HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
18 MARS 2020

avélumab
BAVENCIO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Réévaluation
Modification de l'AMM

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique précédemment traités par chimiothérapie.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge des patients ayant un carcinome à cellules de Merkel métastatique précédemment traités par chimiothérapie, faute de comparaison directe ou indirecte à la prise en charge usuelle.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Au stade métastatique du carcinome à cellules de Merkel, les patients sont habituellement traités par chimiothérapie conventionnelle. Deux protocoles de chimiothérapie sont préconisés à partir de la 1ère ligne de traitement : l'association carboplatine-étoposide ou cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine.

La toxicité cardiaque de la doxorubicine, ou rénale et neurologique du platine, limite fortement l'utilisation de ces chimiothérapies chez les patients âgés précédemment traités. En effet, après échec d'une chimiothérapie au stade métastatique ou toxicité inacceptable, en présence de contre-

indications aux protocoles de chimiothérapie non utilisés en 1ère ligne dans la population concernée ayant un âge médian d'environ 75 ans au diagnostic et des comorbidités, les soins de support sont discutés.

Place de BAVENCIO (avélumab) dans la stratégie thérapeutique :

Depuis la précédente évaluation, la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée par l'arrivée de nouveaux traitements (seul le pembrolizumab a obtenu une AMM américaine en juillet 2019 mais ne dispose pas d'une AMM en Europe). La place de BAVENCIO (avélumab) en 2ème ligne et plus dans la stratégie thérapeutique n'est donc pas modifiée par rapport au précédent avis. Malgré les incertitudes persistantes liées à l'absence de données comparatives à la prise en charge usuelle des patients, BAVENCIO (avélumab) en monothérapie conserve une place après échec d'une chimiothérapie.

Pour rappel, conformément à l'avis de la commission de la Transparence en date du 19 septembre 2019, en l'absence de données cliniques versus la chimiothérapie habituellement utilisée en première ligne métastatique, BAVENCIO n'a pas de place, en monothérapie, en 1ère ligne métastatique de traitement du carcinome à cellules de Merkel de l'adulte.

Motifs de l'examen	**Réévaluation à 1 an à la demande de la Commission** **Modification des conditions d'inscription suite à la modification de la posologie**
Indication concernée	**Monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique précédemment traités par chimiothérapie[1]**
SMR	**La Commission considère que le service médical rendu par BAVENCIO (avélumab) reste important dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique précédemment traités par chimiothérapie.**
ASMR	**Considérant :** **- la demande de la Commission dans son avis initial de disposer de données de comparaison de BAVENCIO (avélumab) à la prise en charge usuelle des patients en 2ème ligne et plus pour quantifier son apport,** **- l'absence de mise à disposition de ces données comparatives,** **- les limites méthodologiques des données de suivi de l'étude JAVELIN et des données préliminaires, rétrospectives et observationnelles issues de la base de données CARADERM,** **la Commission n'est pas en mesure d'évaluer l'apport thérapeutique de BAVENCIO (avélumab) par rapport à la prise en charge usuelle. Par conséquent, elle considère que BAVENCIO (avélumab) en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant un carcinome à cellules de Merkel métastatique précédemment traités par chimiothérapie.**
ISP	**BAVENCIO (avélumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**Depuis la précédente évaluation, la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée par l'arrivée de nouveaux traitements (seul le pembrolizumab a obtenu une AMM américaine en juillet 2019 mais ne dispose pas d'une AMM en Europe). La place de BAVENCIO (avélumab) en 2ème ligne et plus dans la stratégie thérapeutique n'est donc pas modifiée par rapport au précédent avis. Malgré les incertitudes persistantes liées à l'absence de données comparatives à la prise en charge usuelle des patients, BAVENCIO (avélumab) en monothérapie conserve une place après échec d'une chimiothérapie.** **Pour rappel, conformément à l'avis de la commission de la Transparence en date du 19 septembre 2019, en l'absence de données cliniques versus la chimiothérapie habituellement utilisée en première ligne métastatique, BAVENCIO (avélumab) n'a pas de place, en monothérapie, en 1ère ligne métastatique de traitement du carcinome à cellules de Merkel de l'adulte.**
Population cible	**La population cible de BAVENCIO (avélumab) dans le carcinome à cellules de Merkel métastatique, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie, est estimée à 167 patients par an.**
Recommandations	**La Commission s'interroge sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie de BAVENCIO (avélumab) qui repose sur une modélisation de la relation dose-exposition, sans données cliniques d'efficacité et de tolérance générées à la posologie fixe de 800 mg d'avélumab dans l'indication du carcinome à cellules de Merkel métastatique (CCMm) où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.** **La Commission questionne donc l'utilisation d'une posologie fixe quel que soit le poids du patient dans cette indication, en particulier considérant les patients de moins de 80 kg pour lesquels une dose inférieure à 800 mg toutes les 2 semaines pouvait être prescrite avant la modification du RCP. Elle aurait souhaité que soit conservée dans l'AMM la possibilité de prescrire en mg/kg.** **La Commission rappelle qu'elle a demandé, lors de son avis initial, la mise à disposition de données issues d'un registre (donc exhaustif) recensant tous les patients traités par BAVENCIO (avélumab) en France. Les résultats définitifs sont attendus courant 2022.**

[1] Il s'agit de l'indication actuellement remboursable de BAVENCIO restreinte à la 2ème ligne de traitement ou plus, objet de la réévaluation. A noter toutefois que l'AMM de BAVENCIO est plus large puisqu'elle ne comporte aucune restriction selon les lignes de traitement (AMM à partir de la 1ère ligne).

01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation à la demande de la Commission de la spécialité **BAVENCIO 20 mg/ml (avélumab), solution à diluer pour perfusion**, relative à son inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans la prise en charge des patients adultes atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique précédemment traités par chimiothérapie. A l'occasion de cette réévaluation, le laboratoire sollicite une actualisation de la population cible.
La Commission examine également la demande de modification des conditions d'inscription de cette spécialité à la suite de modifications du RCP datées du 24 octobre 2019 relatives au remplacement de la posologie adaptée au poids du patients (10 mg/kg toutes les 2 semaines) par une dose fixe (ou « flat dose ») de 800 mg toutes les 2 semaines.

Pour rappel, BAVENCIO (avélumab) a obtenu en septembre 2017, une AMM conditionnelle[2] « *en monothérapie dans le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte* ». Cette AMM a été octroyée sur la base des résultats de l'étude de phase II non comparative JAVELIN Merkel 200 (étude EMR 100070-0003), sans restriction concernant les lignes de traitement (soit dès la 1ère ligne). Le maintien de l'AMM a été conditionné aux résultats de la partie B de cette étude concernant les patients en 1ère ligne. Ces résultats ont été déposés à l'EMA fin novembre 2019.

L'avélumab a fait l'objet en France d'ATU nominatives dans le traitement du CCM métastatique d'août 2016 à décembre 2017. Une ATU de cohorte a également été octroyée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour les patients précédemment traités (soit en 2ème ligne et plus) de mars 2017 à décembre 2017.

Dans son avis d'inscription du 19 septembre 2018[3] (cf. chapitre 7. Rappel des précédentes évaluations), la commission de la Transparence (CT) a considéré que le SMR était :

- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients naïfs de chimiothérapie (soit en 1ère ligne de traitement), dans l'attente d'une étude comparative démonstrative versus chimiothérapie ;
- important chez les patients adultes précédemment traités par chimiothérapie (soit à partir de la 2ème ligne de traitement). Dans cette sous population, la Commission a considéré que BAVENCIO (avélumab) en monothérapie apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge.

La Commission a conditionné le maintien de cet avis favorable à la soumission, dans un délai maximum de 1 an, de données de comparaison de BAVENCIO (avélumab) à la prise en charge usuelle des patients en 2ème ligne et plus. La CT a précisé qu'elle procéderait à sa réévaluation sur la base ces données (réévaluation faisant l'objet du présent avis).
En complément, la Commission a demandé la mise à disposition ultérieure de données issues d'un registre recensant tous les patients traités par BAVENCIO en France afin de permettre la description de leurs caractéristiques, de leur évolution, du profil de tolérance de BAVENCIO ainsi que des traitement reçus en cas d'échec à BAVENCIO (avélumab).

A noter que BAVENCIO (avélumab) a également obtenu une extension d'indication dans le traitement de 1ère ligne du carcinome à cellules rénales à un stade avancé (AMM du 24 octobre 2019). La demande d'inscription relative à cette extension d'indication est en cours d'évaluation par la Commission et fera l'objet d'un avis séparé.

[2] Une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) conditionnelle signifie que des preuves supplémentaires sont attendues pour ce produit. L'agence européenne du médicament (EMA) doit réévaluer toute nouvelle information sur ce médicament chaque année et mettre le RCP à jour si nécessaire.
[3] HAS - Avis de la commission de la Transparence du 19 septembre 2018 concernant BAVENCIO. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16584_BAVENCIO_PIC_INS_Avis3_CT16584.pdf

L'avélumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 (IgG1) dirigé contre le ligand de la protéine de mort programmée 1 (PD-L1). Il se lie au PD-L1 et bloque l'interaction entre le PD-L1 et ses récepteurs, PD-1 (protéine de mort programmée 1) et B7.1. Cela conduit à la suppression des effets inhibiteurs du PD-L1 sur les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, rétablissant ainsi les réponses anti-tumorales des lymphocytes T. Il a également été montré qu'avélumab induit une lyse directe des cellules tumorales par les cellules Natural Killer (NK) via la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (CCDA).

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Bavencio est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte.**

Bavencio, en association avec axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales (CCR) à un stade avancé (voir rubrique 5.1).[4] »

03 POSOLOGIE

La nouvelle posologie à dose fixe validée par l'AMM depuis le 24/10/2019 est la suivante :
« Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté en matière de traitement du cancer.

Posologie
La dose recommandée de Bavencio en monothérapie est de 800 mg à administrer par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines.
L'administration de Bavencio doit être poursuivie selon le schéma recommandé jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Prémédication
Les patients doivent recevoir une prémédication composée d'un antihistaminique et de paracétamol avant les 4 premières perfusions de Bavencio. Si la quatrième perfusion a pu être réalisée sans que survienne de réaction liée à la perfusion, l'administration de la prémédication avant les doses suivantes sera laissée à l'appréciation du médecin.

Modifications du traitement
Les augmentations ou réductions de dose ne sont pas recommandées. Un report ou une interruption du traitement peuvent être nécessaires au cas par cas en fonction de la sécurité d'emploi et de la tolérance ; voir le Tableau 1 du RCP.
Les recommandations précises pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont présentées dans la rubrique 4.4. du RCP ».

04 MODIFICATIONS APPORTEES AU RCP (CF. ANNEXE 2)

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées en lien avec le remplacement de la posologie sont les suivantes :

- **« 4.2. Posologie et mode d'administration »**
- **« 5.2. Paramètres pharmacocinétiques »**

[4] Indication en cours d'évaluation par la Commission qui fera l'objet d'un avis séparé.

Un tableau comparatif des modifications de RCP relatives à la modification de la posologie est présenté en annexe 2.

05 BESOIN MEDICAL

Le carcinome à cellule de Merkel (CCM) est une tumeur cutanée agressive, d'origine neuroendocrine. Cette tumeur est rare, dans les pays occidentaux. L'incidence du carcinome à cellules de Merkel en Europe a été estimée à 0,13 pour 100 000 personnes/année[5]. Les données françaises les plus récentes[6] issues de 11 registres du réseau FRANCIM indiquent une incidence croissante de 0,57 pour 100 000 personnes/année en 2006 et de 0,74 pour 100 000 personnes/année en 2010. En France, un réseau de centres experts régionaux (réseau CARADERM) a été créé en novembre 2013 pour optimiser la prise en charge des patients atteints de cancers rares de la peau. Il a également pour objectif de constituer une cohorte de patients atteints de carcinomes à cellules de Merkel en France.

Au diagnostic, l'âge médian est d'environ 76 ans[7]. Cette tumeur siège préférentiellement sur l'extrémité céphalique, en zone photo exposée. Les principaux facteurs de risque sont l'âge avancé, l'exposition solaire et l'immunodépression, que la cause soit médicamenteuse (greffe, maladie auto-immune), liée à une hémopathie ou au VIH. La découverte récente d'un polyomavirus associé au carcinome à cellules de Merkel (MCPyV) a permis de progresser dans la compréhension des mécanismes de la cancérogénèse de cette tumeur.
Le diagnostic de cette tumeur est histologique car les aspects cliniques ne sont pas spécifiques voire trompeurs. Sur le plan évolutif, il s'agit d'une tumeur ayant une forte lymphophilie, à haut potentiel métastatique. L'évolution naturelle se fait vers des métastases ganglionnaires puis viscérales, notamment pulmonaires, hépatiques, digestives, osseuses voire cérébrales.

Au stade métastatique, le pronostic est particulièrement sombre avec une médiane de survie inférieure à 1 an. Selon une cohorte américaine (1998-2012)[8], la survie à 5 ans serait de 13,5% pour les formes métastatiques à distance (N=784) et l'analyse de la courbe de survie suggère que la survie à un an serait de l'ordre de 50%. Les stades métastatiques représenteraient 5 à 12% des cas au diagnostic[9]. Le risque de récidive est particulièrement important dans les trois années qui suivent le diagnostic.
Les principaux facteurs pronostiques sont la taille de la tumeur, le stade de la maladie et la présence d'une immunodépression. La définition du stade de la maladie a des implications pronostiques et conditionne la proposition thérapeutique. La classification la plus souvent utilisée est celle de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) qui prend en compte la taille de la tumeur primaire (T < 2 cm ou T ≥ 2 cm), l'existence d'une atteinte ganglionnaire (N) régionale ou la présence de métastases (M) à distance.

En cas de maladie localisée [aux stades I (T < 2 cm) et II (T ≥ 2 cm) et en l'absence d'atteinte des ganglions locaux], le traitement associe une exérèse chirurgicale et une radiothérapie du site tumoral.
En cas d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux (stade III), le traitement comporte l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive, le curage ganglionnaire de l'aire de drainage et une

[5] van der Zwan JM. et al. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. Eur J Cancer 2013; 49: 2565-78.
[6] Fondain M. et al. Merkel cell carcinoma in France: a registries-based, comprehensive epidemiological survey. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018; 32(8): 1292–1296.
[7] Lebbe C. et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2015; 51: 2396-403
[8] Harms et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. Ann Surg Oncol. 2016; 23: 3564-3571
[9] Rapport européen d'évaluation (EPAR) du 20/07/2017. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004338/WC500236649.pdf

radiothérapie du site tumoral initial et du site ganglionnaire locorégional. Chez les patients avec une récidive ou une maladie localement avancée, une radiochimiothérapie (radiothérapie plus cyclophosphamide, doxorubicine ou épirubicine et vincristine ; ou cisplatine et étoposide) est une option envisageable.
Au stade métastatique (stade IV) il n'existe pas de standard de traitement. Des mono ou polychimiothérapies peuvent être utilisées et l'inclusion dans un essai clinique est une option à privilégier[7]. Selon les recommandations françaises et européennes[7,10], les deux protocoles de chimiothérapie les plus souvent utilisés en première ligne sont l'association platine + étoposide et l'association cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine (CAV). Après échec d'une chimiothérapie au stade métastatique, les contre-indications aux protocoles de chimiothérapie non utilisés en 1ère ligne sont fréquentes dans la population concernée ayant un âge médian d'environ 75 ans au diagnostic et des comorbidités.

Le carcinome à cellule de Merkel est généralement considéré comme étant une tumeur sensible à la chimiothérapie, bien que les réponses soient transitoires. D'après des données de la littérature[11] de faible niveau de preuve (études rétrospectives sur de faibles effectifs, séries de cas)[12,13], les pourcentages de réponse à la chimiothérapie seraient de l'ordre de 53 à 61 % en première ligne et de 23 à 45 % en deuxième ligne mais avec de courtes durées de réponse (3 mois en médiane, < à 8 mois) et de survie globale (9 mois en médiane). L'EPAR rapporte que le pourcentage de réponse de l'association cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine (CAV) est de 76% avec cependant une toxicité importante[9].

Malgré le mauvais pronostic des patients au stade métastatique avec une survie globale à 5 ans qui ne dépasse pas 20%[8,9] et les contre-indications fréquentes aux protocoles de chimiothérapie chez les patients prétraités, le besoin médical est considéré comme mal couvert en 2ème ligne et plus au regard des données observationnelles issues du registre national CARADERM. En effet, bien qu'aucun traitement standard ne soit validé, il apparaît que des traitements sont utilisés en pratique clinique courante en France chez les patients prétraités au stade métastatique. L'objectif thérapeutique au stade métastatique de la maladie est l'amélioration de la survie globale et la qualité de vie.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Dans le cadre de cette réévaluation, les comparateurs cliniquement pertinents de BAVENCIO (avélumab) sont les médicaments ou toutes autres thérapeutiques non médicamenteuses utilisés dans la prise en charge des patients adultes atteints de Carcinome à Cellule de Merkel (CCM) métastatique, en 2ème ligne de traitement et plus.

06.1 Médicaments

Selon les recommandations[7,10], bien qu'il n'existe pas de standard de traitement, les médicaments utilisés dans la prise en charge des patients adultes atteints de Carcinome à Cellule de Merkel (CCM) métastatique sont des mono ou polychimiothérapies conventionnelles à base de platine, d'étoposide et/ou d'anthracyclines.

[10] Boccara O, Girard C, Mortier L et al. Recommandations du groupe de cancérologie cutanée de la Société française de dermatologie pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome à cellules de Merkel. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2011, 138 : 475-82
[11] Nghiem P Kaufman H, Bharmal M et al. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Future Oncol 2017 ; 13 : 1263-79
[12] Iyer JG, Blom A, Doumani R et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer Med 2016, 5: 2294-301
[13] Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer 1999; 85: 2589-95

Selon les recommandations nationales du groupe de cancérologie cutanée de la Société française de dermatologie pour la prise en charge du carcinome à cellules de Merkel[10] deux protocoles de chimiothérapie sont préconisés à partir de la 1ère ligne de traitement :

- l'association carboplatine-étoposide ou
- l'association cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine (CAV).

Les recommandations européennes[7] citent quant à elles l'association cisplatine-étoposide comme le traitement le plus utilisé chez les patients avec un statut de performance ECOG préservé.

Aucune des spécialités composant ces protocoles ne dispose d'une AMM spécifique dans le carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique. Cependant, elles sont recommandées et utilisées pour le traitement de cette maladie et sont prises en charge au titre du GHS.

A noter que les recommandations NCCN 2019[14] privilégient l'inclusion dans un essai clinique et citent des immunothérapies (avélumab, pembrolizumab ou nivolumab) ou, en cas de contre-indications aux immunothérapies, des chimiothérapies en association (cf. protocoles ci-dessus) ou en monothérapie (sel de platine ou topotecan notamment pour les patients plus âgés). Le pembrolizumab a obtenu une AMM américaine en juillet 2019 dans la prise en charge du carcinome de Merkel. Cependant en l'absence d'AMM européenne et de donnée en 2ème ligne et plus, KEYTRUDA ne peut être retenu comme un comparateur cliniquement pertinent de BAVENCIO (avélumab) dans cette indication à ce jour.

Après échec d'une chimiothérapie au stade métastatique, les contre-indications aux protocoles de chimiothérapie non utilisés en 1ère ligne sont fréquentes dans la population concernée ayant un âge médian d'environ 75 ans au diagnostic et des comorbidités. Néanmoins, les données fournies par le laboratoire et issues de la cohorte nationale CARADERM, indiquent que sur les 51 patients traités par BAVENCIO (avélumab) :

- 43 l'ont reçu en 2ème ligne, 7 en 3ème ligne et 1 en 4ème ligne
- parmi les 33 patients ayant arrêté le traitement par BAVENCIO (avélumab), 19 ont reçu une ligne de traitement ultérieure : 6 patients (18,2 %) ont reçu de la chimiothérapie, 4 patients de la radiothérapie (12,1 %), 3 de l'immunothérapie (9,1 %) et 3 des soins palliatifs (9,1 %).

Ces données issues du réseau national CARADERM reflétant les pratiques cliniques en France et en s'appuyant sur des recommandations de sociétés savantes[7,10], ces traitements sont retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la prise en charge de 2ème ligne et plus.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Au stade avancé de la maladie, avec des métastases à distance, une prise en charge palliative exclusive peut être discutée.

Conclusion

Au stade métastatique, bien qu'aucun traitement standard ne soit validé, la Commission considère, notamment au regard des données observationnelles issues du registre national CARADERM, qu'il existe des comparateurs cliniquement pertinents à BAVENCIO (avélumab) (chimiothérapie, radiothérapie et soins de support) en 2ème ligne et plus.

[14] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Merkel Cell Carcinoma. Version 1.2020. October 2, 2019.

07 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	**Population(s)** **(Celle de l'AMM ou restreinte)**
Royaume-Uni	Oui (01/03/2018 : NICE assessment)	1L via Cancer Drug Funds 2L+ via NHS (indication AMM)
Allemagne	Oui (29/09/2017)	1L & 2L+ (indication AMM)
Pays-Bas	Oui (01/11/2017)	1L & 2L+ (indication AMM)
Belgique	Oui (01/08/2018)	1L & 2L+ (indication AMM)
Espagne	Oui (01/09/2018)	1L & 2L+ (indication AMM)
Italie	Oui (25/09/2018)	1L & 2L+ (indication AMM)
Finlande	Oui* (01/10/2017)	1L & 2L+ (indication AMM)
Suisse	Oui (01/12/2017)	2L+ (01/12/2017) et 1L (01/03/2019)
Autriche	Oui* (01/11/2017)	1L & 2L+ (indication AMM)
Suède	Oui (23/03/2018)	1L & 2L+ (indication AMM)
Danemark	Oui* (01/11/2017)	1L & 2L+ (indication AMM)
Norvège	En cours	-
Luxembourg	Oui* (01/04/2018)	1L & 2L+ (indication AMM)
Ecosse	Oui (07/05/2018)	1L & 2L+ (indication AMM)
Grèce	En cours	-
République Tchèque	Oui (01/05/2019)	1L & 2L+ (indication AMM)
Slovaquie	Oui (01/04/2019)	1L & 2L+ (indication AMM)
Irlande	Oui (01/04/2019)	2L+ uniquement
Bulgarie	En cours	-
Roumanie	Oui (14/10/2019)	1L & 2L+ (indication AMM)
Slovénie	Oui (financement compassionnel)	-
Croatie	En cours	-
USA	Oui (23/03/2017)	1L & 2L+: US label: Treatment of adults and pediatric patients 12 years and older with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC).

Selon les données communiquées par le laboratoire

09 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Date de l'avis (Motif de la demande)	Avis du 19 septembre 2018 (inscription)
Indication	BAVENCIO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte.
SMR (libellé)	◗ **Patients naïfs de chimiothérapie** Dans l'attente d'une étude comparative démonstrative versus chimiothérapie, le SMR est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale pour le traitement du carcinome à cellules de Merkel métastatique chez les patients adultes naïfs de chimiothérapie. ◗ **Patients précédemment traités par chimiothérapie** Le SMR est important chez les patients adultes précédemment traités par chimiothérapie.
ASMR (libellé)	◗ **Patients naïfs de chimiothérapie** Sans objet ◗ **Patients précédemment traités par chimiothérapie** La Commission considère que BAVENCIO en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients ayant un carcinome à cellules de Merkel métastatique précédemment traités par chimiothérapie.
Place dans la stratégie thérapeutique	◗ **Patients naïfs de chimiothérapie** En l'absence de données cliniques versus la chimiothérapie habituellement utilisée en première ligne métastatique, alors que cette comparaison était faisable, l'intérêt thérapeutique de BAVENCIO n'est pas établi. Il n'a donc pas de place, en monothérapie, en 1ère ligne métastatique de traitement du carcinome à cellules de Merkel de l'adulte. ◗ **Patients précédemment traités par chimiothérapie** Malgré les données disponibles ayant porté sur une étude simple bras, alors que la comparaison aux traitements usuellement utilisés était faisable, avec un faible effectif de patients prétraités par chimiothérapie et malgré le peu de données cliniques à long terme, la Commission considère que BAVENCIO en monothérapie peut être utilisé après échec d'une chimiothérapie. Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant des métastases actives dans le système nerveux central et chez les patients immunodéprimés (alors que l'immunodépression représente un des principaux facteurs de risque du CCM).
Etudes demandées	Le maintien de cet avis favorable est conditionné à la soumission, dans un délai maximum de un an, de données de comparaison de BAVENCIO à la prise en charge usuelle de ces patients. Cette comparaison pourra s'appuyer notamment sur les données issues du réseau CARADERM. La Commission procédera à une réévaluation de BAVENCIO dans un délai d'un an à compter de la date de cet avis. En complément, la Commission demande la mise à disposition de données issues d'un registre (donc exhaustif) recensant tous les patients traités par BAVENCIO en France. Ces données devront permettre la description : - des caractéristiques des patients pris en charge pour un carcinome à cellules de Merkel métastatique, y compris le statut vis-à-vis de l'immunodépression et les antécédents de traitement (avec une description des lignes de traitements antérieurs et du nombre de cycles) ; - de l'évolution des patients traités par BAVENCIO notamment en termes de répondeurs et de maintien de la réponse, et en termes de survie globale ; - du profil de tolérance de BAVENCIO ; - de traitements des patients en échec à BAVENCIO.

010 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans son avis du 19 septembre 2018, la Commission a indiqué qu'elle réévaluerait BAVENCIO (avélumab) dans un délai d'1 an sur la base d'une comparaison de BAVENCIO (avélumab) à la prise en charge usuelle des patients en 2ème ligne et plus. La Commission avait notamment précisé que cette comparaison indirecte pouvait s'appuyer sur les données issues du réseau CARADERM. Cependant, cette comparaison n'a pu être réalisée (cf. paragraphe 09.2 Comparaison à la prise en charge usuelle des patients).

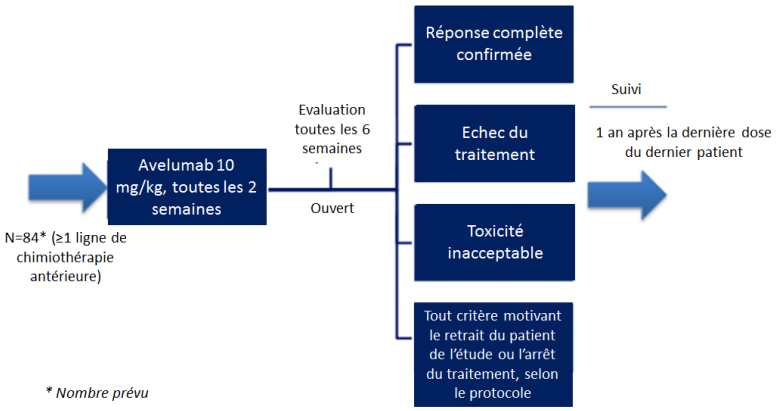
Les données fournies par le laboratoire à l'appui de cette réévaluation reposent sur :

- un suivi exploratoire après un suivi minimum de 24 et 36 mois de l'étude JAVELIN MERKEL 200 - partie A (2ème ligne métastatique et plus), une étude de preuve de concept de phase II, non comparative déjà évaluée par la Commission lors de l'évaluation initiale. Seuls les résultats les plus récents à 36 mois de suivi seront décrits ;
- une première analyse descriptive des patients traités par BAVENCIO (avélumab) inclus dans l'étude observationnelle réalisée à partir de la base CARADERM suite à la demande de la Commission dans son avis initial (cf. paragraphe 09.6 Données d'utilisation).

010.1 Étude JAVELIN-MERKEL 200 – Partie A (patients en 2ème ligne métastatique et plus)

10.1.1 Rappel de la méthode

Référence	**Etude JAVELIN MERKEL 200** (EMR 100070-003) – Partie A *Kaufman HL. ,et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17:1374-85*
ClinicalTrials.gov	NCT02155647
Objectif principal	Evaluer l'efficacité clinique d'avélumab en termes de pourcentage de réponse objective selon les critères RECIST 1.1 évalué par un comité de revue indépendant (IERC) chez des patients atteints d'un CCM métastatique ayant déjà reçu une chimiothérapie.
Type d'étude	Etude de phase II, multicentrique, internationale, réalisée en ouvert, non comparative.
Date et durée de l'étude	Date du 1er patient inclus : 3 juillet 2014. Date de l'extraction de base pour l'analyse principale : 3 mars 2016
Cadre et lieu de l'étude	38 centres : Etats-Unis [13], France [7 centres et 10 patients], Allemagne [5], Italie [4], Australie [4], Espagne [2], Japon [2], Suisse [1].
Principaux critères d'inclusion	- Hommes ou femmes de ≥ 18 ans ayant un diagnostic de CCM métastatique histologiquement confirmé par détection immunohistochimique du CK20 (ou toute autre cytokératine appropriée exprimée) dans la tumeur - Ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie comme traitement du CCM métastatique et ayant progressé après la dernière chimiothérapie administrée. - Maladie mesurable avec au moins 1 lésion unidimensionnelle mesurable selon les critères RECIST 1.1 (y compris lésions cutanées) selon l'investigateur - Score ECOG PS compris entre 0 et 1 - Espérance de vie estimée > 12 semaines - Biopsie récente ou ancienne
Principaux critères de non-inclusion	- Patients avec une métastase du système nerveux central (SNC) active. Les patients avec un antécédent de métastases du SNC traitées (chirurgie ou radiothérapie) n'étaient pas éligibles sauf s'ils avaient entièrement récupéré, n'avaient pas eu de progression depuis au moins 2 mois et n'avaient pas besoin d'un traitement par corticoïdes. - Antécédent de maladie auto-immune ou maladie auto-immune active (à l'exception des patients avec un vitiligo, ou immunodéficience nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique) - Antécédent de transplantation, y compris transplantation de cellules souches allogéniques - Antécédent de pathologie maligne (autre que CCM) au cours des 5 dernières années à l'exception d'un carcinome basocellulaire ou carcinome épidermoïde ou carcinome cervical in situ - Traitement préalable par un anticorps/médicament ciblant les protéines de la régulation des lymphocytes T (tels qu'anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anticorps CTLA-4) - Traitement anticancéreux concomitant (par exemple, thérapie cytoréductrice, radiothérapie [à l'exception de la radiothérapie palliative osseuse ou de la radiothérapie

	visant des lésions superficielles non ciblées], immunothérapie, ou traitement par cytokine, à l'exception de l'érythropoïétine). - Traitement concomitant par agent immunosuppresseur ou corticoïdes. Un traitement de courte durée par corticoïdes par voie systémique était autorisé au cours de l'étude en cas de réaction allergique ou pour la prise en charge des événements indésirables d'origine immunologique
Traitement étudié	**Avélumab à la posologie de 10 mg/kg en perfusion I.V. pendant 1 heure, toutes les deux semaines**, poursuivi jusqu'à l'échec du traitement, toxicité inacceptable, retrait du consentement ou tout critère motivant le retrait du patient de l'étude ou l'arrêt du traitement. Une prémédication avec un antihistaminique et du paracétamol était obligatoire 30 à 60 minutes avant chaque administration d'avélumab. Avant d'arrêter le traitement par avélumab, la progression de la maladie devait être confirmée par imagerie, de préférence dans les 6 semaines après que la progression ait été diagnostiquée selon les critères RECIST 1.1. En cas de progression diagnostiquée sur la base d'une nouvelle lésion dans une zone non évaluée à l'inclusion, une autre évaluation par scanner devait être réalisée 6 semaines plus tard. Au cours de la période de confirmation, le traitement par avélumab devait être poursuivi comme prévu initialement, malgré la progression et jusqu'à ce que la confirmation ait lieu (en l'absence de détérioration cliniquement significative[15]) Les patients avec une progression radiologique pouvaient continuer à recevoir le traitement à condition qu'ils n'aient pas de détérioration cliniquement significative, à la discrétion de l'investigateur.
Schéma de l'étude	 L'évaluation de la tumeur, comprenant à la fois une évaluation par imagerie et une évaluation des lésions cutanées par un examen médical, était réalisée toutes les 6 semaines afin de déterminer la réponse au traitement selon les critères RECIST 1.1. Un suivi des patients jusqu'à 1 an après la dernière dose du dernier patient était prévu. Les patients avec une réponse complète confirmée rapportée par l'investigateur pouvaient être traités pendant un minimum de 6 mois et jusqu'à 12 mois après la confirmation de la réponse, à la discrétion de l'investigateur. Si l'investigateur estimait qu'il y avait un bénéfice à traiter un patient au-delà de 12 mois, ceci était possible après discussion avec le sponsor. Il était possible de ré-initier le traitement, à la discrétion de l'investigateur et après accord du sponsor, en cas de rechute après l'arrêt du traitement, mais avant la fin de l'étude, chez un patient qui avait présenté une CR confirmée.
Critères de jugement principal	**Meilleure réponse globale confirmée dont pourcentage de réponse objective (ORR)** défini par la proportion de patients avec une réponse complète (CR) ou partielle (PR) confirmée et évaluée par l'IERC (cf. annexe). Les PR et CR devaient être confirmées lors d'une évaluation tumorale ultérieure, de préférence 6 semaines (au plus tôt 5 semaines) après qu'une 1ère réponse ait été observée. Les CR et PR non confirmées étaient considérées comme maladie stable si le critère correspondant à la durée minimum était rempli. Autrement, la meilleure réponse était considérée comme étant non évaluable ou comme étant une progression de la maladie si une évaluation ultérieure rapportait une progression.

[15] Définie par l'absence de nouveau symptôme ou l'absence de dégradation des symptômes existants ; l'absence de variation du score de performance ECOG (≥ 3 et durant moins de 14 jours) ; si l'investigateur ne considère pas nécessaire d'administrer au patient un traitement de recours.

Principaux critères de jugement secondaire	- **Survie globale (OS)**, définie comme la durée comprise entre la première administration du traitement jusqu'au décès du patient. - **Durée de la réponse (DOR)** selon les critères RECIST 1.1 et évaluée par l'IERC, calculée pour chaque patient ayant une réponse objective confirmée et définie comme la durée comprise entre la première observation d'une réponse et la première documentation d'une progression de la maladie ou le décès (lorsque le décès avait lieu au cours des 12 semaines suivant la dernière évaluation de la tumeur). - **Survie sans progression (PFS)**, selon les critères RECIST 1.1 et évaluée par l'IERC, définie comme la durée comprise entre la première administration du traitement et la progression de la maladie ou le décès au cours des 12 semaines suivants la dernière évaluation de la tumeur ou la première administration du traitement - **Fréquence et sévérité des EI liés au traitement**, selon le NCI-CTCAE (version 4.0)
Nombre de sujets nécessaires	Il était prévu d'inclure un total de 84 patients. Sous l'hypothèse d'un pourcentage réel de réponses objectives de 35%, 84 patients étaient nécessaires pour disposer d'une puissance d'au moins 87% pour tester au seuil unilatéral alpha de 2,5%, l'hypothèse nulle que le pourcentage de réponses objectives d'avélumab était inférieur ou égal à 20% contre l'hypothèse alternative que ce pourcentage de réponse était de plus de 20%. Le pourcentage de 20% a été défini sur la base des données bibliographiques de plusieurs types de tumeurs pour lesquelles seulement une fraction de la tumeur exprimait PD-L1 à la surface de la tumeur ou des cellules immunitaires infiltrant la tumeur. Les données qui ont été disponibles par la suite supportent l'hypothèse pour ce seuil (selon le laboratoire) : - étude Iyer et al. 2016[12] : 23,3%, $IC_{95\%}$ [9,9 ; 42,3] ; - étude 100070-Obs001 : o partie A : 28,6%, $IC_{95\%}$ [8,4 ; 58,1] ; o partie B : 10,3%, $IC_{95\%}$ [2,2 ; 27,4]. Il convient d'émettre un commentaire sur le choix du seuil de 20% : compte tenu notamment de la variabilité des résultats entre les études et pour prendre en compte l'incertitude, il aurait été approprié de prendre en compte l'intervalle de confiance et de retenir la borne supérieure comme seuil.
Méthode d'analyse statistique	Le plan d'analyse statistique prévoyait les analyses suivantes : - une analyse intermédiaire d'efficacité 6 mois après l'instauration du traitement chez le 56ème patient inclus. - une analyse principale 6 mois après l'inclusion du dernier patient - une analyse exploratoire 12 mois après l'inclusion du dernier patient. Par ailleurs, des analyses non prévues au protocole ont été conduites 18, 24 et 36 mois après l'inclusion du dernier patient. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer les paramètres de la durée de la réponse, de la survie sans progression, de la survie globale.

10.1.2 Rappel des résultats précédemment analysés par la Commission

Les résultats de l'étude JAVELIN MERKEL 200 – partie A précédemment analysés par la Commission correspondaient à l'analyse principale à 6 mois (après l'inclusion du dernier patient) avec un suivi médian de 10,4 mois. A cette occasion la Commission avait également évalué les résultats issus d'analyses exploratoires à 12 et 18 mois, après des suivis médians de 16,4 et 21,9 mois respectivement.

◗ Caractéristiques des patients

Au total, 88 patients ont reçu au moins une dose de traitement par avélumab.
A l'inclusion, les patients étaient majoritairement des hommes (73,9%) et avaient un âge médian de 72,5 ans. Les patients étaient en bon état général (ECOG 0 : 55,7% et ECOG 1 : 44,3%). Le site de la tumeur primaire était majoritairement cutané (n=67, 76,1%) ou au niveau d'un ganglion lymphatique (n=12, 13,6%). Des métastases viscérales (c'est-à-dire non cutanées et non ganglionnaires) étaient présentes chez 47 patients (53,4%). La durée médiane entre l'entrée des patients dans l'étude et la date du diagnostic d'une maladie métastatique était de 10,4 mois et celle entre l'entrée dans l'étude et la date de la dernière progression était de 1,3 mois. Plus de la moitié des patients (53,4%) avait des antécédents de cancer. Conformément au protocole, tous les patients avaient été précédemment traités pour leur CCM métastatique et tous avaient progressé au cours ou à la suite du dernier traitement reçu. Près de 65% des patients de l'étude avaient été préalablement traités par chimiothérapie. Parmi les 88 patients, 70 patients (79,5%) avaient déjà été traités par radiothérapie et 75 patients (85,2%) avaient bénéficié d'une chirurgie. Environ deux tiers

des patients exprimaient le marqueur PD-L1 > 1% (n=58, 65,9%) et un quart avaient un marqueur PD-L1 > 5% (n=19, 21,6%).

A noter qu'il n'était pas prévu que l'évaluation soit confirmée par le comité de revue indépendant (IERC). Ainsi, près d'un tiers des patients (24/88) n'avaient pas de maladie mesurable selon l'évaluation réalisée par l'IERC, et/ou n'avaient pas eu au moins une évaluation après l'inclusion.

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion (étude JAVELIN MERKEL 200 - partie A)

Caractéristiques	Avélumab N=88
Genre, n (%)	
Homme	65 (73,9)
Femme	23 (26,1)
Age, année	
Médiane	72,5
Moyenne	69,7
< 65 ans	22 (25,0)
≥ 65 ans	66 (75,0)
- 65 ans à < 75 ans	35 (39,8)
- 75 ans à < 85 ans	28 (31,8)
- ≥ 85 ans	3 (3,4)
Score de performance ECOG, n (%)	
0	49 (55,7)
1	39 (44,3)
Site de la tumeur primitive, n (%)	
Peau	67 (76,1)
Ganglion lymphatique	12 (13,6)
Autre	2 (2,3)
Manquants	7 (8,0)
Métastases viscérales selon l'IERC, n (%)	
Oui	47 (53,4)
Non	41 (46,6)
Somme des diamètres des lésions cibles selon l'IERC, mm	
$n_{évalué}$ (%)	77/88 (87,5%)
Moyenne	101,0
Médiane	79,0
Q1 ; Q3	43,0 ; 138,0
Nombre de lignes de chimiothérapies antérieures pour le stade métastatique, *n (%)*	
1	57 (64,8)
2	27 (30,7)
3	3 (3,4)
≥ 4	1 (1,1)

◗ Résultat sur le critère de jugement principal : Meilleure réponse globale confirmée

Les résultats sur le critère de jugement principal lors des différentes analyses sont détaillés dans le tableau 2 ci-dessous.

Lors de l'analyse principale (au 3 mars 2016), avec un suivi médian de 10,4 mois, le pourcentage de réponse objective (ORR) a été de 31,8 % (28/88).
Avec un recul supplémentaire (suivi médian de 16,4 et 21,9 mois), ce pourcentage a été de 33%.

Tableau 2 : Résultats à 6, 12 et 18 mois sur le critère de jugement principal : meilleure réponse globale confirmée évaluée par l'IERC (étude JAVELIN MERKEL 200 - partie A)

	Analyse principale au 03/03/2016 (6 mois après l'inclusion du dernier patient**) N = 88**	**Analyse exploratoire au 03/09/2016 (12 mois** après l'inclusion du dernier patient**) N = 88**	**Analyse post hoc au 24/03/2017 (18 mois** après l'inclusion du dernier patient**) N = 88**
Suivi médian (mois)	10,4	16,4	21,9
Meilleure réponse globale confirmée – n (%) Réponse complète (CR) Réponse partielle (PR) Maladie stable (SD) Non CR/non PD Progression de la maladie (PD) Non évalué (NE)	 8 (9,1) 20 (22,7) 9 (10,2) 1 (1,1)* 32 (36,4) 18 (20,5)	 10 (11,4) 19 (21,6) 9 (10,2) 0 (0) 32 (36,4) 18 (20,5)	 10 (11,4) 19 (21,6) 9 (10,2) 0 (0) 32 (36,4) 18 (20,5)
Pourcentage de réponse objective (ORR = CR + PR), n (%) IC répété (exact) [a]	 28 (31,8) [21,9 ; 43,1]	 29 (33,0) [23,3 ; 43,8]	 29 (33,0) [23,3 ; 43,8]

[a] IC exact calculé par la méthode de Clopper-Pearson. L'intervalle de confiance bilatéral répété était de 99,1% lors de l'analyse intermédiaire et de 95,9% lors de l'analyse principale.
* Ce patient n'avait pas de maladie mesurable à l'inclusion et a eu pour meilleure réponse une PR ou une maladie stable qui n'a pas pu être distinguée.

◗ Résultat sur les critères de jugement secondaires

Tableau 3. Résultats à 6, 12 et 18 mois sur les critères de jugement secondaires (étude JAVELIN MERKEL 200 - partie A)

	Analyse principale au 03/03/2016 (6 mois après l'inclusion du dernier patient) N = 88	**Analyse exploratoire au 03/09/2016** (12 mois après l'inclusion du dernier patient) N = 88	**Analyse post hoc au 24/03/2017** (18 mois après l'inclusion du dernier patient) N = 88
Durée de la réponse Médiane – mois [IC95%]	NE [8,3 ; -]	NE [18,0 ; -]	NE [18.0 ; -]
Proportion de patients avec une durée de réponse[c] - % [IC95%] ≥ 6 mois ≥ 12 mois ≥ 18 mois	 92 [70 ; 98] 74 [47 ; 89] -	 93 [74 ; 98] 74 [53 ; 87] -	 93 [75 ; 98] 71 [51 ; 85] 66 [44 ; 81]
Survie globale Médiane – mois [IC95%]	11,3 [7,5 ; 14,0]	12,9 [7,5 ; NE]	12,6 [7,5 ; 19,0]
Taux de survie - % [IC95%] à 6 mois à 12 mois à 15 mois à 18 mois	 69 [58 ; 78] 48 [35 ; 60] ND -	 70 [59 ; 78] 52 [41 ; 62] 44 [32 ; 54] -	 70 [59 ; 78] 51 [40 ; 61] 44 [33 ; 54] 40 [29 ; 50]
Survie sans progression Médiane – mois [IC95%]	2,7 [1,4 ; 6,9]	2,7 [1,4 ; 6,9]	2,7 [1,4 ; 6,9]
Proportion de patients n'ayant pas progressé - % [IC95%] à 6 mois à 12 mois à 15 mois à 18 mois	 40 [29 ; 50] 30 [19 ; 41] ND -	 40 [29 ; 50] 30 [21 ; 41] 30 [21 ; 41] -	 40 [29 ; 50] 29 [19 ; 39] 29 [19 ; 39] 29 [19 ; 39]

IC : intervalle de confiance ; ND : non déterminé ; NE : non estimé.
[c] Le dénominateur est le nombre de patients avec une CR ou une PR confirmée selon l'évaluation de l'IERC
+ : la réponse est en cours

10.1.3 Résultats actualisés

Les résultats actualisés de l'étude JAVELIN MERKEL 200 – partie A sont issus d'une analyse exploratoire non prévue au protocole (post-hoc) à 36 mois après l'inclusion du dernier patient correspondant à un suivi médian de 40,8 mois.

◗ Disposition des patients

A la date d'analyse (14 septembre 2018), 5 patients (5,7 %) étaient toujours sous traitement. Parmi les 83 patients ayant arrêté le traitement à l'étude, 42 patients (50,6 %) l'ont arrêté pour cause de progression de la maladie. De plus, 10 patients (12 %) sont décédés et 10 patients ont arrêté le traitement à la suite d'un événement indésirable.

◗ Résultats sur le critère de jugement principal : meilleure réponse globale confirmée

Les résultats sur le critère de jugement principal à la date d'analyse du 14/09/2018 sont détaillés dans le tableau 4 ci-dessous.

A la date d'analyse (14 septembre 2018), 36 mois après l'inclusion du dernier patient et après un suivi médian de 40,8 mois (Q1-Q3 : [39,0 ; 43,5]), le pourcentage réponse objective (ORR) correspondant au pourcentage de patients en réponse complète (RC) et en réponse partielle (RP) a été de 33,0 % (29 patients). Ce pourcentage était identique à celui retrouvé lors de l'analyse exploratoire post hoc du 24 mars 2017 à 18 mois après l'inclusion du dernier patient et réalisée après un suivi médian de 21,9 mois.

Tableau 4. Résultats à 36 mois sur le critère de jugement principal : meilleure réponse globale confirmée évaluée par l'IERC (étude JAVELIN MERKEL 200 - partie A)

	Analyse exploratoire au 14/09/2018 (36 mois après l'inclusion du dernier patient) N = 88
Suivi médian (mois)	40,8
Meilleure réponse globale confirmée – n (%)	
Réponse complète (CR)	10 (11,4)
Réponse partielle (PR)	19 (21,6)
Maladie stable (SD)	9 (10,2)
Non CR/non PD	0 (0)
Progression de la maladie (PD)	32 (36,4)
Non évalué (NE)	18 (20,5)
Pourcentage de réponse objective (ORR = CR + PR), n (%)	29 (33,0)
IC répété (exact) [a]	[23,3 ; 43,8]

[a] IC exact calculé par la méthode de Clopper-Pearson. L'intervalle de confiance bilatéral répété était de 99,1% lors de l'analyse intermédiaire et de 95,9% lors de l'analyse principale.

◗ Résultats sur les critères de jugement secondaires

Tableau 5. Résultats à 36 mois sur les critères de jugement secondaires (étude JAVELIN MERKEL 200 - partie A)

	Analyse exploratoire au 14/09/2018 (36 mois après l'inclusion du dernier patient) N = 88
Durée de la réponse	
Médiane – mois [$IC_{95\%}$]	40,5 [18,0 ; -]
Proportion de patients avec une durée de réponse[c] - % [$IC_{95\%}$]	
≥ 6 mois	93 [75 ; 98]
≥ 12 mois	71 [51 ; 85]
≥ 18 mois	67 [47 ; 82]
≥ 24 mois	67 [47 ; 82]
≥ 36 mois	52 [26 ; 73]

Survie globale Médiane – mois [IC95%] Taux de survie - % [IC95%] à 6 mois à 12 mois à 18 mois à 24 mois à 36 mois	 12,6 [7,5 ; 17,1] 70 [59 ; 78] 50 [39 ; 60] 39 [29 ; 49] 36 [26 ; 46] 32 [23 ; 42]
Survie sans progression Médiane – mois [IC95%] Proportion de patients n'ayant pas progressé - % [IC95%] à 6 mois à 12 mois à 18 mois à 24 mois à 36 mois	 2,7 [1,4 ; 6,9] 40 [29 ; 50] 29 [19 ; 39] 29 [19 ; 39] 26 [17 ; 36] 21 [12 ; 32]

IC : intervalle de confiance

[c] Le dénominateur est le nombre de patients avec une CR ou une PR confirmée selon l'évaluation de l'IERC

010.2 Comparaison à la prise en charge usuelle des patients

10.2.1 Rappel de la comparaison indirecte déjà évaluée par la Commission

Dans l'avis antérieur, la Commission avait analysé la comparaison indirecte[16] fournie par le laboratoire entre :

- l'étude EMR 100070-003 ou JAVELIN Merkel 200 (étude de phase II, 88 patients, date d'analyse au 03/09/2016) et
- l'étude observationnelle rétrospective 100070-Obs001 comportant deux parties : US (14 patients immunocompétents) et EU (29 patients immunocompétents) et celle publiée par Lyer et al.[12] (cohorte observationnelle rétrospective, 30 patients en 2ème ligne).

Rappel de l'avis antérieur :
« Une revue systématique de la littérature avait été effectuée[17] dans l'objectif d'évaluer l'efficacité, la qualité de vie et la tolérance de traitements médicamenteux chez des patients ayant un CCM métastatique (avec une recherche réalisée jusqu'au 27/01/2016). En complément, une démarche systématique et exhaustive aurait été nécessaire pour l'identification a priori de facteurs pronostiques de la maladie avant la réalisation de comparaisons indirectes utilisant une approche par MAIC (matching-adjusted indirect comparisons) justifiée par la non-disponibilité des données individuelles de l'étude de Lyer et al. Il aurait été ainsi nécessaire de réaliser une revue de la littérature permettant de lister a priori l'ensemble des facteurs d'ajustement pour le stade métastatique du CCM qui doivent être considérés pour ce type d'approche, la prise en compte de la totalité des facteurs de confusion étant indispensable pour l'obtention d'un résultat non biaisé. Une discussion argumentée aurait également dû s'attacher à démontrer qu'il est peu probable qu'existent d'autres facteurs de confusion (facteurs pronostiques et aussi prédictifs) mal/non connus à ce jour.

De plus, il est à noter que les auteurs de la revue systématique n'ont pas :

- recherché les études en cours (ex : interrogation du site « clinicaltrials.gov ») ;
- sollicité les centres d'expertise/investigateurs/sociétés savantes spécialisés dans le domaine d'intérêt au niveau national et international, avec si possible un objectif d'exhaustivité. En effet, aucune donnée issue du réseau CARADERM n'a été prise en compte.

Pour réaliser les comparaisons indirectes, les facteurs d'ajustement considérés ont été le nombre de lignes de traitements antérieurs, l'âge, le sexe, le stade du cancer au moment du diagnostic et le

[16] Covariate-adjusted indirect comparison of avelumab versus chemotherapy in patients with mMCC - Update based on the 12-month follow-up data, final report - version 1.0, 30/06/2017
[17] PAREXEL: Systematic Review of Treatment Options in Merkel Cell Carcinoma - Final Report, 2016

pourcentage de réponse globale observée lors des lignes de traitements antérieures (pour l'étude observationnelle). N'ont malheureusement pas pu être pris en compte : déficit en vitamine D, infection à Merkel cell polyomavirus (MCPyV), histologie de la tumeur et présence d'une réponse immunitaire adaptative.
Les critères de jugement considérés pour la réalisation des comparaisons indirectes selon différentes approches (MAIC, régression, score de propension) ont été la survie sans progression, la survie globale et le pourcentage de réponse globale. Aucun critère de tolérance n'a été considéré. Nulle part n'est aussi évoquée la possibilité d'étudier l'ensemble des « parcours » des patients.
La qualité des études (même s'il ne s'agit pas ici d'études comparatives) n'a pas été analysée de façon détaillée dans le rapport, en particulier le degré de complétude (le pourcentage de données manquantes) et/ou comment la gestion ou le remplacement de ce type de données ont été effectués. Cet aspect est pourtant fondamental dans le cadre d'une démarche rétrospective.
L'utilisation d'une approche par MAIC a donc été nécessaire pour l'ajustement des comparaisons sur certains facteurs pronostiques étant donné les caractéristiques du réseau de comparaisons disponibles, la nature « monobras » des études, et que l'hypothèse fondamentale de transitivité/inter-changeabilité des études ne semble pas être vérifiée ici. Le niveau de preuve des résultats reste ainsi limité et inférieur aux méta-analyses en réseau d'études cliniques comparatives randomisées.
Les principales limites identifiées par les auteurs ont été : faible nombre disponible de caractéristiques de base des patients, sélection arbitraire (« pragmatique ») des variables d'ajustement, faible nombre de patients (14) pour la partie US de l'étude observationnelle 100070-Obs001, variabilité des définitions des critères de réponse (selon les investigateurs pour la partie EU de l'étude 100070-Obs001 ou selon les critères RECIST pour l'étude Lyer *et al.* et la partie US de l'étude 100070-Obs001), hypothèse des risques proportionnels non vérifiée.
Les autres limites à souligner sont :

- l'utilisation de modèles empiriques (ici statistiques) et non de nature mécanistique, par conséquent sans véritable plausibilité clinique ou thérapeutique ;
- l'incertitude persistante quant à l'interchangeabilité des patients et/ou des modèles selon les études ;
- les limitations traditionnelles des modèles de type pronostic, i.e. problématique de l'existence de facteurs non mesurés ou inconnus.

Au total, compte-tenu des limites méthodologiques majeures, ces données ne sont pas susceptibles de permettre de quantifier l'apport de BAVENCIO (avélumab) par rapport à la prise en charge actuelle basée sur les chimiothérapies ».

10.2.2 Comparaison indirecte à la prise en charge usuelle des patients de 2ème ligne et plus, sollicitée par la Commission, à partir de la base CARADERM

Pour rappel, dans son avis du 19 septembre 2018, la Commission a indiqué qu'elle réévaluerait BAVENCIO (avélumab) dans un délai d'1 an à compter de l'avis d'inscription sur la base d'une comparaison de BAVENCIO (avélumab) à la prise en charge usuelle des patients en 2ème ligne et plus. La Commission avait notamment précisé que cette comparaison indirecte pourrait s'appuyer notamment sur les données issues du réseau CARADERM.

Dans l'objectif de réaliser une comparaison indirecte entre les patients traités par BAVENCIO (avélumab) en 2ème ligne métastatique et des patients traités par chimiothérapie (« contrôle historique »), le laboratoire MERCK a effectué un état des lieux de la base de données CARADERM qui recensait, en avril 2019, 630 patients ayant un carcinome à cellules de Merkel tous stades confondus. Lors de l'étude de faisabilité de cette comparaison, MERCK indiquait que 19 patients traités par chimiothérapie en 1ère et 2ème ligne dont les données étaient disponibles avaient été identifiés dans la base de données CARADERM. Parmi ceux-ci, seuls 3 patients n'avaient pas reçu d'immunothérapie par la suite.

Selon le laboratoire, ce faible effectif était principalement dû à la mise en place récente de la base (2014) concomitamment à celle de l'étude JAVELIN Merkel 200 ainsi qu'à de nombreuses données

manquantes. En effet, le statut métastatique ainsi que les données de suivi/récidive n'étaient pas disponibles pour 187 patients et seules certaines données de suivi/récidive étaient disponibles pour les 443 autres patients**.**

Tableau 6. Etat des lieux de la base CARADERM selon le laboratoire MERCK (à avril 2019)

<table>
<tr><td colspan="5">630 patients ayant un Carcinome à Cellule de Merkel (CCM)</td></tr>
<tr><td colspan="4">443 pour lesquels certaines données de suivi/récidive sont disponibles. Parmi ces 443 patients ont été identifiés :</td><td rowspan="3">187 pour lesquels le statut métastatique ainsi que les données de suivi/récidive ne sont pas disponibles</td></tr>
<tr><td colspan="2">35 patients ayant un CCMm traités par chimiothérapie en 1L sans autre traitement reçus par la suite</td><td colspan="2">3 patients ayant un CCMm traités par chimiothérapie en 1L puis 2L sans avoir reçu d'immunothérapie par la suite</td><td>41 patients ayant un CCMm traités par BAVENCIO en 2L, ayant reçu de la chimiothérapie en 1L et pas d'autre immunothérapie par la suite.</td></tr>
<tr><td>3 patients dont le traitement a été initié avant la mise en place de l'étude JAVELIN Merkel 200</td><td>32 patients dont le traitement a été initié après la mise en place de l'étude JAVELIN Merkel 200</td><td>1 patient dont le traitement a été initié avant la mise en place de l'étude JAVELIN Merkel 200</td><td>2 patients dont le traitement a été initié après la mise en place de l'étude JAVELIN Merkel 200</td><td></td></tr>
</table>

Par ailleurs, lors d'une nouvelle extraction en août 2019, des données étaient encore manquantes pour un nombre important de patients. En effet, à cette date, parmi les 519 patients non traités par BAVENCIO, des données étaient manquantes pour renseigner le statut métastatique chez 177 patients (cf. figure 1 ci-dessous).

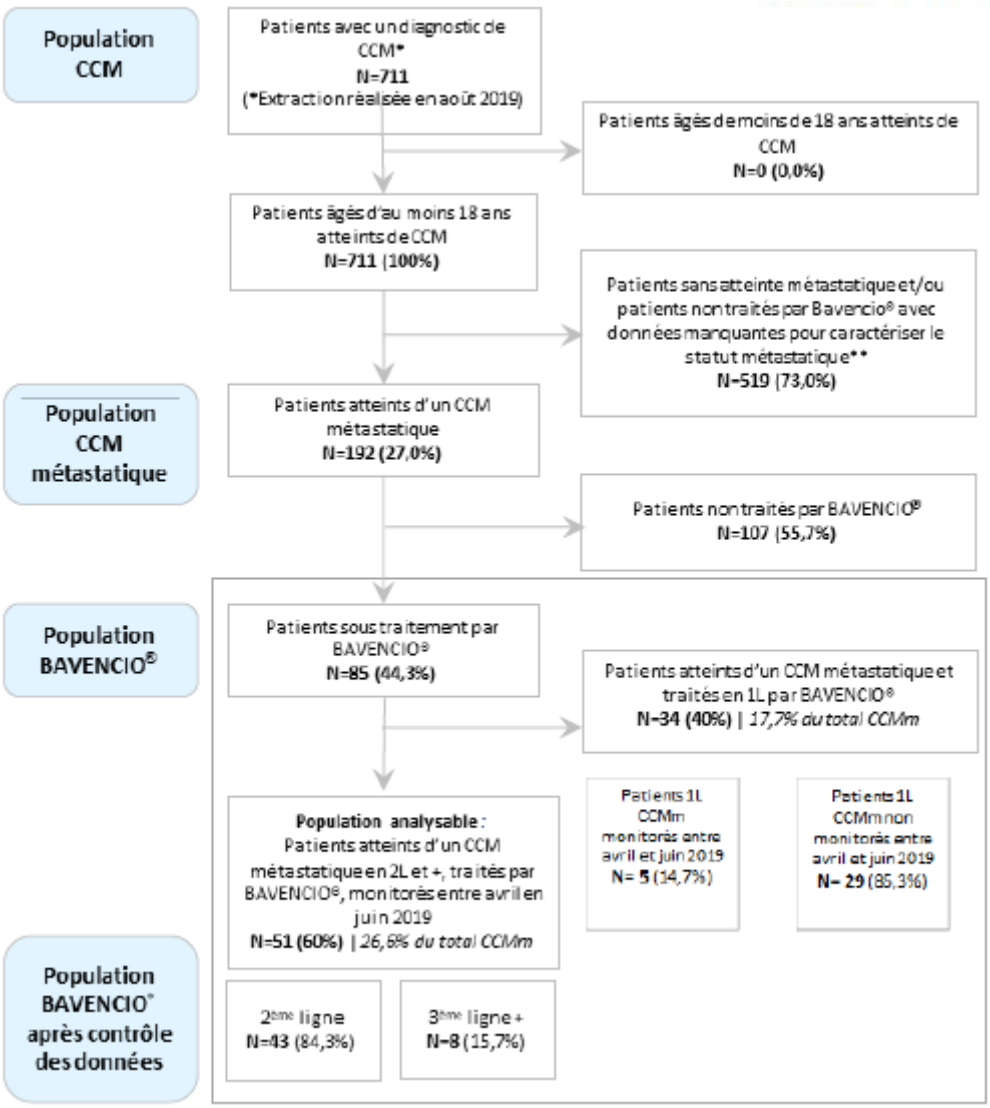


Figure 1. Etat des lieux de la base CARADERM selon le laboratoire MERCK (à août 2019)

Par ailleurs, aucune nouvelle source d'information susceptible d'enrichir la comparaison indirecte demandée par la Commission n'a pu être mise en évidence par le laboratoire lors de la revue de la littérature.

010.3 Qualité de vie

Le laboratoire a fourni deux analyses de la qualité de vie des patients de l'étude JAVELIN-MERKEL 200. Ces données étant présentées sous forme de posters[18,19], elles ne peuvent être prises en compte. De plus, compte tenu du caractère non comparatif de l'étude, les données disponibles ne pourraient permettre de retenir une quelconque conclusion sur l'évaluation de la qualité de vie.

[18] D'Angelo. SP. et al. Evolution of health-related quality of life with avelumab in previously treated patients with metastatic Merkel cell carcinoma: 3-year follow-up from part A of the phase 2 JAVELIN Merkel 200. Poster. 2019 Symposium on Merkel Cell Carcinoma. Tampa, Florida, USA.
[19] D'Angelo SP. al. Health-related quality of life in patients with metastatic Merkel cell carcinoma receiving second-line or later avelumab treatment: 36-month follow-up data. Poster 1320P. ESMO 2019 Congress. Barcelona, Spain.

010.4 Autres données

Le laboratoire a également fourni une analyse qui avait pour objectif d'explorer l'association entre l'atteinte d'une réponse et la survie globale sur la base de l'analyse des résultats de l'étude JAVELIN MERKEL 200 - partie A après un suivi minimum de 18 mois[20].

Les données de survie globale des patients ont été comparées entre les sous-groupes de patients répondeurs (RC ou RP) et les non répondeurs selon deux approches :

- une analyse conditionnelle prenant en compte la date d'obtention de la réponse. Le modèle censurait les réponses obtenues au-delà de la semaine 7 ou de la semaine 13.
- un modèle de régression de Cox qui incluait la réponse comme variable dépendante du temps et était ajustée sur l'âge, l'atteinte viscérale, et le nombre de traitements antérieurs.

Cette analyse a permis de conclure à l'existence d'une association entre la réponse objective et la survie globale. En effet, indépendamment du modèle utilisé, les patients ayant une réponse objective ont eu une meilleure survie globale et le test statistique réalisé a suggéré la signification statistique de cette association (le fait d'avoir une réponse objective réduirait de 95% le taux cumulé (probabilité intégrée dans le temps) de décès avec un $IC_{95\%}$ entre 85 et 98% de réduction de ce taux ; $p < 0,0001$).

Néanmoins, même si l'analyse a permis de conclure à l'existence d'une association entre réponse objective et survie globale, aucun jugement causal n'est possible compte tenu du caractère rétrospectif, observationnel et non contrôlé de ces analyses. Il n'y a donc pas de maîtrise des phénomènes de confusion ce qui n'assure pas sa validité interne. Autrement dit, le fait que l'évolution tumorale soit associée à la durée de survie ne signifie pas que la réponse objective est un facteur prédictif de la survie globale.

010.5 Tolérance

10.5.1 Données issues de l'étude JAVELIN-MERKEL 200 – Partie A

Événements indésirables (EI)

A la date d'analyse (14/09/2018) après un suivi médian de 40,8 mois et une durée médiane de traitement de 17 semaines (médiane de 7 injection reçues), 86 patients (97,7 %) ont eu au moins un événement indésirable. Le tableau 7 décrit les pourcentage d EI les plus fréquents (> 10 %). Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 20 %) ont été fatigue (39,8 %), nausée (27,3 %), diarrhée (26,1 %), diminution de l'appétit (23,9%) et œdème périphérique (21,6 %).

Parmi ceux-ci, les EI ont été considérés par l'investigateur comme liés au traitement pour 68 patients (77,3 %). Les EI liés au traitement les plus fréquents ont été fatigue (25,0 %), réaction liée à la perfusion (14,8 %), nausée (12,5 %) et diarrhée (12,5%).
A noter que pour 65 patients (73,9 %), les événements indésirables étaient de grades ≥ 3.

Tableau 7. EI les plus fréquents (> 10 % des patients) (étude JAVELIN MERKEL 200 - partie A)

Événement indésirable	Avélumab (n = 88) n (%)
Fatigue	35 (39,8)
Nausée	24 (27,3)
Diarrhée	23 (26,1)
Diminution de l'appétit	21 (23,9)
Œdème périphérique	19 (21,6)

[20] D'Angelo SP. et al. Early objective response to avelumab treatment is associated with improved overall survival in patients with metastatic Merkel cell carcinoma, Cancer Immunol Immunother. 2019 : 68(14) ; 609-618.

Douleurs aux extrémités	17 (19,3)
Anémie	16 (18,2)
Constipation	16 (18,2)
Arthralgie	16 (18,2)
Toux	16 (18,2)
Douleur abdominale	14 (15,9)
Perte de poids	14 (15,9)
Douleur dorsale	13 (14,8)
Réaction liée à la perfusion	13 (14,8)
Vomissement	13 (14,8)
Éruption cutanée	13 (14,8)
Prurit	12 (13,6)
Sensations vertigineuses	12 (13,6)
Asthénie	11 (12,5)
Frisson	10 (11,4)
Céphalée	10 (11,4)
Dyspnée	10 (11,4)
Progression de la maladie	9 (10,2)
Pyrexie	9 (10,2)

Événements indésirables graves (EIG)

Au total, 48 patients (54,5 %) ont eu au moins un événement indésirable grave. Ces EIG ont été considérés par l'investigateur comme liés au traitement dans 10,2 % des cas (n = 9 patients).

Le tableau 8 décrit les pourcentage d'EIG les plus fréquents (> 2,5 %). Les EIG les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) ont été anémie (11,4 %), progression de la maladie (9,1 %), hypertension (6,8 %) et lymphopénie (6,8 %)

Tableau 8. EIG les plus fréquents (> 2,5 % des patents) (étude JAVELIN MERKEL 200 - partie A)

Événement indésirable grave	Avélumab (n = 88) n (%)
Anémie	10 (11,4)
Progression de la maladie	8 (9,1)
Lymphopénie	6 (6,8)
Hypertension	6 (6,8)
Douleur abdominale	4 (4,5)
Élévation GGT	4 (4,5)
Élévation ALAT	3 (3,4)
Élévation CPK	3 (3,4)
Élévation lipase	3 (3,4)

Arrêts et modifications de traitement

Au total, 10 patients (11,4 %) ont eu un EI ayant entrainé un arrêt définitif du traitement.

Décès

Au total, à la date d'analyse, 58 patients étaient décédés. Parmi ceux-ci, 13 patients (14,8 %) ont eu un événement indésirable ayant entrainé le décès. Parmi ceux-ci, aucun n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Événements indésirables d'intérêt particulier

- Événements indésirables immunologiques

Les EI immunologiques ont concerné 19 patients (21,6 %). Il s'agissait d'hypothyroïdie pour 5 patients (5,7 %), de rash (n = 5 ; 5,7 %), de diarrhée (n = 2 ; 2,3 %) et d'érythème (n = 2 ; 2,3 %).

- Réactions à la perfusion

Les réactions à la perfusion ont concerné 19 patients (21,6 %). Toutes ont été considérées comme liées au traitement par l'investigateur. Aucune réaction liée à la perfusion de grades ≥ 3 n'a été observée ou a conduit à l'arrêt permanent du traitement.
Pour 16 patients cette réaction a été répertoriée lors du premier cycle de traitement. Pour les 3 patients restant, la réaction est apparue lors du 2ème cycle.

10.5.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

BAVENCIO (avélumab) fait l'objet d'un plan de gestion des risques qui a été mis à jour en date du 12 septembre 2019 (version 2.0 RCC) :

Risques importants identifiés	- Pneumonie d'origine immunologique - Hépatite d'origine immunologique - Colite d'origine immunologique - Pancréatite d'origine immunologique* - Myocardite d'origine immunologique - Endocrinopathie d'origine immunologique (troubles thyroïdiens, insuffisance surrénalienne, diabète de type 1, pathologies hypophysaires) - Autres événements d'origine immunologique (myosite, syndrome de Guillain-Barré, uvéite) - Néphrite d'origine immunologique et dysfonction rénale - Réaction liée à la perfusion sévère (grades ≥ 3)
Risques importants potentiels	- Autres événements d'origine immunologique (encéphalite, syndrome myasthénique) - Réaction cutanée grave - Immunogénicité - Toxicité embryo-fœtale
Informations manquantes	- Tolérance chez les patients avec : o Une maladie auto-immune o VIH, hépatite B ou hépatite C o Une transplantation d'organe o Données de tolérance à long terme - Tolérance et efficacité chez les patients immunodéprimés

** A la suite d'un signal reçu de l'Agence européenne du médicament (EMA), le risque de pancréatite immunologique a été reclassé en tant que risque identifié important (précédemment classé comme risque potentiel important) sur la base d'une évaluation de tous les cas de pancréatite déclarés pour avélumab à la date du 22 septembre 2018.*

10.5.3 Données issues du RCP

« Avélumab est le plus fréquemment associé à des effets indésirables d'origine immunologique. La plupart d'entre eux, y compris les réactions sévères, se sont résolus après instauration d'un traitement médical approprié ou arrêt d'avélumab. […]

La sécurité d'emploi d'avélumab en monothérapie a été évaluée chez 1 738 patients atteints de tumeurs solides, y compris de CCM métastatique, ayant reçu 10 mg/kg d'avélumab toutes les 2 semaines dans des études cliniques. Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents avec avélumab étaient des cas de fatigue (32,4 %), des nausées (25,1 %), des diarrhées (18,9 %), une diminution de l'appétit (18,4 %), une constipation (18,4 %), des réactions liées à la perfusion (17,1 %), une perte de poids (16,6 %) et des vomissements (16,2 %).

Les effets indésirables de grades ≥ 3 les plus fréquents étaient une anémie (6,0 %), une dyspnée (3,9 %) et des douleurs abdominales (3,0 %). Les effets indésirables graves étaient des effets indésirables d'origine immunologique et des réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4 du RCP). […]

Pneumopathie d'origine immunologique
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, des pneumopathies d'origine immunologique ont été observées chez 1,2 % (21/1 738) des patients. L'issue a été fatale pour 1 de ces patients (0,1 %). La pneumopathie d'origine immunologique était de grade 4 chez 1 patient (0,1 %) et de grade 3 chez 5 patients (0,3 %). […]

Hépatite d'origine immunologique
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, des hépatites d'origine immunologique ont été observées chez 0,9 % (16/1 738) des patients. L'issue a été fatale pour 2 de ces patients (0,1 %), et l'hépatite d'origine immunologique était de grade 3 chez 11 patients (0,6 %). […]

Colite d'origine immunologique
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, des colites d'origine immunologique ont été observées chez 1,5 % (26/1 738) des patients. Chez 7 de ces patients (0,4 %), la colite d'origine immunologique a été de grade 3. […]

Pancréatite d'origine immunologique
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, des pancréatites d'origine immunologique ont été observées chez moins de 1 % (1/4 000) des patients dans les études cliniques avec différents types de tumeurs […]

Myocardite d'origine immunologique
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, des myocardites d'origine immunologique ont été observées chez moins de 1 % (5/4 000) des patients dans les études cliniques avec différents types de tumeurs […]

Endocrinopathies d'origine immunologique
Troubles thyroïdiens
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, 6 % (98/1 738) des patients ont présenté des troubles thyroïdiens d'origine immunologique, incluant 90 patients (5 %) avec une hypothyroïdie, 7 patients (0,4 %) avec une hyperthyroïdie et 4 patients (0,2 %) avec une thyroïdite. Les troubles thyroïdiens d'origine immunologique ont été de grade 3 chez 3 patients (0,2 %). […]

Insuffisance surrénalienne
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, une insuffisance surrénalienne d'origine immunologique a été observée chez 0,5 % (8/1 738) des patients. L'insuffisance surrénalienne d'origine immunologique a été de grade 3 chez 1 patient (0,1 %) […]

Diabète de type 1
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, des cas de diabète de type 1 sans autre étiologie connue ont été observés chez 0,1 % (2/1 738) des patients ; les deux réactions étaient de grade 3 et ont entraîné l'arrêt définitif d'avélumab. […]

Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, des cas de néphrite d'origine immunologique ont été observés chez 0,1 % (1/1 738) des patients traités par avélumab, entraînant l'arrêt définitif d'avélumab. »

010.6 Données d'utilisation

10.6.1 Rappel des données d'ATU

BAVENCIO (avélumab) a fait l'objet d'une ATU de cohorte en France du 20 mars au 11 décembre 2017 pour les patients adultes atteints d'un CCM métastatique, dont la maladie a progressé après avoir reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure (avec un minimum de 2 cycles).

Pour rappel, 56 patients ont été traités dans le cadre de l'ATU de cohorte (dont 9 transferts d'ATU nominatives). La majorité des patients étaient des hommes (n=37, 66%) et avaient un âge supérieur à 65 ans (n=48, 86%). Le score ECOG était majoritairement de 0 (n= 22 patients, 39,3%) et de 1 (n= 28 patients, 50%). La métastase était située localement dans 18% (n=10) des cas et à distance dans 82% (n=46) des cas. L'ancienneté du diagnostic de la maladie métastatique présentait une médiane de 543 jours (min : 7 ; max : 2561).

A la visite du 3ème mois de suivi, des données étaient disponibles pour 22 patients. A cette date, 14 réponses ont été obtenues (4 CR et 10 PR). La maladie était stable (MS) pour 4 patients et une progression a été observée pour 4 patients. A la visite à 6 mois de suivi, des données étaient disponibles pour 7 patients (2 CR, 4 RP et 1 MS). A la visite à 9 mois de suivi, des données étaient disponibles pour 1 patient (RC).

Les données de tolérance disponibles concernaient les 38 patients traités en ATU nominative (30 patients en 2L et 8 patients en 1L) et 56 patients dans l'ATU de cohorte. Au cours de la période, 14 cas de pharmacovigilance ont été reçus et approuvés pour 28 EI dont 20 étaient graves. Il s'agissait majoritairement de troubles généraux et anomalies au site d'administration (essentiellement frissons et fièvres) selon la classification MedDRA. Au total, 13 décès ont été rapportés mais aucun n'a été considéré comme étant relié au traitement. Pour 11 patients, le traitement a été arrêté en raison du décès et pour les 2 autres, le traitement a été arrêté avant le décès.

Aucune donnée actualisée n'a été fournie par le laboratoire.

10.6.2 Données relatives au registre sollicité par la CT

Lors de l'évaluation initiale, la CT a notamment demandé la mise à disposition de données issues d'un registre (donc exhaustif) recensant tous les patients traités par BAVENCIO (avélumab) en France. Ces données devront permettre la description :

- des caractéristiques des patients pris en charge pour un CCM métastatique, y compris le statut vis-à-vis de l'immunodépression et les antécédents de traitement (avec une description des lignes de traitements antérieurs et du nombre de cycles) ;
- de l'évolution des patients traités par BAVENCIO (avélumab) notamment en termes de répondeurs et de maintien de la réponse, et en termes de survie globale ;
- du profil de tolérance de BAVENCIO (avélumab) ;
- des traitements des patients en échec à BAVENCIO (avélumab).

Afin de répondre à cette demande, le laboratoire a fourni un protocole d'étude à partir des données du registre CARADERM. Dans la mesure où le réseau CARADERM regroupe environ 80 % des centres dans lesquels sont traités les patients atteints de CCMm, le laboratoire a également prévu une étude sur base de données administratives (SNDS)[21] afin de compléter le recueil d'information qui sera fait via la base CARADERM. Les résultats finaux de l'étude SNDS sont attendus pour fin 2022.

A l'occasion de cette réévaluation et dans l'attente de l'analyse finale de l'étude de cohorte rétrospective réalisée à partir de la base CARADERM prévue en 2022, le laboratoire a fourni des rapports préliminaires[22,23] (date du gel de base : 23 septembre 2019) afin de décrire notamment les caractéristiques des patients atteints d'un CCM métastatique traités par BAVENCIO (avélumab).

[21] Etude observationnelle visant à décrire les modalités d'utilisation de BAVENCIO chez les patients atteints d'un carcinome à cellule de Merkel métastatique, en conditions réelles d'utilisation

[22] A retrospective and observational study to describe the use of Bavencio in patients with metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC) under real-life conditions in France between 2016 and 2020, First descriptive report, Final version - 29th October 2019

[23] A retrospective and observational study to describe the use of Bavencio in patients with metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC) under real-life conditions in France between 2016 and 2020, First descriptive report (mMCC Patients receiving Bavencio in second line of treatment (therapy) and later), version V7.0 - January 15th, 2020

10.6.2.1 Méthodologie de l'étude CARADERM

Il s'agit d'une étude de cohorte, observationnelle, rétrospective, nationale et multicentrique dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité d'avélumab en 2ème ligne et plus) en termes de survie globale à 24 mois en condition réelle d'utilisation chez des patients adultes français atteints d'un CCM métastatique et traités par BAVENCIO (avélumab) dans un des centres du réseau CARADERM entre 2016 et 2021.
Les objectifs secondaires sont de décrire les caractéristiques des patients et la prise en charge de leur maladie, évaluer la survie sans progression, le temps jusqu'au traitement ultérieur, le pourcentage de réponse objective, la durée de la réponse et la prise en charge des patients en cas d'arrêt de traitement due à une progression.

Tous les patients ≥ 18 ans avec un diagnostic de CCM métastatique et traités par BAVENCIO (avélumab) dans un centre du réseau CARADERM ont été inclus dans l'étude à partir d'Août 2016. Il n'y avait pas d'autres critères de sélection.
Les données des patients inclus dans cette étude proviennent de la base de données CARADERM et ont été collectés rétrospectivement à partir des CRF (Case Report Form).

10.6.2.2 Résultats préliminaires de l'étude CARADERM

Sur la base des données du réseau CARADERM, 711 patients ont été identifiés avec un diagnostic de CCM. Après exclusion des patients atteints d'un CCM non métastatique (n = 342) et des patients dont le statut métastatique n'était pas connu en raison de données manquantes (n = 177), 192 patients ont été identifiés comme métastatiques parmi lesquels 85 (44,3%) ont été traités par BAVENCIO (avélumab) dont 51 en 2ème ligne et plus.

Au total, 19 sites affiliés au réseau CARADERM et experts dans la prise en charge de carcinome à cellules de Merkel ont participé à l'étude (89,5 % de Centre Hospitalier Universitaire (CHU) et 10,5 % de Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) répartis sur tout le territoire).

Les résultats préliminaires concernent uniquement l'analyse descriptive des patients monitorés entre avril et juin 2019 et traités par BAVENCIO (avélumab) en 2ème ligne de traitement et plus ainsi que l'analyse préliminaire de leur survie.
L'analyse finale de cette étude est prévue en 2022.

◗ Disposition des patients

A la date de l'analyse, les données disponibles concernent les 51 patients adultes atteints d'un CCM métastatique, traités par BAVENCIO (avélumab) en 2ème ligne et plus et monitorés entre avril et juin 2019.
Afin de classifier les patients selon la ligne de traitement du CCM métastatique pour l'instauration de BAVENCIO (avélumab), les conventions suivantes ont été appliquées :

- seules les chimiothérapies et immunothérapies pouvaient être considérées comme des lignes de traitement ;
- la radiothérapie, chirurgies et tout autre traitement (incluant les analogues de la somatostatine) ne constituaient pas des lignes de traitement ;
- une modification du traitement de première ligne donnait lieu à l'instauration d'un traitement de seconde ligne quelle que soit la réponse à la chimiothérapie ou immunothérapie.

Une majorité de la population analysable a reçu BAVENCIO (avélumab) dans le cadre de l'ATU (12 patients en ATU nominative, 23 patients en ATU de cohorte) et 15 patients durant la période post ATU. Sur les 56 patients traités dans le cadre de l'ATU de cohorte, 49 ont été traités dans un centre du réseau CARADERM. Parmi ceux-ci, seuls 23 ont été inclus dans cette analyse (cf. Paragraphe 8.6.1 Rappel des données d'ATU). Il convient donc de souligner le manque d'exhaustivité pour ce rapport préliminaire.

Au total, parmi les 51 patients inclus dans l'étude à la date de l'analyse, 43 ont reçu BAVENCIO (avélumab) en 2ème ligne, 7 en 3ème ligne et 1 en 4ème ligne.

Caractéristiques des patients

Les patents étaient en majorité des hommes (62,7 %), d'âge médian 75 ans, en bon état général (score de performance ECOG 0 ou 1 : 37/39 ou 94,9 %), avec des comorbidités (92,2 %). Une majorité des patients était à un stade avancé (stade AJCC III et IV pour 64,7 %) mais n'avaient pas de métastases à distance dans 63,6 % des cas.

Parmi les 35 patients sans métastase à distance au diagnostic, près de la moitié (n = 17 ; 48,6 %) ont reçu radiothérapie et chirurgie. Sept patients respectivement ont reçu seulement une chirurgie d'excision et 7 patients seulement une radiothérapie.

Tableau 9. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients (étude de cohorte CARADERM)

Caractéristiques	Patients traités par BAVENCIO monitorés entre avril et juin 2019 (n=51) N (%)
Genre, n (%)	
Homme	32(62,7)
Femme	19 (37,3)
Age au diagnostic, année	
Médiane	75,0
Moyenne	72,7
≤ 60 ans	6 (11,8)
> 60 ans	45 (88,2)
Score de performance ECOG, n (%)	N = 39
0	22 (56,4)
1	15 (38,5)
2	1 (2,6)
3	1 (2,6)
Manquant	12
Comorbidités, n (%)	47 (92,2)
Immunosuppression, n (%)	3 (5,9)
Stade AJCC au diagnostic, n (%)	
0	0 (0)
I	6 (11,8)
II	4 (7,9)
III	17 (33,3)
IV	16 (31,4)
Inconnu	8 (15,7)
Taille de la tumeur primitive - mm	N **= 30**
Moyenne	39,0
Médiane	30,0
Métastases à distance, n (%)	N = 44
Oui	16 (36,4)
Non	28 (63,6)
Manquant	7
Site des métastases à distance, n (%)	N = 15
Ganglions	11 (68,8)
Os	6 (37,5)
Peau	3 (18,8)
Poumon	2 (12,5)
Cérébrale	1 (6,3)
Pleural	1 (6,3)
Manquant	1
Traitement initial des patients (sauf stade IV), n (%)	N = 35
Chirurgie d'excision	7 (20,0)
Radiothérapie	7 (20,0)
Chirurgie + radiothérapie	17 (48,6)
Ni chirurgie ni radiothérapie	4 (11,4)
Chimiothérapie reçue avant BAVENCIO, n (%)	N = 51
Cisplatine/carboplatine + étoposide	20 (77,0)
Etoposide	4 (15,4)
Autre	2 (7,6)
Manquante	25
Réponse à la chimiothérapie – n (%)	N = 22
Progression	5 (27,8)
Réponse partielle	7 (38,9)
Réponse complète	6 (33,3)
Manquant	4

Traitements antérieurs à BAVENCIO (avélumab)

Parmi les 51 patients traités par BAVENCIO (avélumab) en 2ème ligne et plus, 98,0 % (n = 50) ont reçu de la chimiothérapie avant BAVENCIO et 1 patient a reçu chimiothérapie associée à de l'immunothérapie.

La nature de la chimiothérapie utilisée était manquante dans la moitié des cas (25/51). Parmi les 26 patients pour lesquels la chimiothérapie était connue, 20 patients (77,0%) ont reçu l'association cisplatine ou carboplatine associé à l'étoposide, et 4 patients (15,4 %) ont reçu de l'étoposide seul.

Le pourcentage de réponse objective à la chimiothérapie administrée avant BAVENCIO (avélumab) a été de 72,2 % (7 RP + 6 RC) pour les 22 patients en stade III et IV analysables.

Pourcentage de réponse objective à BAVENCIO (avélumab)

Parmi les 51 patients inclus dans cette analyse, le pourcentage de réponse objective à BAVENCIO (avélumab) a été de 56,8 % (13 réponses partielles et 12 réponses complètes sur 44 patients sans données manquantes).

Tableau 10. Pourcentage de réponse à BAVENCIO (avélumab) en 2ème ligne et plus (étude de cohorte CARADERM)

	Patients traités par BAVENCIO et suivis entre avril et juin 2019 (n=51) *N (%)*
Type de réponse – n (%) Réponse complète (CR) Réponse partielle (PR) Maladie stable (SD) Progression Non applicable Manquante	N = 44 12 (27,3) 13 (29,5) 2 (4,5) 14 (31,8) 3 (6,8) 7
Pourcentage de réponse objective (ORR = CR + PR), n (%) [IC95%]	25 (56,8) [42,2 ; 70,3]

Parmi les 25 patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle, la durée médiane de réponse a été de 15,3 mois (min : 1,2 ; max : 31,5 mois).

Survie sans progression

Pour les 51 patients inclus dans cette analyse, la médiane de survie sans progression à BAVENCIO (avélumab) a été de 3,0 mois ; $IC_{95\%}$ [2,1 ; 7,5]. La durée médiane de suivi n'est pas disponible dans le rapport.

Tableau 11. Survie sans progression chez les patients traités par BAVENCIO (avélumab) en 2ème ligne et plus (étude de cohorte CARADERM)

	Patients traités par BAVENCIO et suivis entre avril et juin 2019 (n=51) *N (%)*
Statut – n (%) Vivant sans progression Progression (dont décès) Perdu de vue	N = 51 12 (23,5) 38 (74,5) 1 (2,0)
Survie sans progression Médiane 12 mois 18 mois 24 mois	 3,0 [2,1 ; 7,5] 31,9 % [19,6 ; 44,9] 26,7 % [15,0 ; 39,8] 20,7 % [10,1 ; 34,0]

Survie globale

Pour les 51 patients inclus dans cette analyse, la médiane de survie globale n'était pas atteinte ($IC_{95\%}$ [9,9 ; NR]). Le taux de survie globale estimé à 24 mois a été de 57,1 % ; $IC_{95\%}$ [40,7 ; 70,5]. La durée médiane de suivi n'est pas disponible dans le rapport.

Tableau 12. Survie globale chez les patients traités par BAVENCIO (avélumab) en 2ème ligne et plus (étude de cohorte CARADERM)

	Patients traités par BAVENCIO et suivis entre avril et juin 2019 (n=51) *N (%)*
Statut – n (%)	N = 51
Vivant	31 (60,8)
Décès	19 (37,3)
Perdu de vue	1 (2,0)
Survie globale	
Médiane	NR [9,9 ; NR]
12 mois	60,3 % [44,2 ; 73,0]
18 mois	57,1 % [40,7 ; 70,5]
24 mois	57,1 % [40,7 ; 70,5]

Traitements reçus après échec de BAVENCIO (avélumab)

Parmi les 51 patients ayant reçu BAVENCIO (avélumab), à la date d'analyse, 33 ont arrêté le traitement. Parmi ceux-ci, 14 (42,4 %) n'ont reçu aucun traitement ultérieur, 6 patients (18,2 %) ont reçu de la chimiothérapie, 4 patients ont reçu de la radiothérapie (12,1 %), 3 patients de l'immunothérapie (9,1 %), 3 patients des soins palliatifs (9,1 %), 2 patients de la radiothérapie et des soins palliatifs (6,1 %) et un patient une chirurgie (3 %). Parmi les patients ayant reçu de l'immunothérapie, 2 patients ont reçu du pembrolizumab et 1 patient a été retraité par avélumab.
La nature des chimiothérapies reçues après BAVENCIO (avélumab) n'est pas disponible dans le rapport d'étude.

Aucune donnée de tolérance n'est disponible dans le rapport préliminaire.

010.7 Résumé & discussion

Lors de l'évaluation initiale de BAVENCIO (avélumab) dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique (avis du 19 septembre 2018)[3], la Commission a rendu un avis favorable à son remboursement uniquement en 2ème ligne de traitement et plus. Le maintien de cet avis favorable a été conditionné à la soumission, dans un délai maximum d'1 an à compter de l'avis initial, de données de comparaison de BAVENCIO (avélumab) à la prise en charge usuelle de ces patients. La Commission avait précisé que cette comparaison pouvait s'appuyer notamment sur les données issues du réseau CARADERM.
Le présent avis concerne donc la réévaluation de BAVENCIO (avélumab) demandée par la Commission chez les patients précédemment traités (2ème ligne et plus).

Comparaison à la prise en charge usuelle

Dans l'objectif de réaliser une comparaison indirecte entre les patients traités par BAVENCIO (avélumab) en 2ème ligne métastatique et plus et les patients traités par chimiothérapie (« contrôle historique »), le laboratoire a eu recours à la base de données CARADERM qui recense plus de 711 patients ayant un carcinome à cellule de Merkel tous stades confondus (à août 2019). Toutefois, cette comparaison indirecte n'a pu être réalisée en raison du faible effectif de patients traités par chimiothérapie conventionnelle pour lesquels des données ont été recueillies. En effet, seules les données de 3 patients traités par chimiothérapie en 1ère et 2ème ligne (sans avoir reçu d'immunothérapie par la suite) sont exploitables. Selon le laboratoire, le faible nombre de patients identifiés s'explique par la mise en place récente de la base (2014), concomitamment à celle de l'étude JAVELIN Merkel 200, ainsi qu'à de nombreuses données manquantes dans la base (notamment pour 177 patients de la base non traités par BAVENCIO et dont le statut métastatique n'est pas connu).

Etude JAVELIN MERKEL 200 – Partie A

A l'occasion de la réévaluation, le laboratoire a fourni les résultats actualisés de la cohorte A de l'étude JAVELIN MERKEL 200 (patients en 2ème ligne et plus), une étude de phase II de preuve de concept, non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'avélumab en termes

de réponse globale chez des patients atteints d'un CCM métastatique et dont les résultats de l'analyse principale et d'analyses exploratoires ont été analysés par la Commission dans son avis de septembre 2018.

Efficacité

Pour rappel, la cohorte A de l'étude JAVELIN MERKEL 200 était composée de 88 patients, âgés en médiane de 72,5 ans, en bon état général (ECOG 0 : 55,7% ou 1 : 44,3%) et dont près de 65 % avaient été préalablement traités par chimiothérapie (principalement étoposide, carboplatine et cisplatine). A noter que cette étude a été réalisée avec une posologie adaptée au poids du patient (10 mg/kg toutes les 2 semaines) alors que, depuis octobre 2019, cette posologie a été modifiée par l'AMM et remplacée par une posologie à dose fixe (800 mg toutes les 2 semaines).
Les résultats actualisés sont issus d'une analyse exploratoire post-hoc à 36 mois suivant l'inclusion du dernier patient (soit après un suivi médian de 40,8 mois ; Q1-Q3 : [39,0 ; 43,5]). A cette date (14 septembre 2018), le pourcentage de réponse objective (ORR) évalué par un comité de revue indépendant selon les critères RECIST 1.1 et correspondant au pourcentage de patients en réponse complète et partielle (critère de jugement principal) a été de 33,0 % (n = 29 ; $IC_{95\%}$ [23,3 ; 43,8]). Les résultats sur les critères de jugement secondaires suggèrent également une durée médiane de réponse de 40,5 mois [18,0 ; -], une durée médiane de survie sans progression de 2,7 mois [1,4 ; 6,9] et une durée médiane de survie globale de 12,6 mois [7,5 ; 17,1]. Ces résultats sont du même ordre que ceux observés lors de l'analyse exploratoire réalisée à 18 mois, après un suivi médian de 21,9 mois.
Aucune donnée de qualité de vie robuste (c'est-à-dire issue d'une étude randomisée, comparative, menée en double aveugle) n'est disponible.

Tolérance

Les données de tolérance de l'étude JAVELIN MERKEL 200 – Partie A ont rapporté la fatigue (pour 39,8 % des patients), la nausée (27,3 %), la diarrhée (26,1 %), la diminution de l'appétit (23,9%) et l'œdème périphérique (21,6 %) comme les événements indésirables (EI) les plus fréquents. Les EI graves les plus fréquemment rapportés ont été l'anémie (11,4 %), la progression de la maladie (9,1 %), l'hypertension (6,8 %) et la lymphopénie (6,8 %). Au total, 10 patients (11,4 %) ont eu un EI ayant entrainé un arrêt définitif du traitement et 13 patients (14,8 %) ont eu un événement indésirable ayant entrainé le décès (aucun n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur).
Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, on note des EI immunologiques pour 19 patients (21,6 %), principalement hypothyroïdies, rash, diarrhées et érythème, et des réactions à la perfusion qui ont également concerné 19 patients (21,6 %), principalement répertoriées lors du premier cycle de traitement.
A noter que les événements indésirables d'intérêt particulier cités dans le PGR sont d'origine immunologique (pancréatite, pneumonie hépatite, colite, endocrinopathies, myosite, syndrome de Guillain-Barré, uvéite, néphrite etc.) et des réactions sévères liées à la perfusion (grades ≥ 3). Le risque important de pancréatite d'origine immunologique a été récemment reclassé en tant que risque identifié (précédemment classé comme risque potentiel).

Données d'utilisation

Le laboratoire a également déposé les résultats préliminaires d'une étude de cohorte nationale observationnelle rétrospective menée en conditions réelles d'utilisation à partir de la base CARADERM permettant de décrire les patients atteints d'un CCM métastatique et traités par BAVENCIO (avélumab) dans un des centres du réseau CARADERM en France. La mise en place de cette étude a été demandée par la Commission lors de l'avis initial.

Au total, 51 patients adultes atteints de CCM métastatique, monitorés entre avril et juin 2019 et traités par BAVENCIO (avélumab) en 2ème ligne de traitement et plus, dans 19 centres du réseau CARADERM, ont été inclus dans cette analyse préliminaire. Parmi ces 51 patients, 43 patients ont reçu BAVENCIO (avélumab) en 2ème ligne et 8 l'ont reçu en 3ème ligne et plus.
Les patients étaient en majorité des hommes (62,7 %), d'âge médian 75 ans, de score de performance ECOG 0 ou 1 dans 94,9 % des cas. Parmi les 51 patients traités par BAVENCIO (avélumab) en 2ème ligne et plus, la chimiothérapie de première ligne était connue pour seulement 26 patients (il s'agissait de l'association cisplatine ou carboplatine + étoposide pour 20 d'entre eux).

La durée du suivi médian n'est pas décrite dans le rapport. Le pourcentage de réponse objective à BAVENCIO (avélumab) a été de 56,8 % (13 réponses partielles et 12 réponses complètes) chez les 44 patients pour lesquels les données sont disponibles. A la date de l'analyse, la médiane de survie sans progression était de 3,0 mois. La médiane de survie globale n'était pas atteinte à la date d'analyse. Le taux de survie globale à 24 mois a été estimé à 57,1 % $IC_{95\%}$ [40,7% ; 70,5%]. Enfin, parmi les 33 ayant arrêté le traitement par BAVENCIO (avélumab), 14 (42,4 %) n'ont pas reçu de chimiothérapie ou d'immunothérapie ultérieure, 6 patients (18,2 %) ont reçu de la chimiothérapie, 4 patients ont reçu de la radiothérapie (12,1 %) et 3 patients de l'immunothérapie (9,1 %). La nature des chimiothérapies reçues après BAVENCIO (avélumab) n'est pas détaillée dans le rapport d'étude. L'analyse finale de cette étude est prévue courant 2022.
La portée des données d'efficacité préliminaires est limitée par le caractère rétrospectif, le manque d'exhaustivité des patients traités par BAVENCIO (avélumab) et les nombreuses données manquantes, avec notamment l'absence de descriptif des patients non suivis dans la cohorte.

Discussion

Au total, compte tenu :

- de l'absence de donnée de comparaison à la prise en charge usuelle des patients alors qu'une étude comparative semblait réalisable dans le développement du médicament et que la comparaison indirecte demandée par la Commission n'a pu être réalisée,
- des données d'efficacité et de tolérance déjà disponibles issues de l'étude de phase II de preuve de concept JAVELIN Merkel 200 non comparative ayant évalué BAVENCIO (avélumab) chez 88 patients et des limites méthodologiques inhérentes à ce type d'étude,
- des données actualisées avec un suivi médian de 36 mois montrant des résultats du même ordre que ceux déjà analysés (pourcentage de réponse objective de 33% avec une durée médiane de réponse de 40,5 mois, médianes de survie sans progression et de survie globale de 2,7 mois et de 12,6 mois et survie globale à 3 ans de 32 %),
- de la réalisation de l'étude de phase II avec une dose d'avélumab proportionnelle au poids du patient (10 mg/kg toutes les 2 semaines), alors que cette posologie a été remplacée dans l'AMM de BAVENCIO (avélumab) par une dose fixe (800 mg toutes les 2 semaines) qui repose sur une modélisation de la relation dose-exposition, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance,
- du profil de tolérance de l'avélumab principalement marqué par des événements immunologiques et des réactions sévères liées à la perfusion et de l'absence de données de tolérance à long terme,
- des données préliminaires en conditions réelles d'utilisation issues de la base de données CARADERM concernant les patients en 2ème ligne de traitement qui ne sont pas exhaustives des patients ayant été traités par BAVENCIO (avélumab),

les données disponibles ne permettent toujours pas de démontrer l'impact de BAVENCIO (avélumab) sur la qualité de vie et la mortalité des patients atteints d'un CCM métastatique en 2ème ligne de traitement.
BAVENCIO (avélumab) reste cependant susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin de santé médical mal couvert identifié en 2ème ligne métastatique et plus.

010.8 Programme d'études

10.8.1 Engagement dans le cadre de l'AMM conditionnelle

AMM conditionnelle dans l'attente de la soumission des résultats de la partie B (patients naïfs de traitement) de l'étude de phase II (EMR 100070-003 ou JAVELIN Merkel 200). Ces résultats ont été soumis à l'EMA fin novembre 2019.

10.8.2 Etudes en cours dans l'indication

Plusieurs études menées par le laboratoire sont en cours dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules de Merkel (CCM) :

- une étude de cohorte non-interventionnelle réalisée en Allemagne afin d'évaluer les caractéristiques et la prise en charge des patients avec un CCM et d'obtenir des données supplémentaires d'efficacité et de tolérance de l'avélumab (notamment chez les patients immunodéprimés). Le 1er rapport intermédiaire est attendu pour le 31 décembre 2019 et le rapport final pour le 31 décembre 2024.
- Une étude de cohorte nationale observationnelle rétrospective, réalisée à partir de la base de données CARADERM, et dont les objectifs sont d'évaluer, en conditions réelles d'utilisation, la survie globale (SG) et les caractéristiques des patients atteints d'un CCM métastatique et traités par BAVENCIO (avélumab) en France comme demandé par la Commission dans son avis initial. Les résultats d'une première analyse descriptive sont décrits dans le présent avis. Les résultats finaux sont attendus fin 2022.
- une étude non interventionnelle rétrospective, réalisée à partir du SNDS en complément de l'étude rétrospective menée sur la base de données CARADERM, dans le but de recenser l'ensemble des patients présentant un CCMm et traités par BAVENCIO (avélumab) en France. Le protocole est en cours de finalisation. Le 1er rapport intermédiaire est attendu pour le dernier trimestre 2020 et le rapport final pour le dernier trimestre 2022.

A noter qu'une étude de phase III n'est pas prévue par le laboratoire dans le traitement des adultes atteints de CCM métastatique en particulier chez les patients naïfs de chimiothérapie.
Une étude institutionnelle (*University of Washington*) de phase III en double-aveugle versus placebo est cependant en cours dans le traitement adjuvant du carcinome à cellules de Merkel de stade III ou IIIB (résultats attendus pour 2024)[24].

10.8.3 Développements dans d'autres indications

Hormis l'indication de carcinome à cellules rénales (CCR) dans laquelle BAVENCIO (avélumab) est en cours d'évaluation par la Commission, cette spécialité a également été développé dans différents cancers (cf. tableau 13 ci-dessous).
A noter cependant que le développement a été arrêté dans le cancer gastrique avancé, dans le cancer de l'ovaire et dans le cancer de la tête et de cou en raison d'études de phase III non concluantes.

Tableau 13. Etudes en cours ou arrêtées dans les indications autres que celle concernée par la demande

Nom de l'étude	Type d'étude	Disponibilité des données
CBNPC		
JAVELIN Lung 200 (NCT02395172)	Etude randomisée, en ouvert, évaluant avélumab vs docétaxel chez des patients avec un cancer bronchique non à petites cellules (CBPNPC) ayant progressé après un traitement contenant du platine (2L).	Janvier 2023
JAVELIN Lung 100 (NCT02576574)	Etude randomisée, en ouvert, évaluant avélumab vs un traitement à base de platine chez des patients avec un CBPNPC métastatique ou récidivant non précédemment traités (1L).	Septembre 2024
Cancer gastrique		
JAVELIN Gastric 100 (NCT02625610)	Etude randomisée, en ouvert, évaluant un traitement d'entretien avec avélumab vs une chimiothérapie continue en 1ère ligne chez des patients avec un adénocarcinome de l'estomac, non résécable, localement avancé ou métastatique n'ayant pas reçu précédemment de chimiothérapie (1L)	Mars 2024 (Echec de cette étude sur la survie globale[25])

[24] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03271372
[25] https://www.apmnews.com/depeche/86828/343283/dans-la-vie-de-l-industrie-pfizer---merck-kgaa---essais-cliniques---cancer

JAVELIN Gastric 300 (NCT02625623)	Etude randomisée, en ouvert, évaluant avélumab + meilleurs soins de support vs traitement choisi par le médecin + meilleurs soins de support chez des patients avec un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne, histologiquement confirmé, non résécable, récidivant, ou métastatique, et ayant reçu 2 lignes de traitements systémiques (3L+)	Septembre 2022 (Echec de cette étude sur la survie globale[26])
Cancer de l'ovaire		
JAVELIN Ovarian 100 (NCT02718417)	Etude multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant avélumab administré seul ou en association avec de la doxorubicine liposomale pégylée vs doxorubicine liposomale pégylée seule chez des patients avec un cancer péritonéal, des trompes de Fallope, ovarien épithélial, confirmé par histologie réfractaire / résistant au platine.	Etude arrêtée précocement[27]
JAVELIN Ovarian PARP 100 (NCT03642132)	Etude de phase 3, multicentrique, randomisée en ouvert, évaluant un traitement d'entretien par avélumab chez des patientes avec un cancer ovarien épithélial, des trompes de Fallope, péritonéal de stade III-IV, confirmé par histologie, incluant les tumeurs ovariennes mixtes malignes de haut grade.	Etude arrêtée précocement[28]
JAVELIN Ovarian 200 (NCT02580058)	Etude de phase 3, multicentrique, randomisée en ouvert, évaluant une chimiothérapie par doxorubicine liposomale pégylée, une immunothérapie par avélumab et l'association des deux traitements chez des patientes avec un cancer de l'ovaire résistant ou réfractaire à la chimiothérapie à base de platine	Echec de cette étude sur la survie globale et la survie sans progression[29]
Carcinome urothélial		
JAVELIN Bladder 100 (NCT02603432)	Étude randomisée, évaluant le traitement d'entretien par avélumab + BSC vs. BSC seul chez des patients avec un carcinome urothélial confirmé par histologie, localement avancé non résécable ou métastatique de stade IV à l'initiation de la chimiothérapie de 1ère ligne.	Juillet 2020
Cancer tête et cou		
JAVELIN Head and Neck 100 (NCT02952586)	Etude internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant l'association avélumab + radiochimiothérapie vs radiochimiothérapie seule chez les patients adultes avec un cancer tête et cou (cavité buccale, oropharynx, hypopharynx ou larynx) localement avancé (1L).	Etude arrêtée précocement[30]
Lymphomes diffus à grandes cellules B		
JAVELIN DLBCL (NCT02951156)	Etude internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant avélumab/utomilumab/rituximab ou avélumab/utomilumab/azacitidine ou avélumab/rituximab/bendamustine vs traitement de choix de l'investigateur (rituximab/bendamustine ou rituximab/gemcitabine/oxaliplatine) chez des patients atteints de Lymphomes diffus à grandes cellules B en rechute/réfractaire après avoir reçus ≥ 2 et ≤ 4 lignes de traitement associant rituximab et chimiothérapie.	Mai 2021

011 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En cas de maladie localisée [aux stades I (T < 2 cm) et II (T ≥ 2 cm) et en l'absence d'atteinte des ganglions locaux], le traitement associe une exérèse chirurgicale et une radiothérapie du site tumoral.
En cas d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux (stade III), le traitement comporte l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive, le curage ganglionnaire de l'aire de drainage et une radiothérapie du site tumoral initial et du site ganglionnaire locorégional. Chez les patients avec une récidive ou une maladie localement avancée, une radiochimiothérapie (radiothérapie plus cyclophosphamide, doxorubicine ou épirubicine et vincristine ; ou cisplatine et étoposide) est une option envisageable.
Au stade métastatique (stade IV) il n'existe pas de standard de traitement. Selon les recommandations[7,10] , bien qu'il n'existe pas de standard de traitement, les médicaments utilisés dans la prise en charge des patients adultes atteints de Carcinome à Cellule de Merkel (CCM)

[26] https://www.apmnews.com/depeche/86828/312596/echec-de-l-avelumab-dans-le-cancer-gastrique-en-troisieme-ligne
[27] https://www.apmnews.com/story.php?uid=86828&objet=329686
[28] https://www.apmnews.com/depeche/86828/333356/nouvel-echec-en-phase-iii-pour-l-avelumab-dans-le-cancer-de-l-ovaire
[29] https://www.apmnews.com/story.php?uid=86828&objet=328049
[30] https://www.apmnews.com/depeche/86828/348485/Arr%C3%AAt

métastatique sont des mono ou polychimiothérapies conventionnelles à base de platine, d'étoposide et/ou d'anthracyclines.
Selon les recommandations nationales du groupe de cancérologie cutanée de la Société française de dermatologie pour la prise en charge du carcinome à cellules de Merkel[10] deux protocoles de chimiothérapie sont préconisés à partir de la 1ère ligne de traitement :

- l'association carboplatine-étoposide ou
- l'association cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine (CAV).

Les recommandations européennes[7] citent quant à elles l'association cisplatine-étoposide comme le traitement le plus utilisé chez les patients avec un statut de performance ECOG préservé.

La toxicité cardiaque (doxorubicine) ou rénale et neurologique (platine) limite fortement l'utilisation de ces chimiothérapies chez les patients âgés précédemment traités pour le stade métastatique. En effet, après échec d'une chimiothérapie au stade métastatique, les contre-indications aux protocoles de chimiothérapie non utilisés en 1ère ligne dans la population concernée ayant un âge médian d'environ 75 ans au diagnostic et des comorbidités sont fréquentes et les soins de support sont discutés.

Selon les recommandations NCCN 2019 (version 1.2020)[14], les traitements proposés pour les formes métastatiques du carcinome à cellules de Merkel sont les suivants :

- inclusion dans un essai clinique (à privilégier)
- interventions à privilégier (données préliminaires issues d'études non randomisées démontrant des pourcentages de réponse durable en comparaison aux cytotoxiques) :
    - avélumab,
    - pembrolizumab,
    - nivolumab
- utiles dans certaines circonstances si le jugement clinique l'exige pour les patients présentant des contre-indications à l'immunothérapie
    - cisplatine ± étoposide
    - carboplatine ± étoposide
    - topotécan
    - cyclophosphamide, doxorubicine (ou épirubicine) et vincristine (CAV).

Place de BAVENCIO (avélumab) dans la stratégie thérapeutique :
Depuis la précédente évaluation, la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée par l'arrivée de nouveaux traitements (seul le pembrolizumab a obtenu une AMM américaine en juillet 2019 mais ne dispose pas d'une AMM en Europe). La place de BAVENCIO (avélumab) en 2ème ligne et plus dans la stratégie thérapeutique n'est donc pas modifiée par rapport au précédent avis. Malgré les incertitudes persistantes liées à l'absence de données comparatives à la prise en charge usuelle des patients, BAVENCIO (avélumab) en monothérapie conserve une place après échec d'une chimiothérapie.

Pour rappel, conformément à l'avis de la commission de la Transparence en date du 19 septembre 2018, en l'absence de données cliniques versus la chimiothérapie habituellement utilisée en première ligne métastatique, BAVENCIO (avélumab) n'a pas de place, en monothérapie, en 1ère ligne métastatique de traitement du carcinome à cellules de Merkel de l'adulte.

012 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

012.1 Service Médical Rendu

◗ Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
◗ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables reste moyen chez les patients prétraités par chimiothérapie au regard des résultats d'efficacité (issus de l'étude de phase II non comparative et de l'étude observationnelle CARADERM) ainsi que de son profil de tolérance.
◗ Malgré l'absence de traitement standard, des alternatives thérapeutiques sont utilisées en pratique clinique en France en 2ème ligne et plus.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :
- la gravité de la maladie,
- sa faible prévalence/incidence,
- du besoin médical mal couvert chez les patients prétraités par chimiothérapie,
- des données préliminaires, non comparatives qui montrent un pourcentage de réponse globale confirmée de l'ordre de 30% (critère de jugement principal) avec un suivi actualisé chez les patients précédemment traités par chimiothérapie mais,
- de l'absence d'étude comparative de phase III sur la mortalité et la qualité de vie, ou à minima d'une comparaison indirecte robuste à la prise en charge usuelle,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,

BAVENCIO (avélumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BAVENCIO (avélumab) 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 sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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.

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant :
- **la demande de la Commission dans son avis initial de disposer de données de comparaison de BAVENCIO (avélumab) à la prise en charge usuelle des patients en 2ème ligne et plus pour quantifier son apport,**
- **l'absence de mise à disposition de ces données comparatives,**
- **les limites méthodologiques des données de suivi de l'étude JAVELIN et des données préliminaires, rétrospectives et observationnelles issues de la base de données CARADERM,**

la Commission n'est pas en mesure d'évaluer l'apport thérapeutique de BAVENCIO (avélumab) par rapport à la prise en charge usuelle. Par conséquent, elle considère que BAVENCIO (avélumab) en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant un carcinome à cellules de Merkel métastatique précédemment traités par chimiothérapie.

012.3 Population cible

La population cible de BAVENCIO (avélumab) en monothérapie est représentée par les adultes ayant un carcinome à cellules de Merkel métastatique après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

La population cible peut être estimée sur la base des éléments suivants :

- Le carcinome à cellules de Merkel est une tumeur rare dont l'incidence n'est pas connue en France. En appliquant le taux d'incidence brut de 0,74 cas pour 100 000 personnes par an[6] à la population française âgée de plus de 18 ans (52 641 954 adultes en France au 1er janvier 2020 selon les derniers chiffres de l'INSEE[31]), l'incidence annuelle du CCM peut-être estimée à 390 cas. Par ailleurs et pour information, les données issues du réseau FRANCIM[6] (couvrant environ 13,5% de la population française métropolitaine) indiquent qu'environ 60 cas par an ont été répertoriés entre 2006 et 2010.
- La population ayant un CCM métastatique correspond à deux sous-populations :
    1) les patients diagnostiqués d'emblée au stade métastatique : en considérant qu'environ 10% des patients ont des métastases à distance d'emblée au moment du diagnostic, 39 patients seraient diagnostiqués au stade métastatique en France chaque année.
    2) les patients évoluant vers un stade métastatique : en estimant que le risque de métastases à distance est de l'ordre de 33% (dans les deux à trois ans qui suivent le diagnostic), 128 patients seraient au stade métastatique en France chaque année.
- En considérant, sur avis d'experts, qu'approximativement tous les patients traités par une première ligne de chimiothérapie rechuteront (dans l'année), 167 patients seraient éligibles à BAVENCIO (avélumab) après échec d'une ligne de chimiothérapie.

La population cible de BAVENCIO dans le carcinome à cellules de Merkel métastatique, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie, est estimée à 167 patients par an.

013 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission s'interroge sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie de BAVENCIO (avélumab) qui repose sur une modélisation de la relation dose-exposition, sans données cliniques d'efficacité et de tolérance générées à la posologie fixe de 800 mg d'avélumab dans l'indication du carcinome à cellules de Merkel métastatique (CCMm) où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.
La Commission questionne donc l'utilisation d'une posologie fixe quel que soit le poids du patient dans cette indication, en particulier considérant les patients de moins de 80 kg pour lesquels une dose inférieure à 800 mg toutes les 2 semaines pouvait être prescrite avant la modification du RCP. Elle aurait souhaité que soit conservée dans l'AMM la possibilité de prescrire en mg/kg.

◗ Demandes de données

La Commission rappelle qu'elle a demandé, lors de son avis initial, la mise à disposition de données issues d'un registre (donc exhaustif) recensant tous les patients traités par BAVENCIO (avélumab) en France. Les résultats définitifs sont attendus courant 2022.

[31] INSEE. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2020, France. Disponible sur : https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926

014 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 22 janvier 2020 Date d'adoption : 5 février 2020 Date d'audition du laboratoire : 18 mars 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentation concernée	BAVENCIO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Boite de 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 415 2 8)
Demandeur	MERCK SERONO
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 18/09/2017 AMM conditionnelle dans l'attente de la soumission des résultats de la partie B (patients naïfs de traitement) de l'étude de phase II (EMR 100070-003 ou JAVELIN Merkel 200). Ces résultats ont été déposés à l'EMA fin novembre 2019. Rectificatif d'AMM : 24/10/2019 - Extension d'indication dans le CCR (en cours d'évaluation par la Commission) - Variation de type II modifiant la rubrique 4.2 du RCP afin de remplacer la posologie de 10 mg/kg par une dose fixe de 800 mg, toutes les deux semaines (objet du présent avis) Plan de gestion des risques (PGR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie médicale Statut orphelin : 14/12/2015 Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) : - *ATU nominatives* : 08/2016 – 12/2017 - *ATU de cohorte* : 03/2017 – 12/2017 (2ème ligne et plus)
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC31 avélumab

015 ANNEXES

015.1 Annexe 1 : Critères de réponse au traitement

Lésions cibles

Réponse complète (CR)	Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur plus petit axe.
Réponse partielle (PR)	Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres.
Maladie stable (SD)	Ni CR, ni PR, ni PD
Progression (PD)	Augmentation ≥ 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm. L'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression. S'il existe une progression par rapport au NADIR et une réponse par rapport à l'examen baseline, c'est la progression qui prévaut.

Lésions non cibles

Réponse complète : Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm.
Réponse incomplète - Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.
Progression : Augmentation indiscutable de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

Réponse globale

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelle lésion		Réponse globale
RC	RC	Non	=	**RC**
RC	Non RC/Non PD	Non	=	**RP**
RC	Non évalué	Non	=	**RP**
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	**RP**
SD	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	**SD**
Pas tous évalués	Non PD	Non	=	**Non-évaluable**
PD	Indifférent	Oui ou non	=	**PD**
Indifférent	PD	Oui ou non	=	**PD**
Indifférent	Indifférent	Oui	=	**PD**

Source : Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47.

015.2 Annexe 2 : Tableau comparatif des modifications du RCP relatives au changement de posologie

Rubriques RCP	AMM en vigueur au 20/06/2019	AMM en vigueur au 24/10/2019
4 .2 Posologie et mode d'administration	(…) Posologie La dose recommandée de Bavencio est de 10 mg/kg de masse corporelle à administrer par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines. L'administration de Bavencio doit être poursuivie selon le schéma recommandé jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients présentant une progression radiologique de la maladie non associée à une détérioration clinique significative, c'est-à-dire les patients ne présentant pas de nouveaux symptômes ou d'aggravation des symptômes existants dont l'indice de performance n'a pas évolué depuis plus de deux semaines et ne nécessitant pas de traitement de rattrapage, peuvent poursuivre le traitement. (…)	(…) Posologie La dose recommandée de Bavencio en monothérapie est de 800 mg à administrer par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines. L'administration de Bavencio doit être poursuivie selon le schéma recommandé jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. (…)
5.2 Propriétés pharmacocinétiques	(…) Linéarité/non-linéarité L'exposition à avélumab augmente de façon proportionnelle à la dose dans l'intervalle posologique de 10 mg/kg à 20 mg/kg toutes les 2 semaines. (…)	La pharmacocinétique (PK) d'avélumab a été évaluée suivant une approche PK de population pour avélumab en monothérapie et avélumab en association avec axitinib. D'après l'analyse PK de population pour avélumab en monothérapie et en association avec axitinib, aucune différence cliniquement significative n'est attendue au niveau de l'exposition à avélumab entre les schémas d'administration toutes les 2 semaines à 800 mg ou à 10 mg/kg. (…) Linéarité/non-linéarité L'exposition à avélumab augmente de façon proportionnelle à la dose dans l'intervalle posologique de 10 mg/kg à 20 mg/kg toutes les 2 semaines. (…)