

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

BAVENCIO (avelumab), anticorps anti-PDL1



Intérêt clinique important en monothérapie, chez les adultes précédemment traités par chimiothérapie, pour le traitement du carcinome à cellules de Merkel métastatique et progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge.



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement chez les adultes naïfs de chimiothérapie

L'essentiel

- BAVENCIO a une AMM conditionnelle en monothérapie pour le traitement d'adultes atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique.
- Après échec d'une chimiothérapie, en raison des comorbidités et des contre-indications aux chimiothérapies non utilisées en 1^{ère} ligne, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à BAVENCIO, hormis les soins de support.
- En l'absence d'étude comparative versus la chimiothérapie en 1^{ère} 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 dans une seule étude de phase II non comparative, ne permet pas de démontrer un impact de BAVENCIO sur la mortalité ou la qualité de vie.

Stratégie thérapeutique

- Au stade métastatique du CCM, les patients sont habituellement traités par chimiothérapie conventionnelle. Deux protocoles de chimiothérapie sont préconisés : l'association carboplatine-étoposide ou cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine.
La toxicité cardiaque de la doxorubicine, ou rénale et neurologique du platine, limite fortement l'utilisation de ces chimiothérapies chez les patients âgés précédemment traités. En effet, après échec d'une chimiothérapie au stade métastatique, 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.
- Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
- Patients naïfs de chimiothérapie**
En l'absence de donnée clinique versus la chimiothérapie habituellement utilisée en 1^{ère} 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 CCM.
- Patients précédemment traités par chimiothérapie**
Malgré les données disponibles ayant porté sur une étude simple bras, alors que la comparaison aux traitements usuels était faisable, avec un faible effectif de patients prétraités par chimiothérapie et malgré le peu de données cliniques à long terme, 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.

Données cliniques

Les données disponibles sont issues d'une seule étude de phase II non comparative comportant deux cohortes :

- Dans la cohorte de 88 patients préalablement traités par au moins une ligne de chimiothérapie (dont 57 ayant eu une ligne antérieure et 27 deux lignes antérieures), 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, 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. La durée médiane de réponse a été non atteinte et la médiane de survie globale a été de 11,3 mois. Avec un recul supplémentaire (suivi médian de 16,4 et 21,9 mois), le pourcentage de réponse globale a été de 33% (29/88).
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.
- Dans la cohorte de 112 patients naïfs de chimiothérapie, les résultats sur le critère de jugement principal (pourcentage de réponse durable) ne sont pas encore disponibles. L'AMM a été conditionnée à la soumission de ces résultats en 2020.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en cancérologie et oncologie médicale.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par BAVENCIO en monothérapie dans l'indication de l'AMM est :
 - insuffisant en première ligne métastatique, chez les adultes naïfs de chimiothérapie, dans l'attente d'une étude comparative démonstrative versus chimiothérapie ;
 - important chez les adultes précédemment traités par chimiothérapie.
- BAVENCIO en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients ayant un CCM métastatique précédemment traités par chimiothérapie.
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital dans la population naïve de chimiothérapie.
- Avis favorable au remboursement à la prise en charge à l'hôpital, uniquement chez les 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 d'un an, de données de comparaison de BAVENCIO à la prise en charge usuelle de ces patients. Une réévaluation de BAVENCIO sera alors réalisée.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 19 septembre 2018 (CT-16584)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »