



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 mars 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

## 1. **BAVENCIO – Extension d’indication**

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Vous avez remarqué que nous n’étions pas tout à fait à l’heure. Il reste deux heures et il reste trois dossiers. Nous allons commencer par BAVENCIO, puisque Julien Peron a donné à Patrick Dufour son pouvoir.

**Elisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Il n’y a pas de déport pour ce dossier.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Vous examinez la spécialité BAVENCIO qui est l’avélumab dans le cadre de sa demande d’inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, dans son extension d’indication obtenue en janvier 2021, en monothérapie pour le traitement d’entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n’a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine. C’est une spécialité qui est actuellement disponible en France dans le cadre d’une ATU octroyée en juillet 2020 dans un périmètre un peu restreint par rapport à l’AMM, car limité aux patients ayant un score ECOG 0 ou 1.

Je vais assez rapidement vous présenter la stratégie thérapeutique avec quelques diapositives. Est-ce que vous voyez bien mon écran ? En première ligne, dans le cancer de la vessie, localement avancé ou métastatique, cela va se jouer sur l’éligibilité ou non du patient au cisplatine. Vous voyez qu’à gauche, les patients éligibles au cisplatine peuvent bénéficier de deux protocoles majeurs, cisplatine plus gemcitabine ou du MVAC. Le troisième, je l’ai laissé en pointillé, parce que malgré le fait qu’il figure encore aux recommandations européennes, c’est le niveau de preuve le plus bas et il est de moins en moins utilisé. Pour les patients qui sont inéligibles au cisplatine, on peut donner du carboplatine. A noter qu’il y a de l’immunothérapie, donc l’atezolizumab et le pembrolizumab qui possèdent des AMM dans cette indication, mais pour lesquels le SMR a été jugé insuffisant.

Suite à cette première ligne, lorsque les patients progressent, donc c’est un échec, on peut passer sur une deuxième ligne de traitement. Pour la deuxième ligne de traitement, il y a plusieurs possibilités : le pembrolizumab, la vinflumine, des chimiothérapies et encore une fois des immunothérapies qui figurent complètement à droite et pour lesquelles le SMR a été considéré comme insuffisant.

Dans le cadre du dossier que nous allons voir aujourd’hui, en fait, c’est l’absence de progression suite à la première ligne. Ce sont des patients qui sont en réponse. Actuellement, dans cette situation, il n’y a aucun traitement qui est recommandé, donc on n’aura donc pas de comparateur cliniquement pertinent.

Le dossier que nous allons voir aujourd’hui repose essentiellement sur une étude de phase III de supériorité, randomisée, en ouvert, qui a comparé l’avélumab, plus les soins de support *versus* les soins de support seuls chez les patients atteints de carcinome urothélial et dont la maladie n’a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine. Il y a deux co-critères de jugement principaux qui ont été évalués, avec une répartition du risque alpha : la survie globale dans la population globale et la survie globale dans la sous-population PD-L1 positif. Tous les autres critères, dont la qualité de vie, étaient exploratoires. C’était une randomisation

équilibrée. L'étude a inclus 700 patients, 350 dans chaque groupe. A peu près la moitié des patients, 358, étaient PD-L1 positifs.

Les résultats présentés sont ceux d'une analyse intermédiaire qui était prévue au protocole, qui est devenue l'analyse principale. Et on a également des résultats d'une analyse exploratoire avec 90 jours de suivi supplémentaire. Le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR III et un ISP. Et je vais laisser la parole à Patrick Dufour.

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** Merci. Donc je vais faire synthétique, vu l'heure. Effectivement, dans cette situation de patients qui ont eu un traitement de première ligne, simplement, dans ce qu'a dit le chef de projet de la HAS, vous avez vu qu'il y avait deux schémas en première ligne à base de sels de platine, gemcitabine, cisplatine ou MVAC. Actuellement, l'orientation va plus vers gemcitabine et cisplatine, avec une efficacité qui est voisine de celle du MVAC, par contre, une moindre toxicité. Cela devient à peu près un standard, mais les deux sont possibles.

Lorsqu'il y a une rémission au terme de quatre à six cycles. En principe, on ne va pas au-delà de cela, les patients sont mis en surveillance. Ils sont en réponse, bien entendu, et stabilisés. Il y a un traitement de deuxième ligne au moment où ils vont réévaluer. Le positionnement de l'étude, c'est de faire un traitement d'entretien pour essayer de reculer au maximum le moment où il va y avoir un traitement de deuxième ligne, puisque ces malades en première ligne vont finir par rechuter à un moment ou à un autre. C'est une étude qui s'appelle JAVELIN, qui a été publiée dans les *New England* l'année dernière.

Il faut remarquer que les patients qui ont été inclus dans cette étude, les 700 patients, ont tous eu en première ligne un schéma Gemzar/cisplatine ou Gemzar/Carboplatine. Aucun n'a eu un schéma MVAC. C'est une particularité, mais il faut le savoir. On n'a donc pas de données par rapport à une première ligne de type MVAC.

Ensuite, il y a une stratification qui a été faite en fonction de la réponse à la première ligne de chimiothérapie et en fonction des localisations des métastases.

Sur les critères d'inclusion, il n'y a rien de très particulier, si ce n'est que la première ligne est forcément à base de gemcitabine et d'un sel de platine. Sur le critère d'exclusion, il n'y a rien de très particulier non plus. On exclut les malades qui ont des métastases cérébrales. Pour le schéma d'études, on a une première ligne de thérapie gemcitabine/cisplatine ou gemcitabine/carboplatine, une période de pose de 4 à 10 semaines. Si les patients sont toujours stables, c'est-à-dire en réponse et non évolutifs, ils sont randomisés à ce moment-là entre deux bras, un bras expérimental avec l'avélumab plus soins de support, et dans l'autre bras, soins de support seuls, puisque comme cela a été dit précédemment, il n'y a actuellement aucun traitement d'entretien qui soit reconnu.

Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou retrait des consentements, bien entendu, ou en cas de toxicité inacceptable. Donc 700 patients, 350 par bras, avec un ratio 1/1 dans la randomisation. 51 % des patients avaient un statut PD-L1 positif, 39 % un statut PD-L1 négatif et pour 10 %, ils n'étaient pas connus. Donc, les co-critères de jugement principaux, tel que cela a été dit, sont des critères forts, robustes qui sont la survie globale

chez les patients PD-L1 positif et la survie globale dans l'ensemble de la population, avec un respect des critères alpha, comme l'a dit Paul derrière.

Ensuite, il y a des critères de jugement secondaires qui sont nombreux, mais non hiérarchisés, qui sont purement descriptifs. Il y a une analyse des résultats. Les résultats sont sur une analyse intermédiaire faite au 29 août 2019 et le CHMP a demandé de refaire une analyse 6 mois plus tard, mais qui donne des résultats à peu près voisins.

En ce qui concerne le critère principal, donc la survie globale dans la population PD-L1 positive, on a un gain de la survie globale. La médiane n'est pas atteinte dans le groupe expérimental. Elle est de 17 mois dans le groupe soins de support, avec un Hazard ratio qui est à 0,56 avec un écart qui est de 0,39 à 0,94 et un p qui est à 0,03. L'analyse post-hoc donne des résultats qui sont similaires. Il y a des courbes qui sont figurées dans le rapport.

Le deuxième co-critère qui est l'élément important, qui est la survie globale dans la totalité de la population, à ce moment-là, on a un suivi médian qui est de 19,6 mois avec une médiane de survie globale qui est de 21,4 mois dans le groupe expérimental en prenant l'avélumab *versus* 14,3 mois pour le groupe contrôle et le groupe soins de support. C'est un gain en valeur absolue de 7,1 mois qui est significatif, avec un Hazard ratio à 0,69 et l'analyse post-hoc faite 6 mois plus tard donne des résultats tout à fait voisins.

L'ensemble de ces patients a fini par évoluer bien entendu, mais ils n'ont pas été guéris pour autant. Il y a eu des traitements ultérieurs qui ont été proposés en cas de progression. Il y a eu plus de traitements proposés en deuxième intention dans le groupe soins de support, 62 % des patients, que dans le groupe expérimental où il n'y en a eu que 42 %, pour lesquels il y a eu un traitement ultérieur. Dans le groupe soins de support, 71 % des patients qui ont eu un traitement ultérieur ont eu une immunothérapie, ce qui fait que ce gain en survie globale est d'autant plus intéressant. Les critères secondaires sont purement exploratoires. Simplement, on peut noter, mais on ne peut pas en faire grand-chose, que le gain de la survie sans progression, comme on le voit habituellement dans les immunothérapies, n'est pas très important. Il est de 1,7 mois, mais il est significatif. Les données de qualité de vie ne sont pas exploitables, puisque c'est une étude qui est en ouverte. Tout ce que l'on peut en dire, c'est qu'il ne semble pas y avoir de grands effets délétères.

En ce qui concerne la tolérance, il y a eu une durée d'exposition de 24,9 semaines dans le groupe expérimental et de 13 semaines dans le groupe contrôle, ce qui est explicable, puisque le groupe contrôle rechute plus tôt. Il y a une toxicité avec des événements indésirables de grade III et IV, qui est plus importante dans le groupe expérimental, 48 % *versus* 25 %. Ça, ce sont les événements indésirables de façon un peu globale. Ceux qui sont liés au traitement, c'est 16,6 % *versus* 0 %, puisqu'il n'y a pas de médicament actif dans le bras contrôle.

Les principaux effets secondaires qui ont été retenus, c'était l'augmentation des lipases et l'augmentation de l'amylase.

En ce qui concerne les événements indésirables graves, ils étaient de 28 % *versus* 20 %. Il n'y a pas eu de décès lié au traitement dans cette étude. Il a été retrouvé, comme habituellement, des événements d'ordre immunologique dans le groupe avélumab, 29,4 % *versus* 1,4 %, mais c'est tous grades confondus. Si on ne se recentre que sur les grades importants, les grades

supérieurs à III ou IV, ils n'étaient que de 7 % dans le groupe expérimental *versus* 0 % dans l'autre groupe. Un seul évènement d'origine immunologique a conduit à l'arrêt du traitement chez 5,5 % des patients.

En ce qui concerne, de façon plus globale, les arrêts de traitements liés à un évènement indésirable, ils ont été observés dans 12 % du groupe expérimental et 0 % dans le groupe contrôle. Et les causes d'arrêt des traitements les plus fréquentes, c'étaient des réactions à la perfusion, donc des réactions cutanées, une augmentation des lipases et une augmentation de la troponine.

En synthèse, il s'agit pour moi d'une étude qui est bien conduite, qui permet d'observer un gain qui est cliniquement pertinent, 7 mois. Ce n'est pas avélumab seul. C'est associé à des soins de support en traitement de maintenance chez des patients qui ont été traités préalablement par une association gemcitabine plus sels de platine. Le comparateur qui a été utilisé, qui est le soin de support seul, est le bon comparateur, parce qu'il n'y a aucun bras de maintenance qui soit reconnu. Le bénéfice en termes de survie globale est retrouvé aussi bien dans la population PD-L1 positif que dans la population globale. Comme attendu, nous n'avons plus d'effets secondaires dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle, parce que dans ce groupe, il ne s'agit que de soins de support exclusifs. Et il a été observé, par contre, une toxicité : 48 % d'évènements indésirables de grade III et IV *versus* 25 % et des arrêts de traitement de 12 %. Les évènements d'origine immunologique sont observés dans 29 % des cas, mais il n'y a que 7 % de grade III et IV. Bien qu'il s'agisse d'une étude exploratoire, il ne semble pas y avoir d'effet néfaste significatif en ce qui concerne les données de qualité de vie. On peut noter que sur les écarts types, les Hazard de ratio sont relativement larges.

En conclusion, il s'agit d'un apport significatif et pertinent dans le traitement de maintenance des patients ayant un cancer urothélial avancé ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie gemcitabine cispaltine ou carbopaltine. L'avélumab, associée à des soins de support, permet d'augmenter statistiquement la survie globale de 7,1 mois, avec un intervalle de confiance qui est large. Il s'agit donc du premier traitement d'entretien qui a démontré, dans cette situation, un gain pertinent et significatif de survie globale. Moi, je suis favorable à un SMR important et une ASMR III.

Je vous propose de donner juste la conclusion de Julien, qui va un peu dans le même sens. Je ne reprends pas tout son rapport, mais juste la conclusion. En conclusion, il s'agit de la première étude démontrant un bénéfice en survie globale depuis longtemps dans cette population de patients en première ligne. L'avélumab a été accepté comme nouveau standard dans les recommandations internationales (recommandations ESMO 2020).

Le bénéfice en survie globale est cliniquement pertinent et il est cohérent avec l'amélioration de la PFS. Cet essai est positif, là où les essais évaluant le pembrolizumab et l'atezolizumab en première ligne étaient négatifs. Cette différence pourrait s'expliquer par la sélection des patients non progressseurs sous sels de platine, puisque c'était le critère d'inclusion pour rentrer dans l'étude.

Le profil de toxicité est acceptable. Aucun sous-groupe n'a été identifié pour prédire l'effet de l'immunothérapie. Cet essai n'étudie pas la stratégie d'introduction précoce de

l'immunothérapie en maintenance par rapport à son utilisation en rattrapage. C'est une question que l'on pourrait se poser.

Il conclut qu'il propose un SMR important, pas d'ISP compte tenu de la prévalence faible de la maladie, de l'amélioration de la survie, mais sans amélioration du parcours de soins. C'est pour expliquer l'absence d'ISP. Pour l'ASMR, il propose un ASMR III, car le bénéfice risque du traitement est très favorable. Il lui semble que la revendication du laboratoire est justifiée.

**Françoise Degos, la vice-présidente.**- Merci, messieurs les cancérologues. Il y a une association de patients.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.**- Oui, c'est une association non agréée, mais qui est dans la démarche d'agrément, l'association Cancer Vessie France, les Zuros, qui a un petit budget, mais pour 2020, avec à moitié une contribution d'un industriel.

Ils sont 75 adhérents, 400 personnes sur le groupe Facebook, un questionnaire auquel 9 personnes ont répondu. Il y a une présentation du fardeau de la maladie avec une étude. Pour la résumer, évidemment, elle montre un impact important ou très important sur la fatigue, le sommeil, l'activité physique, la vie sociale, l'équilibre familial, l'état mental, l'intimité sexuelle, la vie quotidienne. On balaie les traitements disponibles avec une référence, bien entendu, cisplatine et des attentes. Pour revenir à l'essentiel, il n'y a pas d'expérience directe avec le BAVENCIO, mais un commentaire et une présentation d'une synthèse des études de Javelin-Bladder100. Ils ont bien compris que c'est la première possibilité de traitement en maintenance avec une grosse attente, notamment compte tenu de l'efficacité encore faible démontrée de l'immunothérapie et du gain apporté par ce traitement en maintenance.

**Françoise Degos, la vice-présidente.**- Très bien. Merci beaucoup. Une question de Bernard Guillot.

**Bernard Guillot, membre de la CT.**- Rapidement, Patrick. Les patients doivent être rémission après gemcitabine plus un platine, n'importe lequel.

**Patrick Dufour, membre de la CT.**- Ils devaient être en réponse et stabilisés sous cette réponse. Ils devaient être non progressifs.

**Bernard Guillot, membre de la CT.**- Ces deux schémas thérapeutiques, cela représente combien de pourcents des patients ?

**Patrick Dufour, membre de la CT.**- Tous les patients étaient sous Gemzar/cisplatine ou Gemzar/carboplatine. C'est 50/50 entre cisplatine et carboplatine. Aucun des patients n'était sous MVAC si c'est la question sous-jacente.

**Bernard Guillot, membre de la CT.**- C'est ça, mais est-ce qu'il faut restreindre aux patients qui ont eu un sel de platine ?

**Patrick Dufour, membre de la CT.**- Ils ont tous un sel de platine. Dans le MVAC, il y a des sels de platine.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Alors c'est bon.

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** Le MVAC, c'est méthotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** C'est plus fort.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Donc, tout le monde a du platine dans ce cas de figure.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** On met juste que ce sont des patients en rémission.

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** Non progressif.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** D'accord. Alors, le laboratoire demande un SMR important, ASMR III et ISP. Vous êtes tous les deux pour le SMR III. L'ISP, il n'y a pas beaucoup d'éléments tout de même.

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** Nous n'avons pas souhaité d'ISP ni moi ni Julien.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Nous passons au vote alors.

**François Gueyffier, membre de la CT.-** J'avais juste une question, si vous voulez bien. La tolérance est une ouverte et *a priori* il n'y a pas de gain très net, mais par contre, des effets indésirables graves franchement plus fréquents. Est-ce que cela n'altère pas tout de même le rapport bénéfice risque pour un ASMR III ? Moi, j'hésiterais avec IV.

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** Je ne le crois pas. Déjà, la population de ces patients-là, c'est-à-dire essentiellement des cancers de la vessie dans les cancers de l'appareil urinaire, ce sont des patients dont l'âge médian est de 70 ans, qui ont souvent des comorbidités associées, en particulier cardiaques ou rénales, plus toutes les problématiques liées à la chirurgie première de la vessie. Donc, ce sont des gens relativement fatigués. Le fait de pouvoir retarder l'introduction d'une chimiothérapie derrière ou d'un traitement plus lourd est un gain. Quand on regarde les données de qualité de vie, elles sont ce qu'elles sont. C'est en exploratoire. On ne peut rien en faire, mais lorsque l'on regarde les courbes, il n'y a pas de différence. Mais je suis d'accord que si on ne peut rien en faire, on n'en fait rien. Moi, je trouve que le gain de 7 mois est un élément en plus. Surtout que ce gain de 7 mois, il faut prendre en considération que le groupe soins de support, 72 %, a eu de l'immunothérapie à un moment derrière. Normalement, cela devrait être plus important. Moi, ça me paraît tout à fait souhaitable. C'est le premier traitement de maintenance pour lequel nous avons démontré quelque chose. Nous n'avons rien auparavant.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** On a des données de survie globale.

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** Ce sont des données de survie globale.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Valérie demande que l'on précise que c'est bien en milligramme kilo. Effectivement, c'est la dose de 10 milligrammes kilo que cela a été donné.

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** La dose, c'est 10 milligrammes kilo. C'est ce qui est marqué dans l'étude. C'est ce que je pense. Pourquoi ? Il y a un problème.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Il est à dose fixe, Patrick.

**Valérie Garnier, membre de la CT.-** C'est juste le même problème récurrent que nous avons déjà rencontré. Dans les études, c'est en milligrammes kilo et après, ils attribuent une posologie fixe.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Pour des malades de 80 kilos.

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** Effectivement, il faut prendre les données de l'étude. Moi, je ne le sais pas. L'étude a été bâtie comme cela.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Nous achoppons à chaque fois là-dessus, mais les deux laboratoires qui ont fait les anti (*inaudible*) ont fait des études d'équivalence de pharmaco. A chaque fois, on a des études qui ont commencé il y a relativement longtemps sur le schéma en milligrammes kilo et après, en pratique, ce qui se fait, c'est effectivement la *flat dose* pour tout le monde. Mais bon, *a priori*, on est censé considérer que la *flat dose* et les milligrammes kilo donnent les mêmes résultats.

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** Moi, je serais assez d'accord là-dessus, parce que l'effet dose, il n'est pas évident en immunologie ?

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** OK. Nous allons procéder au vote.

**Sarah Kone, pour la HAS.-** En fait, c'était déjà mentionné. Nous l'avons déjà mentionné dans l'avis dans le résumé description et, bien entendu, dans la stratégie, nous en parlerons comme nous en avons parlé pour les autres immuno que vous avez vus.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

**Elisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Nous avons 15 voix pour une absence d'ISP, 15 voix pour un SMR important, 14 voix pour une ASMR de niveau III et une voix pour une ASMR de niveau IV.

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** Il faut peut-être mettre dans la stratégie qu'une étude a été menée avec une association gemcitabine sels de platine et pas MVAC.

**Sarah Kone, pour la HAS.-** Je voulais vous demander si vous étiez d'accord pour l'adopter sur table et, bien entendu, nous le ferons relire à Patrick et Julien.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Pas de problème. Nous continuons.