



(20694) BAVENCIO, Merck (Schweiz) AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2025

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 BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus

PD-L1 kann auf Tumorzellen und/oder tumorinfiltrierenden Immunzellen exprimiert werden und zur Hemmung der Immunantwort gegen den Tumor in der Mikroumgebung des Tumors beitragen. Die Bindung von PD-L1 an PD-1- und B7.1-Rezeptoren auf T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen unterdrückt die Aktivität der zytotoxischen T-Zellen, die T-Zell-Proliferation und die Zytokinproduktion.

Avelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Klasse G1 (IgG1), der gegen den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) gerichtet ist. Avelumab bindet an PD-L1 und hemmt die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 (programmierter Zelltod 1) und B7.1. Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf zytotoxische CD8⁺ T-Zellen aufgehoben, was zur Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antworten führt. In Tumormodellen mit syngenischen Mäusen führte die Hemmung der PD-L1-Aktivität zu einem verlangsamten Tumorwachstum.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Avelumab *in vitro* mittels antikörperabhängiger zellvermittelter Zytotoxizität (ADCC) eine NK-Zell-vermittelte direkte Tumorzelllyse induziert.

Krankheitsbild

Das Merkelzellkarzinom (MCC) ist ein primärer, maligner Hauttumor und wesentlich aggressiver als das Melanom. Es zählt aufgrund seiner Seltenheit zu den „ultra-orphan diseases“ (weniger als 2 Erkrankte pro 100 000 Einwohner). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 75 Jahren; Kinder sind praktisch nie betroffen. Meist tritt das MCC an lichtexponierten Arealen auf, v.a. im Kopf-Hals-Bereich und an den Extremitäten. Häufig metastasiert das MCC bereits innerhalb kurzer Zeit nach der Diagnose. Bei 8% der Fälle liegt bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Metastasierung (Knochen, Leber, Gehirn) vor.

Standard of Care

Die Standardtherapie von MCC in frühen Stadien (I-II) ist die chirurgische Resektion des Primärtumors, i.d.R. gefolgt von einer (adjuvanten) Strahlentherapie. MCC im inoperablen Stadium III und IV ist nach wie vor unheilbar. Die Verabreichung einer Immuntherapie in der Erst-/Sekundärbehandlung wird empfohlen, sofern keine Kontraindikation für eine Immuntherapie besteht.

Off-label eingesetzte Chemotherapien haben weder einen Überlebensvorteil noch eine anhaltende Wirksamkeit gezeigt. Da die Erkrankung typischerweise bei älteren oder immunsupprimierten Patienten auftritt, ist eine chemotherapeutische Behandlung häufig mit hohen Toxizitäten verbunden.

BAVENCIO ist derzeit die einzige zugelassene und vergütete Behandlungsoption in der Schweiz.

Studienlage

Eingereicht wurden die aktualisierten Daten von Part B (Erstlinientherapie) mit 4 Jahren Follow-up der Studie JAVELIN Merkel 100.

Studie 1 – JAVELIN Merkel 200

D'Angelo SP et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. Journal for immunotherapy of cancer 9.7 (2021).

D'Angelo SP et al. First-line avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: 4-year follow-up from part B of the JAVELIN Merkel 200 study. ESMO open 9.5 (2024): 103461.

In Teil B einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem Merkelzellkarzinom (mMCC), die zuvor noch keine systemische Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten hatten, untersucht.

In Teil B waren die teilnahmeberechtigten Patienten ≥ 18 Jahre alt, hatten histologisch bestätigtes, fortgeschrittenes (Stadium IV) mMCC und hatten zuvor noch keine systemische Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten. Patienten, die zuvor eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, waren teilnahmeberechtigt, wenn die Behandlung ≥ 6 Monate vor Studienbeginn endete. Weitere Teilnahme-kriterien waren ein ECOG-Performance-Status von 0 oder 1, eine Lebenserwartung von ≥ 3 Monaten, ≥ 1 eindimensional messbare Läsion (einschliesslich Hautläsionen) gemäss den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v.1.1 (RECIST v1.1), Verfügbarkeit von kürzlich gewonnenem formalinfixiertem, paraffineingebettetem Tumorgewebe und eine ausreichende hämatologische, hepatische und renale Funktion. Vorherige Therapien mit irgendeinem Immun-Checkpoint-Inhibitor waren nicht zulässig.

Die Patienten erhielten Avelumab in einer Dosis von 10 mg/kg einmal alle zwei Wochen bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitätserscheinungen. Patienten mit radiologisch bestätigter Krankheitsprogression konnten zusätzliche Dosen der Behandlung erhalten, sofern die Krankheitsprogression nicht mit einer deutlichen Verschlechterung des klinischen Zustandes einherging.

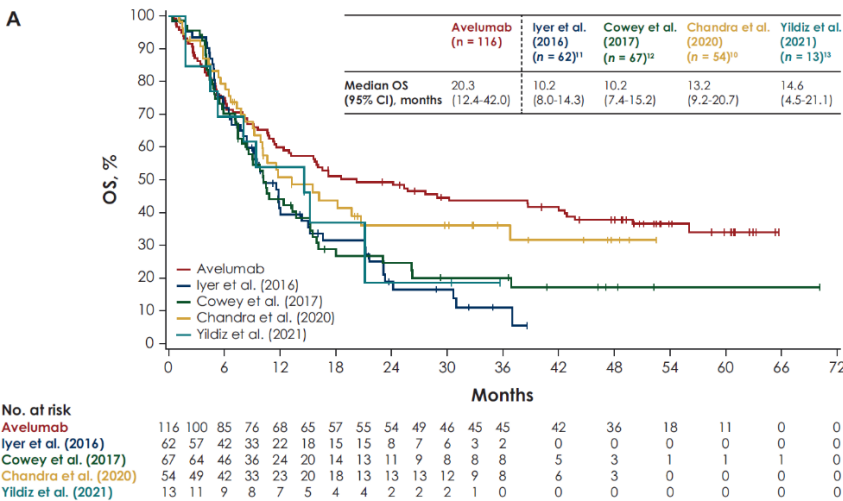
Das Tumoransprechen wurde alle 6 Wochen untersucht und von einem unabhängigen Endpunkt-Bewertungskomitee (Independent Endpoint Review Committee, IERC) gemäss RECIST v1.1 beurteilt. Der primäre Endpunkt war das dauerhafte Ansprechen, definiert als objektives Ansprechen (komplette Remission [CR] oder partielle Remission [PR]) mit einer Dauer von mindestens 6 Monaten. Ein dauerhaftes Ansprechen erreichten 35 Patienten, was zu einer dauerhaften Ansprechrate (DRR) von 30.2% (95% KI, 22.0% bis 39.4%) führte.

Sekundäre Endpunkte waren bestes Gesamtansprechen, Ansprechdauer, progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Insgesamt hatten 46 Patienten ein bestätigtes bestes Ansprechen von CR (n=19; 16.4%) oder PR (n=27; 23.3%), was zu einer objektiven Ansprechrate (ORR) von 39.7% (95% KI, 30.7% bis 49.2%) führte.

Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) betrug 18.2 Monate (95% KI, 11.3 bis nicht abschätzbar), wobei die maximale Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht war und am Stichtag bei 28.3 Monaten lag.

Das mediane PFS betrug 4.1 Monate (95% KI, 1.4 bis 6.1) und die 6-Monats- und die 12-Monats-PFS-Raten betrugen 41% (95% KI, 32% bis 50%) und 31% (95% KI, 23% bis 40%). Das mediane OS betrug 20.3 Monate (95% KI, 12.4–42.0 Monate) und blieb gegenüber der Primäranalyse unverändert. Die OS-Raten (95% KI) nach 2, 3 und 4 Jahren betrugen 49% (40% bis 58%), 44% (34% bis 53%) bzw. 38% (29% bis 47%).



Sicherheit / Verträglichkeit

Die Sicherheit von BAVENCIO als Monotherapie wurde bei 2082 Patienten mit soliden Tumoren einschliesslich metastasiertem MCC oder lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC untersucht, die im Rahmen klinischer Studien alle 2 Wochen 10 mg/kg BAVENCIO erhielten.

In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen unter BAVENCIO als Monotherapie Ermüdung (30.0%), Übelkeit (23.6%), Diarrhö (18.5%), Obstipation (18.1%), verminderter Appetit (17.6%), infusionsbedingte Reaktionen (15.9%), Erbrechen (15.6%) und erniedrigtes Gewicht (14.5%). Die häufigsten Nebenwirkungen ≥ 3 . Grades waren Anämie (5.6%), Hypertonie (3.9%), Hyponatriämie (3.6%), Dyspnoe (3.5%) und Abdominalschmerzen (2.6%). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen und infusionsbedingte Reaktionen.

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY ^{a,b}		
Disseminated Disease M1		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
• Clinical trial • Avelumab^{9,10,11} • Nivolumab^{5,12} • Pembrolizumab³ • Retifanlimab-dlwr⁴	• None	If anti-PD-L1 or anti-PD-1 therapy is contraindicated or disease has progressed on anti-PD-L1 or anti-PD-1 monotherapy, may consider: • Carboplatin ± etoposide⁶ • Cisplatin ± etoposide^{7,8} • Cyclophosphamide, doxorubicin (or epirubicin), and vincristine (CAV)^{8,13} • Ipilimumab ± nivolumab^{14,15,16} • Topotecan¹⁷ • Octreotide long acting release (LAR) (Somatostatin analog therapy if somatostatin receptor testing¹⁸ is positive) (category 2B) • Pazopanib¹⁹ (category 2B) • Talimogene laherparepvec (T-VEC)²⁰ (category 2B)

^a When available and clinically appropriate, enrollment in a clinical trial is recommended.

^b Data from non-randomized trials in patients with MCC demonstrate that rates of durable response are improved with PD-1/PD-L1 blockade compared with cytotoxic therapy. The safety profiles for checkpoint immunotherapies are significantly different from cytotoxic therapies. Consult prescribing information for recommendations on detection and management of immune-related adverse events associated with checkpoint immunotherapies. Clinician and patient education is critical for safe administration of checkpoint immunotherapies. See [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

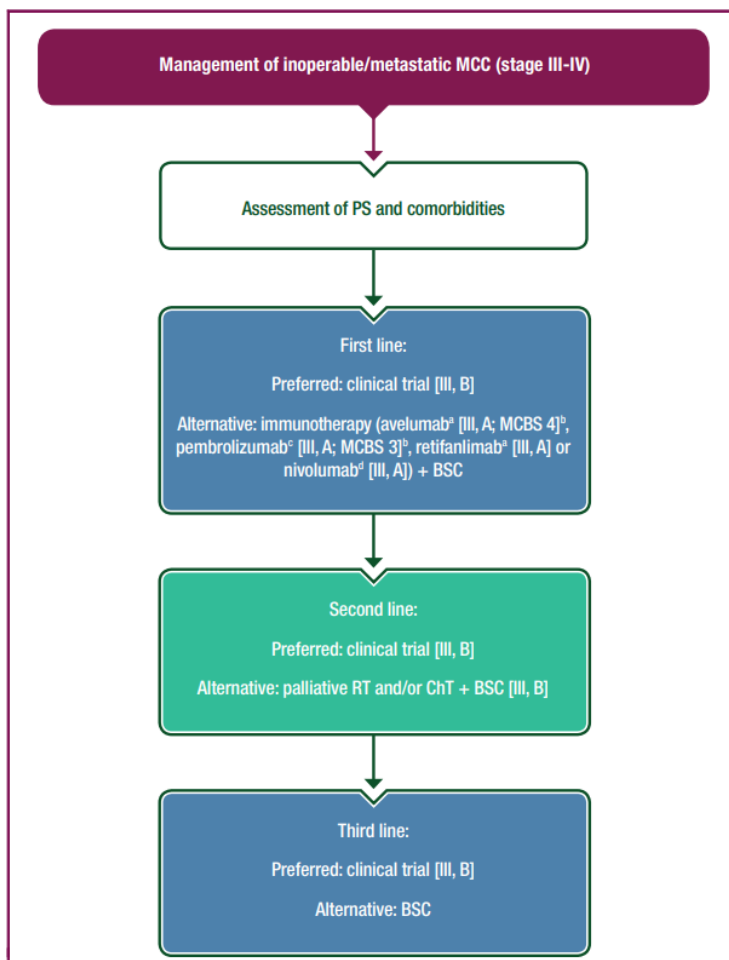
[References on MCC-D 4 of 4](#)

MCC-D
3 OF 4

Version 1.2024, 11/22/2023 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Merkel-cell carcinoma: ESMO—EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up

- *Immunotherapeutic agents, such as avelumab (III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; FDA and EMA approved), pembrolizumab (III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; FDA approved, not EMA approved), retifanlimab (III, A; FDA and EMA approved) and nivolumab (III, A; not EMA or FDA approved), are recommended as first- and second-line treatments if no contraindications exist.*
- *In cases of inoperable/disseminated disease, first-line treatment with an anti-PD-(L)1 antibody is suggested as it is more effective and safer than ChT [II, B].*



Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es liegen keine Head-to-Head-Daten zu anderen Arzneimitteln vor.

Das mediane OS in der JAVELIN Merkel 200-Studie betrug 20.3 Monate was numerisch höher ist als das in historischen Studien zur Erstlinien-Chemotherapie beobachtete OS (Bereich: 10.2–14.6 Monate).

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die verfügbaren Daten der Primäranalyse und der Follow-up Analyse nach 4 Jahren JAVELIN Merkel 200 bestätigen eine schnelle und langanhaltende Wirkung von BAVENCIO in der Erstlinientherapie.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die empfohlene Dosis von BAVECIO beträgt 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen. Eine Dosissteigerung oder -senkung wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich.

Die Dosisstärke 200 mg wird in den Packungsgrößen 1 und 4 Durchstechflaschen angeboten.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA (28.05.2020)

In accordance with the SOB, the MAH submitted the final results of the primary analysis for part B of study EMR100070-003 (May 2019).

The primary analysis demonstrated that the effect of avelumab monotherapy in 1L metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC), based on the interim analysis evaluation of 29 patients for a minimum of 13 weeks' follow-up in March 2017, was overestimated: the durable response rate (DRR objective responses lasting at least 6 months) dropped from 83% to 30%; Objective Response rate (ORR) from 62% to 40%; and median Progression Free Survival (mPFS) from 9.1 to 4.1 months. The safety profile remains unchanged

Despite the lower effect estimates, the data still support a positive Benefit/Risk (B/R) for Bavencio both in the first line and the previously treated mMCC. In this context it is noted that avelumab remains to the date of this assessment the only approved drug for mMCC in EU, and the only non-chemotherapy option.

The MAH provided answers to the request of supplementary information. The differences in ECOG and PD-L1 status between the 29 patients in the IA and the 87 accrued afterwards until EOS are highlighted. It seems reasonable that the difference may be at least partially explained by the baseline characteristics of early versus late recruited patients.

The relevant specific obligation is considered fulfilled and the data confirm that the benefits of Bavencio both in the first and next line treatment of mMCC continue to outweigh the risks. On that basis, the CHMP is of the view that there are no remaining grounds for the marketing authorisations to remain conditional and therefore recommends the granting of a marketing authorisation no longer subject to specific obligations.

The SmPC has been updated to include the data from study EMR100070-003 in section 5.1 and is considered acceptable.

The RMP version 2.2.1. is considered acceptable. The benefit-risk balance of Bavencio remains positive.

FDA

In summary, the benefit: risk assessment is favorable for the use of avelumab for the treatment of patients with metastatic MCC, at a dose of 10 mg/kg IV every 2 weeks. Avelumab has demonstrated statistically significant and clinically meaningful evidence of anti-tumor activity including confirmed ORR and evidence of durability of the responses in patients who have progressed on or following prior chemotherapy. These results are reasonably likely to predict clinical benefit in patients with metastatic MCC whether or not they have received prior chemotherapy for metastatic disease. A trial of avelumab evaluating durable response rates in the frontline setting is ongoing and the results are intended to serve as confirmatory evidence of clinical benefit. The safety profile of avelumab is consistent with what is expected for an immunologically mediated anticancer therapy, is favorable as compared to cytotoxic chemotherapy, and is acceptable given the serious and life-threatening nature of metastatic MCC.

The reviewers recommend accelerated approval under Subpart E (21CFR601.41) for avelumab for the treatment of patients with metastatic MCC, at a dose of 10 mg/kg IV every 2 weeks. Accelerated approval is recommended given the uncertainty of the relation of ORR and DOR to ultimate outcomes of clinical benefit and to verify and describe the treatment effect of avelumab in patients with chemotherapy-naïve metastatic MCC. Confirmatory evidence of clinical benefit will be based on a demonstration of a statistically significant and clinically meaningful durable response rate in patients with untreated metastatic MCC that are followed for at least 12 months from initiation of avelumab. The Applicant will additionally evaluate OS as compared to historical control data and incorporate assessments of other measures of the effect of avelumab on tumor-related symptoms, physical functioning and disfiguring lesions (when present). Depending on the demonstrated effect size, these data may be sufficient to support granting regular approval for this indication.

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA (01.10.2020)

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC); Erstlinientherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Avelumab:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

NICE (21.04.2021)

- 1.1 Avelumab is recommended as an option for treating metastatic Merkel cell carcinoma in adults who have not had chemotherapy for metastatic disease. It is recommended only if the company provides avelumab according to the commercial arrangement.

Why the committee made this recommendation

This appraisal reviews the additional evidence collected in the Cancer Drugs Fund managed access agreement for avelumab for metastatic Merkel cell carcinoma in adults who have not had chemotherapy for metastatic disease (NICE technology appraisal guidance 517). The new evidence includes data from clinical trials and from people having treatment in the NHS while this treatment was available in the Cancer Drugs Fund in England.

Avelumab is routinely available in the NHS for treating metastatic Merkel cell carcinoma after chemotherapy. Evidence collected while avelumab was in the Cancer Drugs Fund shows that it is an effective treatment for untreated disease. It shows that, compared with chemotherapy, avelumab improves how long people have before their disease progresses and how long they live.

Avelumab is considered to be a life-extending treatment at the end of life. Cost-effectiveness estimates for avelumab are within what NICE consider an acceptable use of NHS resources. Therefore, it is recommended.

SMC (06.04.2018)

ADVICE: following a full submission considered under the ultra-orphan and end of life process **avelumab (Bavencio®)** is accepted for use within NHS Scotland.

Indication under review: As monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC).

An uncontrolled phase II study demonstrated that treatment with avelumab for patients with mMCC who had received prior chemotherapy produced improvements in objective response rate, duration of response and overall survival compared with historical chemotherapy controls from a retrospective cohort study

This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.

NCPE (08.10.2018)

Following NCPE assessment of the company submission, avelumab (Bavencio®) is not considered cost-effective for the treatment of metastatic Merkel Cell Carcinoma and should not be considered for reimbursement unless cost-effectiveness can be improved relative to existing treatments. This recommendation is conditional on the submission of supportive 7 overall survival data from Part B of the Javelin Merkel 200 study for approval of avelumab for use in the first line setting.

HAS (04.10.2023)

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BAVENCIO 20 mg/mL (avélumab), solution à diluer pour perfusion, reste important dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique précédemment traités par chimiothérapie. La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de BAVENCIO 20 mg/mL (avélumab), solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique précédemment traités par chimiothérapie et aux posologies de l'AMM.

Medizinischer Bedarf

Off-label eingesetzte Chemotherapien haben bisher weder einen Überlebensvorteil noch eine anhaltende Wirksamkeit gezeigt. Daher besteht ein hoher klinischer Bedarf an wirksamen Behandlungsoptionen. BAVENCIO wird in nationalen und internationalen Leitlinien als Erstlinientherapie beim mMCC empfohlen. Derzeit gibt es in der Schweiz keine andere zugelassene therapeutische Alternative.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

BAVENCIO wird in Guidelines als Erstlinientherapie beim mMCC empfohlen. Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- ohne therapeutischen Quervergleich (TQV) in der Hauptindikation UC,
- ohne therapeutischen Quervergleich (TQV) in der Nebenindikation MCC,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 7. August 2025, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.94/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1263/DKK und Fr. 0.0836/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
1 Durchstechflasche, 200 mg	Fr. 717.99

- der APV wird als FAP publiziert,
- mit einer linearen Preisstruktur zwischen den Packungen,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Durchstechflasche, 200 mg	Fr. 717.99	Fr. 797.25
4 Durchstechflaschen, 200 mg	Fr. 2'871.96	Fr. 3'139.85

- mit einer Limitierung:
„Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen.

Die Behandlung wird maximal bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitätserscheinungen vergütet. Die Behandlung von klinisch stabilen Patienten mit initialem Befund einer Progression wird bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung vergütet.

Metastasiertes Merkelzellkarzinom

Zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC). Patienten mit vorgängiger anti-PD-1 oder anti-PD-L1-Therapie sind von der Vergütung ausgeschlossen.“,

- mit folgender Auflage:
Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme in die SL bzw. Änderungen in der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Zulassungsinhaberin Merck (Schweiz) AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus der Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.