

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
19 septembre 2018***Date d'examen par la Commission : 21 mars 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 4 avril 2018
a fait l'objet d'une audition le 5 septembre 2018.
L'adoption de l'avis définitif a eu lieu le 19/09/2018.***avélumab****BAVENCIO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion****B/1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 415 2 8)**

Laboratoire MERCK SERONO (co-développement avec PFIZER)

Code ATC	L01XC31 (autres agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Bavencio est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte. »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

► Patients naïfs de chimiothérapie

SMR	Dans l'attente d'une étude comparative démonstrative versus chimiothérapie, le SMR est <u>insuffisant</u> 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.
ASMR	sans objet
ISP	BAVENCIO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez les patients naïfs de chimiothérapie.
Place dans la stratégie thérapeutique	En l'absence de donnée clinique 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 1 ^{ère} ligne métastatique de traitement du carcinome à cellules de Merkel de l'adulte.
Recommandations	La Commission donne un <u>avis défavorable</u> à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette population adulte naïve de chimiothérapie.

► Patients précédemment traités par chimiothérapie

SMR	Le SMR est <u>important</u> chez les patients adultes précédemment traités par chimiothérapie.
ASMR	La Commission considère que BAVENCIO en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) dans la prise en charge des patients ayant un carcinome à cellules de Merkel métastatique précédemment traités par chimiothérapie.
ISP	BAVENCIO est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez les patients précédemment traités par chimiothérapie.
Place dans la stratégie thérapeutique	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).
Recommandations	La Commission donne un <u>avis favorable</u> à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement chez les patients adultes précédemment traités par chimiothérapie dans l'indication et aux posologies de l'AMM. <u>Le maintien de cet avis favorable</u> 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. <u>La Commission procédera à une réévaluation de BAVENCIO</u> 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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM conditionnelle	<p>18/09/2017 (procédure centralisée) : AMM conditionnelle¹ dans l'attente de la soumission des résultats de la partie B (<u>patients naïfs de traitement</u>) de l'étude de phase II (EMR 100070-003 ou JAVELIN Merkel 200) avec une soumission des résultats définitifs de la partie B, au plus tard le 30 janvier 2020.</p> <p>Une étude de cohorte non-interventionnelle dont l'objectif est d'évaluer les caractéristiques et la prise en charge des patients avec un CCM en Allemagne va être conduite afin d'obtenir des données supplémentaires d'efficacité et de tolérance d'avélumab chez les <u>patients immunodéprimés</u>.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes et services CANCEROLOGIE et ONCOLOGIE MEDICALE Réservé à l'usage hospitalier</p> <p>Médicament orphelin (14 décembre 2015)</p> <p>ATU de cohorte chez les adultes atteints d'un CCM métastatique, dont la maladie a progressé après avoir reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure et ATU nominative (cf. paragraphe 08.4)</p>
Classification ATC	<p>2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC31 Avélumab</p>

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste Collectivités de la spécialité BAVENCIO (avélumab), en monothérapie, dans le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte.

Cette spécialité dispose d'une AMM conditionnelle validée le 18/09/2017. Bien qu'aucune ligne de traitement ne soit mentionnée dans le libellé d'indication, l'AMM a été validée dès la première ligne, c'est-à-dire chez les adultes naïfs de chimiothérapie pour le stade métastatique et chez les patients précédemment traités par chimiothérapie. Il est à noter que des positions divergentes ont été exprimées concernant la balance bénéfique/risque dans la population naïve de chimiothérapie (cf. EPAR²).

¹ Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires sont attendues pour ce produit. L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

² Rapport européen d'évaluation (EPAR) du 20/07/2017, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004338/WC500236649.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).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté en matière de traitement du cancer.

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.

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 la 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.

Les recommandations précises pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont présentées dans la rubrique 4.4. »

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 cellule de Merkel est estimée à 0,3 pour 100 000 personnes/année³. Les données françaises les

³ van der Zwan JM, Trama A, Otter R, et al. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. Eur J Cancer 2013 ; 49 : 2565-78.

plus récentes issues du réseau FRANCIM⁴ indiquent une incidence de 0,57 pour 100 000 personnes/année en 2006 et de 0,74 pour 100 000 personnes/année en 2010. En France, CARADERM est un réseau, créé en novembre 2013, de centres experts régionaux 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 de Merkel en France.

Au diagnostic, l'âge médian est d'environ 76 ans⁵. 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. Les stades métastatiques représenteraient 5 à 12% des cas au diagnostic². Le risque de récurrence 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 $T \geq 2$ 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 ($T \geq 2$ 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 récurrence 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), les deux protocoles de chimiothérapie les plus souvent utilisés⁶ en première ligne sont soit l'association platine + étoposide, soit l'association cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine.

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 littérature⁷ de faible niveau de preuve (études rétrospectives sur de faibles effectifs, séries de cas)^{8,9}, les pourcentages de réponse à la chimiothérapie seraient de l'ordre de 53-61% en première ligne et de 23-45% 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

⁴ Fondain M, Dereure O, Uhry Z et al. Merkel cell carcinoma in France: a registries-based comprehensive epidemiological survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 doi: 10.1111/jdv.14798. [Epub ahead of print]

⁵ Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51:2396-403

⁶ Boccard 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

⁷ 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

⁸ 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

⁹ Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999 ; 85 : 2589-95

de l'association cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine (CAV) est de 76% avec cependant une toxicité importante.

Compte tenu du mauvais pronostic avec une survie globale à 5 ans qui ne dépasse pas 20% au stade métastatique², le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert par la chimiothérapie uniquement en première ligne métastatique. Le besoin médical est non couvert chez les patients prétraités par chimiothérapie. L'objectif thérapeutique au stade métastatique de la maladie serait l'amélioration de la survie globale et la qualité de vie.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Au stade métastatique, les patients sont habituellement traités par chimiothérapie conventionnelle. 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 Merkel⁶ deux protocoles de chimiothérapie sont préconisés :

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

Aucune des spécialités¹⁰ composant ces protocoles dispose d'une AMM spécifique dans le carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique. Cependant, elles sont recommandées pour le traitement de cette maladie et prises en charge au titre du GHS.

Aux Etats-Unis, les recommandations NCCN 2018 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).

En l'absence d'AMM pour le pembrolizumab et le nivolumab (essais cliniques en cours) et compte tenu des données préliminaires disponibles chez un nombre très limité de patients et du peu de recul (26 patients traités par pembrolizumab¹¹ ayant un CCM métastatique de stade IIIB ou IV naïfs de traitement avec un suivi médian de 33 semaines), les immunothérapies ne peuvent pas être considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents à ce jour.

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, les chimiothérapies conventionnelles citées ci-dessus sont les comparateurs cliniquement pertinents de BAVENCIO.

Après échec d'une chimiothérapie au stade métastatique, les contre-indications aux protocoles de chimiothérapie non utilisés en 1^{ère} ligne sont fréquentes dans la population concernée ayant un âge médian d'environ 75 ans au diagnostic et des comorbidités. Par conséquent, hormis les soins de support, la Commission considère qu'il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent chez les patients prétraités par chimiothérapie.

¹⁰ classe pharmaco-thérapeutique différente de BAVENCIO

¹¹ Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ et al. PD-1 Blockade with pembrolizumab in advanced Merkel cell carcinoma N Engl J Med 2016, 374 : 2542-52

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Date	Indications
Etats-Unis	23 mars 2017	Treatment of adults and pediatric patients 12 years and older with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC).
Suisse	05 Septembre 2017	Traitement du carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique chez des patients dont la maladie a progressé après au moins une chimiothérapie antérieure.
Japon	27 septembre 2017	Treatment of curatively unresectable Merkel cell carcinoma

► Prise en charge à l'étranger

Selon les informations transmises par le laboratoire :

Pays	Prise en charge	
	Oui (date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Royaume-Uni	Oui (01/03/2018)	Indication AMM
Allemagne	Oui (29/09/2017)	Indication AMM
Pays-Bas	Oui (01/11/2017)	Indication AMM
Belgique	Evaluation en cours	Indication AMM
Espagne	Evaluation en cours	Indication AMM
Italie	Evaluation en cours	Indication AMM
Finlande	Oui (01/10/2017)	Indication AMM
Suisse	Oui (01/12/2017)	Indication AMM de la Suisse
Autriche	Oui	Indication AMM
Suède	Oui (23/03/2018)	Indication AMM
Danemark	Oui (20/11/2017)	Indication AMM
Norvège	Evaluation en cours	Indication AMM
Luxembourg	Oui (01/04/2018)	Indication AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni des données issues d'une étude de preuve de concept, de phase II non comparative (EMR 100070-003 ou JAVELIN Merkel 200)^{12, 13} qui comporte deux parties :

- **partie A** : patients précédemment traités par chimiothérapie. Les résultats d'efficacité sont décrits ci-dessous.
- **partie B** : patients naïfs de traitement pour leur CCM métastatique. Seules les données préliminaires issues d'une analyse intermédiaire sont disponibles. Pour rappel, l'AMM est conditionnée à la mise à disposition des résultats de cette partie B en 2020.

Par ailleurs, le laboratoire a présenté, à titre indicatif, des données issues de comparaisons indirectes par modélisation chez des patients précédemment traités par chimiothérapie (cf. rubrique « 8.1.1.2 Autres données »).

8.1.1 Patients précédemment traités par chimiothérapie : 2^{ème} ligne métastatique et plus

8.1.1.1 Partie A de l'étude de phase II non comparative

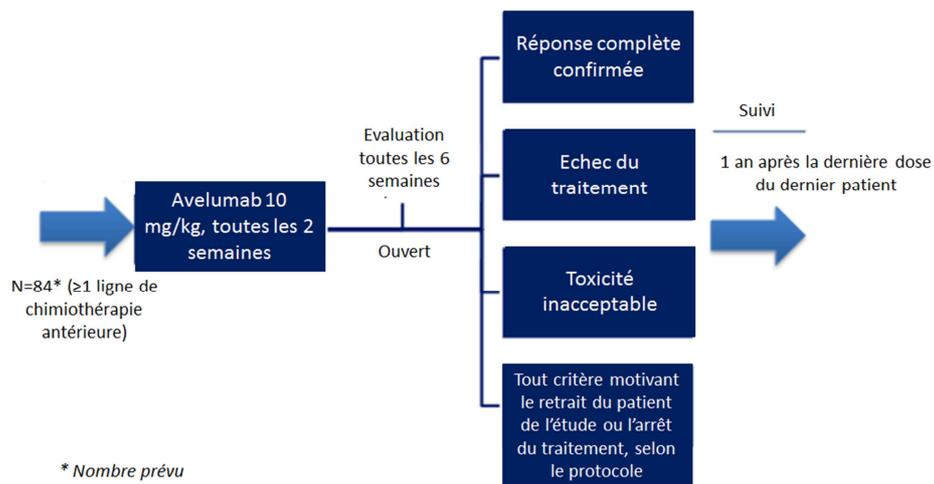
Partie A de l'étude EMR 100070-003 ou JAVELIN Merkel 200	
Objectif principal	Evaluer l'efficacité clinique d'avélumab en termes de pourcentage de réponse globale selon les critères RECIST 1.1 évalué par un comité de revue indépendant (IERC) chez des patients atteints d'un CCM métastatique <u>ayant déjà reçu une chimiothérapie</u> .
Méthode	Etude de phase II, multicentrique, internationale, réalisée en ouvert, non comparative et composée de deux parties.
Date, durée	Le premier patient a été inclus dans l'étude le 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	<ul style="list-style-type: none">- Hommes ou femmes de ≥ 18 ans ayant un diagnostic de CCM histologiquement confirmé par détection immunohistochimique du CK20 (ou toute autre cytokératine appropriée exprimée) dans la tumeur- maladie métastatique (le CCM non métastatique récurrent ou non résécable n'était pas éligible)- <u>ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie</u> comme traitement du CCM métastatique et ayant progressé après la dernière chimiothérapie administrée Les patients devaient avoir reçu au moins une des chimiothérapies suivantes : cyclophosphamide, topotecan, doxorubicine, épirubicine, vincristine, carboplatine, cisplatine, étoposide avec carboplatine ou cisplatine- Maladie mesurable avec au moins 1 lésion unidimensionnelle mesurable selon les critères RECIST 1.1 (y compris lésions cutanées) <u>selon l'investigateur</u>- Score ECOG PS compris entre 0 et 1- Espérance de vie estimée > 12 semaines- Biopsie récente ou ancienne- Paramètres hématologiques, hépatiques et rénaux normaux
Principaux	<ul style="list-style-type: none">- Patients avec une métastase du système nerveux central (SNC) active

¹² Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, 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

¹³ Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. 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. *J Immunother Cancer.* 2018, 6(1):7

critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 - Syndrome d'immunodéficience acquise, ou résultats positifs aux tests pour l'hépatite B ou C, indiquant une infection aiguë ou chronique - 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 concomitant avec une molécule non autorisée - Traitement préalable par un anticorps/médicament ciblant les protéines de la régulation des lymphocytes T (tels que 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). La radiothérapie ciblant les lésions superficielles n'était pas autorisée dans le cas où ces lésions étaient considérées comme des lésions cibles pour l'évaluation de l'efficacité, ou pouvaient avoir un impact sur l'évaluation de l'efficacité - Chirurgie importante quelle que soit la raison, à l'exception d'une biopsie diagnostique - 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 - Hypersensibilité sévère connue aux anticorps monoclonaux ou antécédent de choc anaphylactique, ou asthme non contrôlé - Maladie cardiovasculaire cliniquement pertinente et active.
Traitement étudié	<p>Avélumab à la posologie de 10 mg/kg en perfusion I.V. pendant une heure, toutes les deux semaines, poursuivi jusqu'à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'échec du traitement (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) <p>Le protocole de l'étude mentionne qu'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 significative¹⁴)</p> <ul style="list-style-type: none"> - une toxicité inacceptable ; - le retrait du consentement ou tout critère motivant le retrait du patient de l'étude ou l'arrêt du traitement, selon le protocole. <p>Une prémédication avec un antihistaminique et du paracétamol était obligatoire 30 à 60 minutes avant chaque administration d'avélumab.</p>
Schéma de l'étude	<p align="center">Figure 1. Schéma de l'étude non comparative JAVELIN Merkel 200</p>

¹⁴ 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.



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.

La réponse au traitement était évaluée 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

Pourcentage de meilleure réponse globale confirmée (ORR) défini par la proportion de patients avec une réponse complète (CR) ou partielle (PR) confirmée et évaluée par l'IERC (cf. Annexe).

Les éléments suivants étaient requis pour la confirmation de la réponse :

- les PR et CR devaient être confirmées lors d'une évaluation tumorale ultérieure, de préférence 6 semaines après qu'une 1^{ère} réponse ait été observée, et au plus tôt 5 semaines après qu'une 1^{ère} réponse ait été observée ;
- les PR devaient être confirmées lors d'une évaluation ultérieure à celle de l'évaluation suivant directement la documentation de la réponse partielle.

Une durée minimum était requise pour considérer qu'un patient avait une maladie stable en termes de meilleure réponse globale (au moins 6 semaines après l'initiation du traitement).

Les CR et PR non confirmées étaient alors considérées comme une 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.

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)
- **Statut de la réponse** selon les critères RECIST 1.1 à 6 et 12 mois après l'initiation du traitement

	<p>Un patient était considéré comme répondeur à un temps donné (i.e. à 6 mois ou 12 mois après l'initiation du traitement), si le patient avait eu une CR ou une PR documentée avant cette date, et s'il n'avait pas présenté les événements suivants jusqu'à cette même date : décès, progression de la maladie documentée, perdu de vue ou retrait du consentement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Titrage sérique des anticorps anti-avélumab - Profil pharmacocinétique d'avélumab (échantillonnage épars)
Nombre de sujets nécessaires	<p>Il était prévu d'inclure un total de 84 patients.</p> <p>Sous l'hypothèse d'un taux 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 taux de réponses objectives d'avélumab était inférieur ou égal à 20% contre l'hypothèse alternative que ce taux de réponse était de plus de 20%.</p> <p>Le taux 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) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - étude Iyer et al. 2016¹⁵ : 23,3%, IC_{95%} [9,9 ; 42,3] ; - étude 100070-Obs001 : <ul style="list-style-type: none"> o partie A : 28,6%, IC_{95%} [8,4 ; 58,1] ; o partie B : 10,3%, IC_{95%} [2,2 ; 27,4]. <p>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.</p>
Méthode d'analyse statistique	<p>Le plan d'analyse statistique prévoyait les analyses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une analyse intermédiaire d'efficacité 6 mois après l'instauration du traitement chez le 56^{ème} patient inclus. - une analyse principale 6 mois après l'inclusion du dernier patient - une analyse exploratoire 12 mois après l'inclusion du dernier patient. <p>Par ailleurs, une analyse non prévue au protocole a été conduite 18 mois après l'inclusion du dernier patient.</p> <p>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.</p>

Résultats

► Caractéristiques des patients

Parmi les 125 patients ayant signé un consentement pour participer à l'étude, 88 étaient éligibles et 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%), (cf. Tableau 1). Tous les patients avaient une maladie métastatique selon l'investigateur. On note cependant que, dans cette étude de phase II non comparative, 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. 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.

¹⁵ Iyer J. G., 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

Tableau 1. Caractéristiques à l'inclusion (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)

Plus de la moitié des patients (53,4%) avait des antécédents de :

- carcinome basocellulaire (17 patients, 19,3%) ;
- carcinome épidermoïde (12 patients, 13,6%) ;
- cancer du sein (3 patients, 3,4%), de la prostate (2 patients, 2,3%) ;
- de lymphome non-Hodgkinien (2 patients, 2,3%).

Conformément au protocole, tous les patients avaient été précédemment traités pour leur CCM métastatique et tous avaient progressé au cours ou suite au dernier traitement reçu. Près de 65% des patients de l'étude avaient été préalablement traités par une ligne de chimiothérapie antérieure pour le stade métastatique. Les précédents traitements reçus étaient variés et multiples. Les traitements les plus fréquemment rapportés étaient :

- étoposide (61 patients, 69,3%),
- carboplatine (45 patients, 51,1%),
- cisplatine (25 patients, 28,4%) et
- doxorubicine (9 patients, 10,2%).

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%). Près de 16% n'étaient pas évaluables. La moitié des patients avaient une MCV positive (n=46, 52,3%) et 12,5% n'étaient pas évaluables.

► Résultat sur le critère de jugement principal : pourcentage de réponse globale

Lors de l'analyse principale (au 3 mars 2016), avec un suivi médian de 10,4 mois, le pourcentage de réponse globale observée 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% (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats sur le critère de jugement principal : meilleure réponse globale confirmée évaluée par l'IERC

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

^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

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement secondaires

Partie A	Avélumab N=88		
	<u>Analyse principale</u> au 3 mars 2016 Suivi médian de 10,4 mois (6 mois après l'inclusion du dernier patient)	Analyse exploratoire au 3 septembre 2016 Suivi médian de 16,4 mois (12 mois après l'inclusion du dernier patient)	Analyse post hoc au 24 mars 2017 Suivi médian de 21,9 mois (18 mois après l'inclusion du dernier patient)
Durée de la réponse, mois			
Médiane IC _{95%}	NE [8,3 ; -]	NE [18,0 ; -]	NE [18,0 ; -]
Proportion de patients avec une durée de réponse ^c , % IC _{95%}			
≥ 6 mois	92 [70 ; 98]	93 [74 ; 98]	93 [75 ; 98]

≥ 12 mois	74 [47 ; 89]	74 [53 ; 87]	71 [51 ; 85]
≥ 18 mois	-	-	66 [44 ; 81]
Survie globale , mois			
Médiane IC _{95%}	11,3 [7,5 ; 14,0]	12,9 [7,5 ; NE]	12,6 [7,5 ; 19,0]
Taux de survie, % IC _{95%}			
à 6 mois	69 [58 ; 78]	70 [59 ; 78]	70 [59 ; 78]
à 12 mois	48 [35 ; 60]	52 [41 ; 62]	51 [40 ; 61]
à 15 mois	ND	44 [32 ; 54]	44 [33 ; 54]
à 18 mois	-	-	40 [29 ; 50]
Survie sans progression , mois			
Médiane IC _{95%}	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, % IC _{95%}			
à 6 mois	40 [29 ; 50]	40 [29 ; 50]	40 [29 ; 50]
à 12 mois	30 [19 ; 41]	30 [21 ; 41]	29 [19 ; 39]
à 15 mois	ND	30 [21 ; 41]	29 [19 ; 39]
à 18 mois	-	-	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

8.1.1.2 Autres données

Le laboratoire a fourni, à titre indicatif, un rapport¹⁶ de comparaisons indirectes effectuées 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 Iyer et al.⁸ (cohorte observationnelle rétrospective, 30 patients en 2^{ème} ligne).

Une revue systématique de la littérature a été effectuée¹⁷ 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 Iyer 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 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.

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

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 comparatifs randomisés.

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 Iyer 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 par rapport à la prise en charge actuelle basée sur les chimiothérapies.

8.1.2 Patients naïfs de chimiothérapie

Chez les patients naïfs de chimiothérapie, seules sont disponibles des données préliminaires issues de la partie B (en cours) de l'étude de phase II non comparative (EMR 100070-003 ou JAVELIN Merkel 200). Les résultats sur le critère de jugement principal d'efficacité ne sont pas disponibles pour l'ensemble des patients inclus. En effet, l'AMM est conditionnée à la soumission des résultats définitifs de cette partie B, au plus tard le 30 janvier 2020.

Il convient de souligner qu'initialement une étude de phase III comparative chez les patients naïfs de chimiothérapie pour le stade métastatique du CCM était prévue par le laboratoire dans le plan de développement. Désormais, notamment en raison de la publication¹¹ en 2016 de résultats préliminaires avec le pembrolizumab (KEYTRUDA) chez les patients avec un CCM métastatique naïfs de traitement et des usages hors AMM ou compassionnels consécutifs, le laboratoire indique que cette étude ne sera pas réalisée.

Partie B de l'étude EMR 100070-003 ou JAVELIN Merkel 200

Objectif principal	Evaluer l'efficacité clinique d'avélumab en termes de pourcentage de réponse durable (DRR) selon les critères RECIST 1.1, évalué par un comité de revue indépendant (IERC) <u>chez les patients naïfs de traitement</u> avec un CCM métastatique ou avec une récurrence à distance
Méthode	Etude de phase II, multicentrique, internationale, réalisée en ouvert, non comparative et composée de deux parties.
Date, durée	Le premier patient a été inclus dans la partie B le 31 mars 2016 et le dernier le 16 janvier 2018.

	La date de gel des données de cette analyse intermédiaire est le 24 mars 2017.
Cadre et lieu de l'étude	L'étude est en cours (recrutement des patients terminé depuis le 16/01/18). A ce jour, 13 centres en France participent à l'étude (n=41 patients inclus dont 33 randomisés).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hommes ou femmes de ≥ 18 ans ayant un diagnostic de CCM histologiquement confirmé par détection immunohistochimique du CK20 (ou toute autre cytokératine appropriée exprimée) dans la tumeur - maladie métastatique confirmée (le CCM non métastatique récurrent ou non résécable n'était pas éligible) - <u>n'ayant reçu aucun traitement systémique précédent pour leur CCM métastatique</u>. Les patients ayant reçu une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant (maladie non détectable cliniquement ; absence de maladie métastatique) pouvaient être inclus si la fin du traitement avait eu lieu au moins 6 mois avant le début de l'étude. - Maladie mesurable avec au moins 1 lésion unidimensionnelle mesurable selon les critères RECIST 1.1 (y compris lésions cutanées) - Score ECOG PS compris entre 0 et 1 à l'inclusion - Espérance de vie estimée > 12 semaines - Un bloc de tissu tumoral obtenu récemment par la méthode FFPE (<i>formalin-fixed, paraffin-embedded</i>) (de préférence au cours des 6 mois) <ul style="list-style-type: none"> - Si le bloc de tissu tumoral obtenu par FFPE ne pouvait pas être fourni dans sa totalité, des sections de ce bloc pouvaient être fournies (lames réalisées dans la semaine). Préférentiellement, 25 lames devaient être prévues ; En cas d'impossibilité, un minimum de 10 lames était requis en consultation avec le moniteur médical - Biopsie récente ou ancienne - Paramètres hématologiques, hépatiques et rénaux normaux
Principaux critères de non inclusion	Similaires à ceux de la partie A
Traitement étudié	Identique à la partie A
Schéma de l'étude	<p>L'évaluation de la tumeur est réalisée toutes les 6 semaines afin de déterminer la réponse au traitement, puis après 12 mois, l'évaluation est réalisée toutes les 12 semaines. La réponse au traitement est évaluée selon les critères RECIST 1.1.</p> <p>Les patients avec une réponse complète confirmée peuvent être traités pendant un minimum de 12 mois après la confirmation de la réponse, à la discrétion de l'investigateur.</p> <p>Si l'investigateur estime qu'il y aurait un bénéfice à traiter un patient au-delà de 12 mois, ceci est possible après discussion avec le sponsor.</p> <p>Il est possible de ré-initier le traitement, à la discrétion de l'investigateur et après accord du moniteur médical, 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.</p>
Critères de jugement principal	<p>Obtention d'une réponse durable, définie par une réponse globale (complète ou partielle) selon les critères RECIST 1.1 et évalué par l'IERC, d'une durée d'au moins 6 mois.</p> <p>Les patients pour lesquels la durée de la réponse était censurée étaient traités de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - comme des échecs si la durée de la réponse censurée était inférieure à 6 mois - comme un succès si la durée de réponse censurée était au moins de 6 mois.
Critères de jugement secondaire	<ul style="list-style-type: none"> - Meilleure réponse globale confirmée selon les critères RECIST 1.1 et évalué par l'IERC. <p>Les éléments suivants étaient requis pour la confirmation de la réponse :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Les PR et CR devaient être confirmées lors d'une évaluation tumorale ultérieure, de préférence 6 semaines après qu'une 1^{ère} réponse ait été observée, et au plus tôt 5 semaines après qu'une 1^{ère} réponse ait été observée ; o Les PR devaient être confirmées lors d'une évaluation ultérieure à celle de l'évaluation suivant directement la documentation de la réponse partielle <ul style="list-style-type: none"> - Durée de la réponse selon les critères RECIST 1.1 et évaluée par l'IERC. - Survie sans progression, selon les critères RECIST 1.1 et évaluée par l'IERC

	<ul style="list-style-type: none"> - Fréquence et sévérité des EI liés au traitement, selon le NCI-CTCAE (version 4.0) - Survie globale, - Statut de la réponse selon les critères RECIST 1.1 à 6 et 12 mois après l'initiation du traitement - Titration sérique des anticorps anti-avélumab - Profil pharmacocinétique d'avélumab (échantillonnage éparé) <p>La définition de chaque critère de jugement secondaire ainsi que les règles de censure des données pour chaque critère de jugement secondaire était identique à la partie A de l'étude.</p>
Nombre de sujets nécessaires	<p>Il était prévu d'inclure 112 patients.</p> <p>En prenant en compte un taux de réponse durable présumé de 45% (estimé sur la base des données préliminaires observées chez les patients avec un CCM métastatique précédemment traités, partie A), la probabilité que la limite inférieure de l'IC₉₅ soit supérieure à 20% serait de 99%, supérieure à 30% serait de 90%.</p> <p>Le taux de réponse durable présumé chez les patients naïfs de traitement est basé notamment sur les résultats de l'étude Iyer et al. 2016 au cours de laquelle 11 patients parmi les 62 inclus dans l'étude ont eu une réponse durable (17,7% IC_{95%} [9,2 ; 29,5]).</p> <p>De même que pour la partie A concernant le choix du seuil, il aurait été approprié de prendre en compte l'intervalle de confiance et de retenir la borne supérieure comme seuil.</p>
Méthode d'analyse statistique	<p>L'analyse principale est prévue 15 mois après l'inclusion du dernier patient.</p> <p>Une analyse intermédiaire est prévue 3 mois après l'initiation du traitement chez le 25^{ème} patient inclus. Le protocole prévoit la possibilité de réaliser des analyses intermédiaires additionnelles.</p> <p>La méthode de Clopper-Pearson a été utilisée pour calculer l'intervalle de confiance bilatéral à 95% pour le taux de réponse durable lors des analyses.</p> <p>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.</p>

Résultats

► **Caractéristiques des patients**

Entre septembre 2016 et janvier 2018, 112 patients ont été inclus. Les données présentées ci-après sont issues d'un rapport préliminaire portant sur une analyse intermédiaire réalisée avec un gel des données au 26 septembre 2017. Les données disponibles concernent 74 patients parmi les 112 inclus avec 50 patients ayant 13 semaines de suivi et 39 patients ayant un suivi d'au moins 6 mois.

A l'inclusion, la majorité des patients inclus dans l'étude était des hommes (68,9%) et était en bon état général (score ECOG 0 : 68,9% ; ECOG 1 : 31,1%). Les patients étaient âgés en médiane de 73,5 ans. Les caractéristiques disponibles dans le rapport préliminaire fourni par le laboratoire sont peu nombreuses.

Tableau 4 . Caractéristiques à l'inclusion (partie B)

Caractéristiques	Avélumab N=74 (parmi les 112 inclus)
Genre, n(%)	
Homme	51 (68,9)
Femme	23 (31,1)
Origine, n(%)	
Caucasien	49 (66,2)
Non caucasien	5 (6,8)
NR ou inconnu	20 (27,0)
Age, année	
Moyenne	72,8
Médiane	73,5
Min. - Max	47 - 89
< 65 ans	13 (17,6)

≥ 65 ans	61 (82,4)
Score de performance ECOG, n(%)	
0	51 (68,9)
1	23 (31,1)

► Résultats sur le critère de jugement principal

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 (au 26/09/2017). Le résultat fourni par le laboratoire étant issu d'une estimation, il n'est pas retenu.

Autres résultats présentés uniquement à titre informatif :

Lors de l'analyse intermédiaire réalisée en date du 26 septembre 2017, les données disponibles concernent 50 patients ayant 13 semaines de suivi et 39 patients ayant un suivi d'au moins 6 mois parmi les 112 patients inclus.

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.

Le taux de survie sans progression estimé à 6 mois a été de 46% IC_{95%} [32 ; 59]. La médiane de survie sans progression a été estimée à 4,2 mois IC_{95%} [2,9 ; 12,7].

Parmi les 74 patients ayant reçu au moins une dose d'avélumab, 16 (21,6%) sont décédés. L'analyse de survie de Kaplan-Meier permet d'estimer qu'à 3 mois, 89% IC_{95%} [77 ; 94] des patients étaient encore en vie.

08.2 Qualité de vie

Compte tenu du caractère non comparatif de l'étude, les données disponibles ne permettent pas de retenir une quelconque conclusion sur l'évaluation de la qualité de vie.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude EMR 100070-003 ou JAVELIN Merkel 200

8.3.1.1 Patients précédemment traités par chimiothérapie : 2^{ème} ligne métastatique et plus (partie A)

Les données de tolérance présentées correspondent à l'analyse réalisée avec un suivi médian de 21,9 mois (au 24 mars 2017) et concernent 88 patients.

A cette date, 86 patients parmi les 88 patients (97,7%) ont présenté au moins un événement indésirable (EI). Les plus fréquemment rapportés ont été : fatigue (39,8%), nausée (26,1%), diarrhée (25%), diminution de l'appétit (22,7%), œdème périphérique (21,6%), toux (19,3%), constipation (18,2%), anémie (18,2%), arthralgie (18,2%) et douleur aux extrémités (18,2%).

Un total de 60 patients (68,2%) a présenté au moins un EI de grades ≥ 3. Les plus fréquents ont été : anémie (10,2%), lymphopénie (6,8%), progression de la maladie (6,8%) et hypertension (6,8%).

Un total de 42 patients (47,7%) a présenté un EI grave. Neuf patients ont présenté un EI ayant conduit au décès (10,2%).

Les EI liés au traitement ayant conduit à l'arrêt permanent du traitement chez 6 patients (6,8%) ont été les suivants :

- élévation des transaminases (ALAT)
- élévation des transaminases (ALAT) et augmentation des GGT
- suspicion de réaction auto-immune contre les plaquettes
- augmentation des CPK mais cet EI avait débuté avant l'étude
- iléus en lien avec une pathologie sous-jacente et résolu.

Au total, 14 patients (15,9%) ont présenté au moins un événement d'origine immunologique (cf. Tableau) parmi lesquels quatre étaient de grades ≥ 3 .

n (%)	Avélumab N=88	
	Tout EI	Grade ≥ 3
Patients avec au moins un EI d'origine immunologique	14 (15,9)	4 (4,5)
Eruption cutanée d'origine immunologique	8 (9,1)	0
Erythème	2 (2,3)	0
Prurit	1 (1,1)	0
Eruption cutanée	5 (5,7)	0
Eruption maculopapulaire	1 (1,1)	0
Colite d'origine immunologique	2 (2,3)	0
Diarrhée	2 (2,3)	0
Pneumonie d'origine immunologique	0	0
Hépatite d'origine immunologique	2 (2,3)	2 (2,3)
Elévation des ALAT	1 (1,1)	1 (1,1)
Elévation des ASAT	1 (1,1)	0
Elévation des transaminases	1 (1,1)	1 (1,1)
Affections rénales d'origine immunologique	1 (1,1)	0
Néphrite tubulo-interstitielle	1 (1,1)	0
Affections endocriniennes d'origine immunologique	3 (3,4)	1 (1,1)
Hypothyroïdie	3 (3,4)	1 (1,1)
Insuffisance adrénalienne	0	0
Diabète de type 1	0	0
Autres événements d'origine immunologique	1 (1,1)	1 (1,1)
Affection auto-immune	1 (1,1)	1 (1,1)

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 19 patients (21,6%). Elles ont été de grade 1 (5 patients) ou 2 (14 patients).

8.3.1.2 Patients naïfs de chimiothérapie (partie B en cours)

Seules des données de tolérance préliminaires sont disponibles à ce jour et concernent 74 patients parmi les 112 inclus (26 septembre 2017).

Vingt-huit patients (37,8%) ont eu au moins un EI de grade ≥ 3 .

Quatorze patients (18,9%) ont arrêté leur traitement suite à un EI. Cinq patients ont eu un EI ayant conduit au décès.

8.3.2 Données issues du PGR

La dernière version de ce PGR (version 1.6 du 9 juin 2016) est résumée ci-après.

Risques identifiés importants	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonie d'origine immunologique - Hépatite d'origine immunologique - Colite d'origine immunologique - Endocrinopathie d'origine immunologique (troubles thyroïdiens, insuffisance surrénalienne, diabète de type 1, pathologies hypophysaires) - Autres événements d'origine immunologique (myosite, myocardite, syndrome de Guillain-Barré, uvéite) - Néphrite d'origine immunologique et dysfonction rénale - Réaction liée à la perfusion sévère (grade ≥ 3)
Risques potentiels importants	<ul style="list-style-type: none"> - Autres événements d'origine immunologique (encéphalite, syndrome myasthénique, pancréatite) - Réaction cutanée grave - Immunogénicité - Toxicité embryo-fœtale
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Tolérance chez les patients avec :

	<ul style="list-style-type: none"> - Une maladie auto-immunitaire - VIH, hépatite B ou hépatite C - Une transplantation - Données sur l'allaitement - Données de tolérance à long terme - Tolérance et efficacité chez les patients immunodéprimés
--	--

08.4 Données d'utilisation

► ATU nominatives

Avélumab a fait l'objet d'ATU nominatives depuis août 2016 jusqu'au 11 décembre 2017 (date de fin d'octroi des ATU). Au total, 49 ATU nominatives ont été délivrées par l'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) dont 12 obtenues chez des patients naïfs de traitement depuis mai 2017 (patients ne pouvant être inclus dans la partie B de l'étude JAVELIN Merkel 200). Parmi les 49 ATU nominatives délivrées, 38 patients ont reçu un traitement par avélumab (30 en 2L et 8 en 1L).

► ATU de cohorte en 2^{ème} ligne et plus

En février 2017, l'ANSM a octroyé une ATU de cohorte chez les 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).

Depuis sa mise en place fin mars 2017 jusqu'à la date de fin d'octroi des ATU, le 11 décembre 2017, 56 patients ont bénéficié de l'ATU de cohorte (incluant 9 transferts d'ATU nominatives).

Au cours de la période couvrant ce rapport (20 mars 2017 au 11 décembre 2017), 60 demandes d'ATU par 37 centres en France ont été approuvées et 56 patients ont reçu le traitement (4 patients n'ont pas reçu le traitement car 2 demandes d'ATU ont été approuvées après la date de fin d'octroi des ATU, 1 patient est décédé et 1 patient a été transféré en soins palliatifs avant l'administration d'avélumab).

Comme dans l'étude non comparative de phase II, le protocole de l'ATU de cohorte prévoyait la non inclusion de patients ayant des métastases cérébrales et des patients immunodéprimés.

Caractéristiques des patients

Parmi les 56 patients traités, 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%). Six patients (10,7%) présentaient un score ECOG compris entre 2 et 3. 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).

Au cours de la période de l'ATU de cohorte, 27 (48,2%) patients étaient toujours traités et 29 (51,8%) patients avaient arrêté leur traitement pour les raisons suivantes :

- progression de la maladie (n=15),
- décès (n=11),
- survenue d'événements indésirables (n=1),
- autre raison (n=2) : dégradation de l'état neurologique du premier patient dû à un hématome sous-dural aigu et un hématome intra-parenchymateux frontal droit (décision de prise en charge palliative) ; le second patient a déménagé dans une autre ville.

Données d'efficacité

A la visite à 3 mois de suivi, des données étaient disponibles pour 22 patients parmi les 56 traités : 14 réponses ont été obtenues : 4 réponses complètes (CR) et 10 réponses partielles (PR). La maladie était stable 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 : une réponse complète avait été obtenue chez 2 patients, une réponse partielle pour 4 patients et une maladie stable pour 1 patient.

A la visite à 9 mois de suivi, des données étaient disponibles pour 1 patient : il s'agissait d'une réponse complète.

Données de tolérance

Les données de tolérance disponibles concernent les 38 patients traités depuis la mise en place des ATU nominatives en août 2016 (30 patients en 2L et 8 patients en 1L) et les 56 (incluant 9 transferts d'ATU nominatives) de l'ATU de cohorte en mars 2017

Au cours de la période couvrant ce rapport, 14 cas de pharmacovigilance ont été reçus et approuvés, décrivant 28 événements indésirables (EI) dont 20 EI graves. Il s'agissait majoritairement de « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », selon la classification MedDRA (8 événements) : essentiellement fièvre (3 événements) et frissons (3 événements) qui ont été résolus à l'exception d'un événement de fièvre dont l'évolution n'est pas connue.

Treize décès ont été rapportés mais aucun de ces décès 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.

08.5 Résumé & discussion

Les données à l'appui de la demande d'inscription sur la liste Collectivités de la spécialité BAVENCIO (avélumab), en monothérapie, dans le traitement du carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique, qui a obtenu une AMM conditionnelle, sont issues d'une étude de phase II non comparative comportant deux cohortes :

- Partie A : 88 patients préalablement traités par au moins une ligne de chimiothérapie

Dans cette cohorte de 88 patients, âgés en médiane de 72,5 ans et en bon état général (ECOG 0 : 55,7% ou 1 : 44,3%) lors de l'analyse principale (au 3 mars 2016), avec un suivi médian de 10,4 mois, le pourcentage de réponse globale confirmée (critère de jugement principal) a été de 31,8% (28/88) dont 9% de réponse complète et 22,7% de réponse partielle. Avec un recul supplémentaire (suivi médian de 16,4 et 21,9 mois), ce pourcentage a été de 33% (29/88). Le laboratoire a comparé le pourcentage de réponse globale obtenu sous BAVENCIO à un seuil de 20% qui correspondrait au pourcentage de réponse globale obtenu avec les chimiothérapies. Le choix de ce seuil est discutable. En effet, il n'a pas été choisi sur la base d'une revue exhaustive de la littérature. On note que les pourcentages de réponse à la chimiothérapie seraient de l'ordre 23-45% en deuxième ligne d'après des données de la littérature⁷, bien que de faible niveau de preuve (études rétrospectives sur de faibles effectifs, séries de cas)^{18,19}.

Les événements indésirables liés au traitement ont conduit à l'arrêt permanent du traitement chez 6 patients (6,8%). Au moins un événement indésirable de grades ≥ 3 a été rapporté chez 68,2% ; les plus fréquents ont été : anémie (10,2%), lymphopénie (6,8%), progression de la maladie (6,8%) et hypertension (6,8%). Au total, 14 patients (15,9%) ont présenté au moins un événement d'origine immunologique parmi lesquels quatre étaient de grades ≥ 3 . Les réactions liées à la perfusion, rapportées chez 19 patients (21,6%), ont été de grade 1 (5 patients) ou 2 (14 patients). Compte tenu du caractère non comparatif de l'étude, les données disponibles ne permettent pas de retenir une quelconque conclusion sur l'évaluation de la qualité de vie.

- Partie B : 112 patients naïfs de chimiothérapie

Les résultats sur le critère de jugement principal (pourcentage de réponse durable) ne sont pas disponibles. L'AMM a été conditionnée à la soumission de ces résultats en 2020.

¹⁸ 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 : 2294-2301

¹⁹ Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer*, 1999 ; 85 : 2589-95

Les patients ont été inclus quel que soit leur statut PD-L1 et l'utilité clinique du PD-L1 comme biomarqueur prédictif dans le cadre du CCM n'a pas été établie.

Alors que l'immunodépression représente un des principaux facteurs de risque, des données chez les patients immunodéprimés ne sont pas disponibles puisque les patients avec une maladie auto-immune, des antécédents d'autres tumeurs malignes, une greffe d'organe, une affection nécessitant un traitement immunosuppresseur ou une infection active par le VIH, ou une hépatite B ou C ont été exclus. A cet égard, une étude de cohorte non-interventionnelle dont l'objectif est d'évaluer les caractéristiques et la prise en charge des patients avec un CCM en Allemagne va être conduite afin d'obtenir des données supplémentaires d'efficacité et de tolérance d'avélumab chez les patients immunodéprimés.

En France, entre fin mars et la mi-décembre 2017, 56 patients ont bénéficié de l'ATU de cohorte (incluant 9 transferts d'ATU nominatives), octroyée par l'ANSM chez les adultes atteints d'un CCM métastatique, dont la maladie a progressé après avoir reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure. Des données parcellaires d'efficacité sont disponibles. A 3 mois de suivi, 14 réponses ont été obtenues (4 réponses complètes et 10 réponses partielles) pour 22 patients parmi les 56 traités. Les données de tolérance disponibles concernant les 29 patients traités depuis la mise en place des ATU nominatives et les 56 de l'ATU de cohorte indiquent que 14 cas de pharmacovigilance ont été reçus et approuvés, décrivant 28 événements indésirables dont 20 EI graves. Treize décès ont été rapportés mais aucun de ces décès n'a été considéré comme étant relié au traitement.

Alors que la chimiothérapie représente la prise en charge habituelle du carcinome à cellules de Merkel métastatique, la Commission considère qu'il n'est pas acceptable qu'une étude comparative de phase III en première ligne métastatique ne soit pas disponible. Par ailleurs, les comparaisons indirectes fournies présentent des limites méthodologiques majeures et ne permettent donc pas de quantifier l'apport de BAVENCIO par rapport à la prise en charge actuelle chez les patients précédemment traités par chimiothérapie.

Au total, au regard des données d'efficacité issues d'une seule étude de phase II non comparative montrant, lors de l'analyse principale, avec un suivi médian de 10,4 mois, un pourcentage de réponse globale de l'ordre de 32% (28/88 dont 8 avec une réponse complète) avec une durée médiane de réponse non atteinte et une médiane de survie globale de 11,3 mois, chez 88 patients précédemment traités par au moins une ligne de chimiothérapie (dont 57 ayant eu une ligne antérieure et 27 deux lignes antérieures), BAVENCIO n'a pas démontré d'impact sur la morbi-mortalité. Les résultats sur le critère de jugement principal (pourcentage de réponse durable), ne sont pas encore disponibles chez les patients naïfs de chimiothérapie. Des événements indésirables d'ordre immunologique sont notamment identifiés avec BAVENCIO.

Malgré la faible incidence de la maladie, en l'absence d'étude comparative versus la chimiothérapie en première ligne métastatique et/ou à minima versus les soins de support chez les patients précédemment traités par chimiothérapie, le niveau de preuve des résultats observés ne permet pas de démontrer un impact sur la mortalité et sur la qualité de vie.

En conséquence, en l'état actuel du dossier, BAVENCIO n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical identifié en première ligne métastatique et serait susceptible d'apporter une réponse partielle en 2^{ème} ligne.

08.6 Programme d'études

► Dans le carcinome à cellules de Merkel

Une étude de cohorte non-interventionnelle dont l'objectif est d'évaluer les caractéristiques et la prise en charge des patients avec un CCM en Allemagne va être conduite afin d'obtenir des données supplémentaires d'efficacité et de tolérance d'avélumab chez les patients immunodéprimés.

Une étude de phase III n'est pas prévue dans le traitement des adultes atteints de carcinome à cellules de Merkel métastatique en particulier chez les patients naïfs de chimiothérapie.

Une étude de phase III en double-aveugle versus placebo est en cours dans le traitement adjuvant du carcinome à cellules de Merkel de stade III ou IIIB (résultats prévus en 2024)²⁰.

► **Autres cancers**

Des études dans d'autres cancers sont citées par le laboratoire dans son dossier.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Au stade métastatique, les patients sont habituellement traités par chimiothérapie conventionnelle. 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 (CCM)⁶ deux protocoles de chimiothérapie sont préconisés :

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

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

La Commission regrette l'absence d'étude comparative de BAVENCIO versus les chimiothérapies habituellement utilisés à ce stade de la maladie, en particulier en première ligne métastatique.

Place de BAVENCIO en monothérapie dans la stratégie thérapeutique

► **Patients naïfs de chimiothérapie**

En l'absence de donnée clinique 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 1^{ère} 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).

²⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03271372>

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

010.1 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 :

- n'est pas établi chez les patients naïfs de chimiothérapie faute de données sur le critère principal de jugement de l'étude ;
- est moyen chez les patients prétraités par chimiothérapie au regard des résultats d'efficacité issus de l'étude de phase II non comparative et du profil de tolérance.

► Il existe des alternatives représentées par les chimiothérapies en première ligne métastatique. Après échec d'une chimiothérapie, en raison des comorbidités et des contre-indications aux protocoles de chimiothérapie non utilisés en 1^{ère} ligne, la Commission considère qu'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse, hormis les soins de support.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- sa faible prévalence/incidence,
- du besoin médical partiellement couvert uniquement en première ligne, et non 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) chez les patients précédemment traités par chimiothérapie,
- des résultats sur le critère de jugement principal non disponibles à ce jour chez les patients naïfs de chimiothérapie,
- de l'absence d'étude comparative de phase III sur la mortalité et la qualité de vie,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,

BAVENCIO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez les patients naïfs de chimiothérapie et est susceptible d'avoir un impact chez les patients précédemment traités par chimiothérapie.

► Chez les patients naïfs de chimiothérapie, BAVENCIO n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de données cliniques comparatives à la chimiothérapie habituellement utilisée. Chez les patients prétraités par chimiothérapie, la monothérapie par BAVENCIO représente une option de traitement.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BAVENCIO en monothérapie dans l'indication de l'AMM est :

- **insuffisant** en première ligne métastatique, chez les patients adultes naïfs de chimiothérapie, dans l'attente d'une étude comparative démonstrative versus chimiothérapie ;
- **important** chez les patients adultes précédemment traités par chimiothérapie.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Patients naïfs de chimiothérapie

Sans objet

10.2.2 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.

010.3 Population cible

La population cible de BAVENCIO 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 de BAVENCIO peut être estimée de la façon suivante :

- 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 0,5 cas pour 100 000 personnes par an²¹ à la population française âgée de plus de 18 ans (52 405 723 adultes en France au 1^{er} janvier 2018 selon les derniers chiffres de l'INSEE²²), l'incidence annuelle du CCM peut-être estimée à 262 cas. Par ailleurs et pour information, les données issues du réseau FRANCIM⁴ (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, 26 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%⁶ (dans les deux à trois ans qui suivent le diagnostic), 78 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), 104 patients seraient éligibles à BAVENCIO après échec d'une ligne de chimiothérapie.

Conclusion

Sur ces bases, la population cible de BAVENCIO dans le carcinome à cellules de Merkel métastatique, après échec d'une ligne de chimiothérapie, est estimée à 104 patients par an.

²¹ Fondain M, Du Thanh A, Bessaoud F, et al. Epidemiological trends in Merkel cell carcinoma in southern France: a registry-based study. Br J Dermatol. Forthcoming 2017, 176 : 1379-81

²² <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1913143?sommaire=1912926>

▶ Patients naïfs de chimiothérapie

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette population naïve de chimiothérapie.

▶ Patients précédemment traités par chimiothérapie : demandes de données

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement chez les patients adultes précédemment traités par chimiothérapie dans l'indication et aux posologies de l'AMM. 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.

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 \geq 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.