

INDICATIONS AMM

- **Carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte en monothérapie**

AMM européenne

■ 18/09/2017

Avis de la HAS

■ 19/09/2018 (toutes lignes de traitement, ancienne posologie en mg/kg), 18/03/2020 (patients précédemment traités ; réévaluation suite à la modification de posologie en dose fixe)

JO agrément aux collectivités

■ 01/03/2019

Inscription liste en sus

■ 01/03/2019

◆ CCM métastatique en 1^{ère} ligne : **SMR insuffisant** en l'absence de donnée clinique versus la chimiothérapie habituellement utilisée en 1^{ère} ligne métastatique.

◆ CCM métastatique chez les patients précédemment traités par chimiothérapie :

Avis du 18/03/2020 : **SMR important, ASMR V** compte tenu :

- de la demande de la Commission dans son avis initial de disposer de données de comparaison de Bavencio® à la prise en charge usuelle des patients en 2^{ème} ligne et plus pour quantifier son apport,
 - de l'absence de mise à disposition de ces données comparatives,
 - des 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® par rapport à la prise en charge usuelle.

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® en 2^{ème} 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® en monothérapie conserve une place après échec d'une chimiothérapie.

Recommandation : La Commission s'interroge sur l'**intérêt clinique de la modification de la posologie de Bavencio®** 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 CCM métastatique 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 < 80 kg pour lesquels une dose < 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.**

Avis du 19/09/2018 (pour rappel) : SMR important, ASMR IV. Malgré les données disponibles ayant porté sur une étude simple bras, avec un faible effectif de patients prétraités par chimiothérapie et malgré le peu de données cliniques à long terme, la commission considère que Bavencio® peut être utilisé dans cette indication. 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).

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités uniquement dans cette indication. 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.

❖ **Pertinence scientifique lors de l'évaluation par la HAS**

► **Phase II, multicentrique, internationale, en ouvert, non comparative** (EMR 100070-003/JAVELIN Merkel 200 (Kaufman et al. 2016), (Kaufman et al. 2018)) évaluant l'efficacité d'avélumab en termes de pourcentage de réponse globale (par un comité de revue indépendant) et comportant deux parties :

Partie A : patients **précédemment traités** par chimiothérapie (n=88). Deux tiers des patients (n=58) exprimaient le marqueur PD-L1>1% et un quart (n=19) avaient un marqueur PD-L1>5%. Le **pourcentage de réponse globale observée lors de l'analyse principale a été de 31,8%** (n=28, suivi médian de 10,4 mois) et la **médiane de survie globale de 11,3 mois** (IC_{95%} : 7,5%-14,0%). Avec un recul supplémentaire (suivi médian de 16,4 et 21,9 mois), ce pourcentage a été de 33%.

Patient B (D'Angelo et al. 2018): patients **naïfs de traitement** ou avec une récurrence à distance. Seules les données préliminaires issues d'une analyse intermédiaire sont disponibles (n=112). L'étude étant en cours, le pourcentage de réponse durable (critère de jugement principal), défini par la proportion de patients ayant une réponse globale d'une durée minimum de 6 mois, n'est pas disponible à la date de l'analyse intermédiaire. Les données disponibles concernaient 50 patients ayant 13 semaines de suivi et 39 patients ayant un suivi d'au moins 6 mois. Le pourcentage de réponse globale confirmée a été de :

- 50% (25/50) IC_{95%} [35,5 ; 64,5] chez les 50 patients ayant un suivi d'au moins 13 semaines, la médiane de durée de réponse estimée a été de 11,3 mois IC_{95%} [5,6 ; NE] ;

- 51,3% (20/39) IC_{95%} [34,8 ; 67,6] chez les 39 patients ayant un suivi d'au moins 6 mois.

Parmi les 74 patients ayant reçu au moins une dose d'avélumab, 16 (21,6%) sont décédés. Pour rappel, l'AMM est conditionnée à la mise à disposition des résultats de cette partie B en 2020.

- **Carcinome à cellules rénales (CCR) avancé en 1^{ère} ligne chez l'adulte en association à l'axitinib**

AMM européenne

■ 24/10/2019

Avis de la HAS

■ 13/05/2020

JO agrément aux collectivités

■ 28/07/2020 : uniquement dans le carcinome rénal à **cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires**

Inscription liste en sus

■ Non

SMR modéré uniquement dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, ASMR V compte tenu :

- de la démonstration de supériorité de l'association avélumab + axitinib par rapport au sunitinib, considéré comme un comparateur acceptable, uniquement sur la survie sans progression évaluée par un comité indépendant (critère de jugement principal) lors d'une analyse intermédiaire et avec un court suivi médian (< à un an) :

- dans la sous-population PD- L1 ≥ 1% : 13,8 mois vs 7,2 mois en médiane, HR = 0,61 IC_{95%} [0,47 ; 0,79],

- dans la population ITT : 13,8 mois vs 8,4 mois en médiane ; HR=0,69 IC_{95%} [0,56 ; 0,84] mais,

- de l'absence de supériorité démontrée sur la survie globale (autre critère de jugement principal) lors des 2 premières analyses intermédiaires et dans l'attente des résultats de l'analyse finale, dans un contexte où des comparateurs disposent de cette démonstration,

- du surcroît de toxicité de cette association par rapport au sunitinib avec notamment une fréquence plus élevée d'événements indésirables graves (34,6% vs 28,7%), ou entraînant l'arrêt d'au moins un traitement (22,8% vs 13,4%),
- de l'absence de donnée de qualité de vie à valeur démonstrative.

Place dans la stratégie thérapeutique :

- Tenant compte du développement concomitant entre avélumab et pembrolizumab qui disposent de la même indication AMM en association à l'axitinib et dans l'attente des résultats de l'analyse finale sur la survie globale pour avélumab/axitinib, la Commission considère que **le meilleur niveau de preuve de pembrolizumab sur la survie globale devra être privilégié tout en tenant compte également des profils de tolérance de ces associations.**
- De même, pour le choix entre avélumab/axitinib et nivolumab/ipilimumab dans leur indication commune, à savoir chez les patients ayant un **pronostic intermédiaire ou défavorable**, dans l'attente des résultats de l'analyse finale sur la survie globale pour avélumab/axitinib, la Commission considère que **le meilleur niveau de preuve de nivolumab/ipilimumab sur la survie globale devra être privilégié tout en tenant compte également des profils de tolérance de ces associations et des préférences des patients.**

Recommandations :

- La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude JAVELIN RENAL 101. Ces résultats à plus long terme, attendus pour 2024, ont été requis par l'EMA. Sur la base de ces résultats, elle jugera de l'opportunité de réévaluer cette association et notamment sa place dans la stratégie thérapeutique.
- La Commission s'interroge sur l'intérêt clinique de la posologie d'avélumab à dose fixe de 800 mg, qui repose sur une modélisation de la relation dose-exposition, sans données cliniques d'efficacité et de tolérance générées à cette posologie dans l'indication du carcinome rénal où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient (10 mg/kg). 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. **Elle aurait souhaité que la possibilité de prescrire en mg/kg soit prévue dans l'AMM** conformément à la posologie prévue dans le protocole de l'étude pivot.

❖ **Pertinence scientifique**

► Etude randomisée, multicentrique, en ouvert (B9991003 ou Javelin Renal 101 (Motzer et al. 2019)) évaluant l'avélumab + axitinib (n=442) versus sunitinib (n=444) chez des patients atteints de CCR à cellules claires à un stade avancé ou métastatique non traité. La randomisation a été stratifiée selon l'indice ECOG et la région.

Analyse principale chez les patients avec tumeur PD-L1 positive (expression de PD-L1 ≥ 1%) : La médiane de survie sans progression (co-critère principal) était de 13,8 mois dans le bras avélumab+axitinib *versus* 7,2 mois dans le bras sunitinib (HR=0,61 IC_{95%}(0,47-0,79)). Le taux de survie globale (co-critère principal) était de 13,7% dans le bras avélumab+axitinib *versus* 15,2% dans le bras sunitinib (HR=0,82 IC_{95%}(0,53-1,28)).

Analyse secondaire chez les patients indépendamment de l'expression de PD-L1 : La médiane de survie sans progression était de 13,8 mois dans le bras avélumab+axitinib *versus* 8,4 mois dans le bras sunitinib (HR=0,69 IC_{95%}(0,56-0,84)).

- **Carcinome urothélial** localement avancé ou métastatique en **monothérapie**, traitement d'entretien de 1^{ère} ligne des patients adultes dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie à base de platine

Pour rappel : cette indication a fait l'objet d'une ATUc EIT (début 03/07/2020) puis d'une prise en charge dans le cadre du dispositif post-ATU/d'accès précoce dans un périmètre d'indication plus restreint (patients ayant un ECOG de 0 ou 1).

AMM européenne ■ 21/01/2021

Avis de la HAS ■ 03/03/2021

JO agrément aux collectivités ■ [19/09/2022](#)

Inscription liste en sus ■ [19/09/2022](#)

SMR important / ASMR III par rapport aux soins de support compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de Bavencio® en monothérapie, par rapport aux soins de support, en termes de survie globale, avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 7,1 mois, jugé cliniquement pertinent), dans une étude de phase III randomisée en ouvert et,
- du besoin médical important en l'absence d'alternative dans cette indication, et malgré :
- la survenue d'EI de grades ≥ 3 chez un patient sur deux,
- une toxicité essentiellement d'ordre immunologique et des réactions à la perfusion (risques importants identifiés selon le PGR),
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,

A noter que dans l'étude clinique les patients avaient reçu du cisplatine ou du carboplatine associé à la gemcitabine. Une incertitude persiste sur le niveau d'efficacité chez les patients ayant reçu une chimiothérapie de 1^{ère} ligne de type MVAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine) ou paclitaxel + cisplatine + gemcitabine, puisqu'aucun patient inclus dans l'étude n'a été traité par ces protocoles.

Recommandations :

- La Commission s'interroge sur l'intérêt clinique de la posologie de Bavencio®, à dose fixe (800 mg toutes les 2 semaines), qui repose sur une modélisation de la relation dose-exposition, sans données cliniques d'efficacité et de tolérance générées à cette posologie dans l'indication du carcinome urothélial où il a été évalué à des doses rapportées au poids du patient (10 mg/kg toutes les 2 semaines).

- **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 serait appliquée. **Elle aurait souhaité que la possibilité de prescrire en mg/kg soit prévue** dans l'AMM conformément à la posologie prévue dans le protocole de l'étude pivot.

Pertinence scientifique :

► [Recommandations ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi d'un cancer de la vessie \(03/2022\)](#).

► [Etude JAVELIN Bladder 100/NCT02603432](#) : phase III, multicentrique, en ouvert, randomisée évaluant avélumab + meilleurs soins de support (MSS; n=350) vs MSS (n=350). Les résultats de l'analyse intermédiaire planifiée au protocole ont montré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente du co-critère principal de l'étude, la survie globale, dans la

population totale de patients randomisée (réduction du risque de 30% de décès par rapport aux soins de support [HR 0,70 = (IC_{95%} : 0,564 ; 0,862)] et dans la population de patients exprimant PDL1 (réduction du risque de 40% de décès par rapport aux soins de support [HR 0,60 = (IC_{95%} : 0, 439 ; 0, 833)]).

Bibliographie :

- D'Angelo, Sandra P., Jeffery Russell, Céleste Lebbé, Bartosz Chmielowski, Thilo Gambichler, Jean-Jacques Grob, Felix Kiecker, et al. 2018. « Efficacy and Safety of First-Line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial ». *JAMA Oncology* 4 (9): e180077. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0077>.
- Kaufman, Howard L., Jeffery Russell, Omid Hamid, Shailender Bhatia, Patrick Terheyden, Sandra P. D'Angelo, Kent C. Shih, et al. 2016. « Avelumab in Patients with Chemotherapy-Refractory Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Multicentre, Single-Group, Open-Label, Phase 2 Trial ». *The Lancet. Oncology* 17 (10): 1374-85. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30364-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3).
- Kaufman, Howard L., Jeffery S. Russell, Omid Hamid, Shailender Bhatia, Patrick Terheyden, Sandra P. D'Angelo, Kent C. Shih, et al. 2018. « Updated Efficacy of Avelumab in Patients with Previously Treated Metastatic Merkel Cell Carcinoma after ≥1 Year of Follow-up: JAVELIN Merkel 200, a Phase 2 Clinical Trial ». *Journal for Immunotherapy of Cancer* 6 (1): 7. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0310-x>.
- Motzer, Robert J., Konstantin Penkov, John Haanen, Brian Rini, Laurence Albiges, Matthew T. Campbell, Balaji Venugopal, et al. 2019. « Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma ». *The New England Journal of Medicine* 380 (12): 1103-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047>.