + etoposid + carboplatin	1 (2.0)	0	0
Cisplatin + irinotecan	0	0	1 (1.6)
Cisplatin + paclitaxel	0	2 (6.9)	0
Cisplatin + VP-16	0	0	12 (19.4)
Cisplatin + VP-16 + topotecan	0	0	1 (1.6)
Cyclophosphamide + docetaxel	0	0	1 (1.6)
Cyclophosphamide + doxorubicin	1 (2.0)	0	0
Cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine	1 (2.0)	0	2 (3.2)
Cyclophosphamide + methotrexate + 5-fluorouracil	0	1 (3.5)	0
Doxorubicin	0	1 (3.5)	0
Etoposid	0	1 (3.5)	0
Gemcitabine	1 (0)	0	0
Liposomal doxorubicin	0	8 (27.6)	0
Oral VP-16	0	0	2 (3.2)
Paclitaxel	0	10 (34.5)	1 (1.6)
Topotecan	5 (9.8)	0	2 (3.2)
Topotecan + Vincristine	0	0	0