



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 MARS 2021

avélumab

BAVENCIO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport aux soins de support.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de 1^{ère} ligne du carcinome urothélial est fondé sur une polychimiothérapie à base de platine. Les patients éligibles au cisplatine peuvent recevoir : gemcitabine + cisplatine, méthotrexate + vinblastine + adriamycine + cisplatine, ou paclitaxel + cisplatine + gemcitabine. Pour les patients inéligibles au cisplatine, la chimiothérapie à base de carboplatine est recommandée.

Pour les patients n'ayant pas progressé à l'issue de leur 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de platine, il n'existe aucun traitement d'entretien recommandé.

Place du médicament

Compte tenu de la démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent en association aux soins de support par rapport aux soins de support seuls, en termes de survie globale, la Commission de la Transparence considère que BAVENCIO (avélumab), en monothérapie, est un traitement d'entretien de première ligne chez les 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. A noter que, dans l'étude clinique les patients avaient reçu du cisplatine ou du carboplatine associé à la gemcitabine. Une incertitude persiste sur le niveau d'efficacité chez les patients ayant reçu une chimiothérapie de première ligne de type MVAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine) ou paclitaxel + cisplatine + gemcitabine, puisqu'aucun patient inclus dans l'étude n'a été traité par ces protocoles.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	BAVENCIO est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de BAVENCIO (avélumab), en monothérapie, par rapport aux soins de support, en termes de survie globale (HR=0,69 [IC% : 0,54-0,92], avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 7,1 mois, jugé cliniquement pertinent), dans une étude de phase III randomisée en ouvert et, - du besoin médical important en l'absence d'alternative dans cette indication, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la survenue d'événements indésirables de grades ≥ 3 chez un patient sur deux, - une toxicité essentiellement d'ordre immunologique et des réactions à la perfusion (risques importants identifiés selon le PGR), - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, <p>la Commission de la Transparence considère que BAVENCIO (avélumab) en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport aux soins de support, dans 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.</p>
ISP	BAVENCIO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de la démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent en association aux soins de support par rapport aux soins de support seuls, en termes de survie globale, la Commission de la Transparence considère que BAVENCIO (avélumab), en monothérapie, est un traitement d'entretien de première ligne chez les 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.</p> <p>A noter que, dans l'étude clinique les patients avaient reçu du cisplatine ou du carboplatine associé à la gemcitabine. Une incertitude persiste sur le niveau d'efficacité chez les patients ayant reçu une chimiothérapie de première ligne de type MVAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine) ou paclitaxel + cisplatine + gemcitabine, puisqu'aucun patient inclus dans l'étude n'a été traité par ces protocoles.</p>
Population cible	La population cible est donc estimée au maximum à 4 450 patients par an.
Recommandations	<p>Au même titre que dans les indications du carcinome à cellules de Merkel et du carcinome à cellules rénales, la Commission s'interroge sur l'intérêt clinique de la posologie de BAVENCIO (avélumab), à dose fixe (800 mg toutes les 2 semaines), qui repose sur une modélisation de la relation dose-exposition, sans données cliniques d'efficacité et de tolérance générées à cette posologie dans l'indication du carcinome urothélial où il a été évalué à des doses rapportées au poids du patient (10 mg/kg toutes les 2 semaines). La Commission questionne donc l'utilisation d'une posologie fixe quel que soit le poids du patient dans cette indication, en particulier considérant les patients de moins de 80 kg pour lesquels une dose inférieure à 800 mg toutes les 2 semaines serait appliquée. Elle aurait souhaité que la possibilité de prescrire en mg/kg soit prévue dans l'AMM conformément à la posologie prévue dans le protocole de l'étude pivot.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de BAVENCIO (avélumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication obtenue le 21/01/2021 : « *en monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine* ».

L'AMM dans le carcinome urothélial a été précédée d'une ATU de cohorte¹ octroyée le 03/07/2020, dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM car **limité aux patients présentant un score ECOG 0 ou 1**.

BAVENCIO (avélumab) est un anticorps monoclonal humain dirigé contre PD-L1. Il a obtenu une AMM, conditionnelle² le 18/09/2017 convertie en AMM standard³ le 19/08/2020, dans le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte. Le 24/10/2019, il a obtenu une extension d'indication « en association à l'axitinib, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé »⁴.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« BAVENCIO est indiqué, en monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine. »

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

BAVENCIO, en association avec axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales (CCR) à un stade avancé. »

03 POSOLOGIE

« Posologie

La dose recommandée de Bavencio en monothérapie est de 800 mg à administrer par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines.

L'administration de Bavencio doit être poursuivie selon le schéma recommandé jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

[...]

Prémédication

Les patients doivent recevoir une prémédication composée d'un antihistaminique et de paracétamol avant les 4 premières perfusions de Bavencio. Si la quatrième perfusion a pu être réalisée sans que

¹ ANSM – Liste des ATU de cohorte en cours. Disponible en ligne : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/BAVENCIO-20-mg-mL-solution-a-diluer-pour-perfusion> (consulté le 12 novembre 2020)

² Une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) conditionnelle signifie que des preuves supplémentaires sont attendues pour ce produit. L'agence européenne du médicament (EMA) doit réévaluer toute nouvelle information sur ce médicament chaque année et mettre le RCP à jour si nécessaire.

³ EMA. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/bavencio-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (consulté le 12 novembre 2020)

⁴ BAVENCIO – HAS. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983108/fr/bavencio (consulté le 20/01/2021)

survenue de réaction liée à la perfusion, l'administration de la prémédication avant les doses suivantes sera laissée à l'appréciation du médecin.

[...]

Mode d'administration

Bavencio est destiné à être utilisé en perfusion intraveineuse exclusivement. Il ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ni en bolus intraveineux.

Bavencio doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %). Il sera ensuite administré en perfusion intraveineuse pendant 60 minutes en utilisant un filtre intégré ou additionnel stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines, de 0,2 micromètre.

Pour les instructions concernant la préparation et l'administration du médicament, voir la rubrique 6.6. »

04 BESOIN MEDICAL

En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer de la vessie diagnostiqués en France a été estimé à 13 074, dont 81% chez l'homme. Il s'agit d'un cancer rare avant 50 ans⁵.

Les tumeurs de la vessie sont des carcinomes urothéliaux dans 90% des cas (les 10% restant étant des épidermoïdes, adénocarcinomes, carcinomes à petites cellules ou sarcomes). Les tumeurs de la vessie infiltrant le muscle (détrusor) représentent 15 à 25% des diagnostics⁶.

Les recommandations européennes^{7 8} et américaines^{9 10} concernant la prise en charge des tumeurs de la vessie localement avancées ou métastatiques sont relativement proches.

En première ligne, le traitement est fondé sur une polychimiothérapie à base de sels de platine. Pour les patients éligibles au cisplatine (clairance créatinine > 60 ml/min, ECOG 0 ou 1), les protocoles GC (gemcitabine, cisplatine), MVAC-HD (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine), MVAC ou PCG (paclitaxel, cisplatine, gemcitabine) peuvent être utilisés.

Pour les patients inéligibles au cisplatine, la chimiothérapie à base de carboplatine est recommandée (notamment carboplatine + gemcitabine). Pour les patients inéligibles au cisplatine et PD-L1 +, l'atezolizumab (anti PD-L1) ou le pembrolizumab (anti PD1) disposent d'une AMM, mais

⁵ Santé Publique France – INCa. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud> (consulté le 12 novembre 2020)

⁶ Pfister C et al. Recommandations en onco- urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Prog Urol 2013 (23)2 :105-125

⁷ ESMO guidelines eUpdate : New treatment recommendations for bladder cancer post-chemotherapy or immunotherapy. Disponible en ligne : <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations2> (consulté le 12 novembre 2020)

⁸ Rouprêt M et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : tumeurs de la vessie. Prog Urol 2020

⁹ Milpowsky MI et al. Guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer (European Association of Urology guideline): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. J Clin Oncol 2016;34(16):1945-52

¹⁰ NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Bladder cancer. 2020

ne sont pas pris en charge dans cette indication en France (en l'absence de demande de remboursement sollicitée par les laboratoires)^{11 12}.

La majorité des patients ont une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable à l'issue de leur première ligne. Le taux de progression de la maladie (défini selon les critères de l'OMS ou RECIST) après cette première ligne, est généralement faible. Il a été de 17% pour le protocole GC et de 22% pour le protocole MVAC, dans un essai randomisé de phase III (durée médiane de suivi de 19 mois)¹³. Il a été de 5% pour le protocole gemcitabine-cisplatine, dans un essai randomisé de phase 2 (durée médiane de suivi de 7 mois)¹⁴. Il a été compris entre 8% et 27% pour le protocole gemcitabine-carboplatine, dans un essai de phase II¹⁴ et un essai de phase II/III¹⁵. Malgré cela, les survies globales médianes des patients, selon les protocoles de ces deux précédentes études, ont été comprises entre 10 et 15 mois.

Pour les patients n'ayant pas progressé à l'issue de leur première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine (comprenant en général 4 à 6 cycles), les recommandations européennes de 2014 (ESMO) et françaises de 2016 n'évoquaient pas la notion d'un traitement d'entretien^{16 17}. Aucun autre traitement (en dehors des soins de support) n'était indiqué dans cette situation.

**Le besoin médical est actuellement non couvert chez les 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.
Il existe donc indéniablement un besoin médical à disposer de thérapies améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.**

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Aucun traitement (médicamenteux ou non) n'est actuellement indiqué dans la prise en charge 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 (cf. Besoin médical).

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent

¹¹ TECENTRIQ – Avis de la Commission de la Transparence du 20/03/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18206_TECENTRIQ_840_PIC_INS_AvisDef_CT18206&18149.pdf (consulté le 04/12/2020)

¹² KEYTRUDA – Avis de la Commission de la Transparence du 10/01/2018. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16641_KEYTRUDA_PIS_EI_NON_DEMANDEE_Avis2_CT16641.pdf (consulté le 04/12/2020)

¹³ von der Maase H et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000

¹⁴ Dogliotti L et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007

¹⁵ De Santis et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012

¹⁶ Bellmunt et al. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014

¹⁷ Rouprêt M et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : tumeurs de la vessie. *Prog Urol* 2016

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

BAVENCIO a obtenu une AMM le 30/06/2020 aux Etats-Unis dans le « traitement d'entretien de première ligne chez les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique qui n'ont pas progressé après une première ligne de chimiothérapie à base de platine ».

► Prise en charge

Selon les informations fournies par le laboratoire lors du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON/EN COURS Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	En cours
Allemagne		
Pays-Bas		
Italie		
Espagne		
Belgique		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication de BAVENCIO (avélumab) repose sur les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude de phase III JAVELIN BLADDER 100, randomisée, en ouvert, en 2 groupes parallèles. Elle a évalué le traitement d'entretien de 1^{ère} ligne par avélumab + soins de support versus soins de support seuls, chez 700 patients adultes atteints de carcinome urothélial au stade localement avancé ou métastatique, et dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine.

Le laboratoire a également fourni l'analyse des données de l'ATU, sur la période du 03/07/2020 au 02/11/2020.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude JAVELIN BLADDER 100

Référence	Etude JAVELIN BLADDER 100 A phase 3, multicenter, multinational, randomized, open-label, parallel-arm study of avelumab (msb0010718c) plus best supportive care versus best supportive care alone as a maintenance treatment in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer whose disease did not progress after completion of first-line platinum-containing chemotherapy
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02603432
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du traitement d'entretien par avélumab + soins de support par rapport aux soins de support seuls, sur la survie globale, chez des patients ayant un cancer urothélial non-résécable localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une 1 ^{ère} ligne de chimiothérapie à base de sels de platine, dans deux populations : 1) patients PD-L1 positifs, et 2) l'ensemble des patients randomisés.

Type de l'étude	<p>Étude de phase III, de supériorité, randomisée (1:1), contrôlée, en ouvert, en deux groupes parallèles, comparant un traitement d'entretien par avélumab + soins de support versus soins de support seuls.</p> <p>La randomisation était équilibrée et stratifiée selon les deux facteurs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Meilleure réponse obtenue lors de la 1^{ère} ligne de chimiothérapie (réponse complète/partielle versus maladie stable) - Localisation des métastases (viscérale versus non-viscérale) lors de l'initiation de la 1^{ère} ligne de chimiothérapie
Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 28/04/2016 - 04/06/2019</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 21/10/2019</p> <p>Etude conduite dans 197 centres dans 30 pays (dont 17 centres en France)</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 18 ans - Carcinome urothélial confirmé histologiquement, non-résécable et localement avancé ou métastatique (stade IV AJCC) - Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 avant le début de la 1^{ère} ligne de chimiothérapie - Chimiothérapie antérieure de 1^{ère} ligne, entre 4 et 6 cycles, de : gemcitabine + cisplatine ou gemcitabine + carboplatine - Maladie non progressive (RECIST 1.1) à l'issue de cette 1^{ère} ligne - ECOG 0 ou 1 - Espérance de vie ≥ 3 mois - Clairance créatinine (Cockcroft) ≥ 30 ml/min
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie progressive (RECIST 1.1) pendant ou après la 1^{ère} ligne de chimiothérapie - Traitement antérieur par immunothérapie (IL-2, IFN-α, anti PD-1, anti PD-L1 ...) - Traitement systémique adjuvant ou néoadjuvant dans les 12 mois précédents - Métastases du système nerveux central nécessitant une corticothérapie - Persistance de toxicité liée à la 1^{ère} ligne de grade CTCAE > 1 (sauf alopecie, neuropathie sensitive < 3, ou tout autre événement indésirable de grade < 3 qui constitue un risque acceptable, selon l'investigateur) - Antécédent de maladie auto-immune pouvant se détériorer suite à la prise d'un immuno-stimulateur - Antécédent de maladie cardiovasculaire (infarctus < 6 mois, angor instable, NYHA ≥ 2, arythmie nécessitant un traitement) - Infection active nécessitant une thérapie systémique
Schéma de l'étude	<p style="text-align: center;">Randomized Open-Label 2-Arm Study</p> <p>Standard 1st-line Chemotherapy (4-6 cycles) → 4 - 10 weeks (SD, PR, CR) → 1:1 randomization (N=668) → Arm A: Avelumab 10 mg/kg IV Q2W + Best Supportive Care / Arm B: Best Supportive Care Alone</p> <p>Assigned Study Treatment until:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmed PD • Patient withdrawal • Lost to follow-up • Unacceptable toxicity • Study terminated by Sponsor <p>a. Allowed first-line chemotherapy regimens are gemcitabine + cisplatin or gemcitabine + carboplatin. b. Randomization must occur at least 4 and not more than 10 weeks after the last dose of first-line chemotherapy and will be stratified by: best response on 1st-line therapy (CR or PR vs. SD) and metastatic disease site (visceral vs. non-visceral).</p> <p>CR = complete response; IV = intravenous; PD = progressive disease; PR = partial response; Q2W = every 2 weeks; SD = stable disease</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe expérimental :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - avélumab, 10 mg/kg, IV, toutes les 2 semaines + Soins de support

	<p><u>Groupe contrôle :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Soins de support <p>Les soins de support ont été prescrits et administrés selon les recommandations locales. Il pouvait s'agir de traitements antibiotiques, de prise en charge nutritionnelle, de la correction de désordres métaboliques, du contrôle optimal des symptômes et de la douleur. Les soins de support ne devaient pas contenir de thérapeutique anti-tumorale active, à l'exception de la radiothérapie localisée à visée palliative.</p> <p>Les traitements ont été poursuivis jusqu'à la survenue d'une progression de la maladie (confirmée par le comité de relecture indépendant), le refus du patient de poursuivre, la survenue de la perte de vue du patient, la survenue d'une toxicité inacceptable ou la fin de l'étude.</p>
<p>Co-critères de jugements principaux</p>	<p>Survie globale (SG) : définie comme le délai entre la date de la randomisation et la date du décès toutes causes. Les patients encore vivants à la date de l'extraction ou perdus de vue ont été censurés à leur date de dernière nouvelle.</p> <p>La SG a été évaluée sur 2 populations distinctes (constituant les 2 co-critères) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients PD-L1 + - Ensemble des patients randomisés (population ITT) <p>Les patients ont été considérés comme PD-L1 + si l'un de ces critères était présent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 25 % des cellules tumorales présentent un marquage membranaire - Présence de cellules immunitaires $> 1\%$ et $\geq 25\%$ de ces cellules présentent un marquage membranaire - Présence de cellules immunitaires $= 1\%$ et 100% de ces cellules présentent un marquage membranaire
<p>Critères de jugement secondaires <u>non-hiérarchisés</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression (SSP), évaluée par un comité de relecture indépendant, en aveugle, selon les critères RECIST 1.1, pour les patients PD-L1+ et l'ensemble des patients randomisés, et définie comme le délai entre la randomisation et la date de progression ou du décès toutes causes - Survie sans progression (SSP), évaluée par l'investigateur, selon les critères RECIST 1.1, pour les patients PD-L1+ et l'ensemble des patients randomisés, et définie comme le délai entre la randomisation et la date de progression ou du décès toutes causes - Réponse objective (OR) : la réponse objective a été définie comme l'obtention d'une réponse complète (RC) ou partielle (RP), selon les critères RECIST 1.1, évaluée par le comité de relecture indépendant et l'investigateur - Durée de réponse (DR) : définie comme le délai entre l'obtention d'une réponse objective et la date de la 1^{ère} progression ou le décès, évaluée par le comité de relecture indépendant et l'investigateur - Délai de réponse (TTR) : définie comme le délai entre la randomisation et la date de la 1^{ère} réponse objective, évaluée par le comité de relecture indépendant et l'investigateur - Maladie contrôlée (DC): définie comme RC, RP, non-RC/non-RP ou maladie stable, évaluée par le comité de relecture indépendant et l'investigateur - Immunogénicité : anticorps anti-avélumab - Qualité de vie : questionnaires NFBISI-18 et ED-5D-5L - Sécurité d'utilisation : événements indésirables
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été effectué selon les hypothèses suivantes, pour chacun des co-critères de jugement principaux (SG) :</p> <p><u>Population PD-L1 + :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisation 1:1 - Risque α (unilatéral) : 0,01 - Risque β : 0,07 - $HR_{estimé}$: 0,65 - Réalisation d'une analyse intermédiaire (contrôle de l'inflation du risque α par la méthode de Lan et DeMets + O'Brien-Flemming) - Perdus de vue : 0,05 - Proportion de patients PD-L1 + : 0,5 <p>Sous ces hypothèses, 219 décès étaient nécessaires.</p>

Population ITT :

- Randomisation 1:1
- Risque α (unilatéral) : 0,015
- Risque β : 0,20
- HR_{estimé} : 0,70
- Réalisation d'une analyse intermédiaire (contrôle de l'inflation du risque α par la méthode de Lan et DeMets + O'Brien-Flemming)
- Perdus de vue : 0,05

Sous ces hypothèses, 425 décès étaient nécessaires.

Il a été prévu de randomiser approximativement 668 patients, afin d'obtenir le nombre d'événements attendu.

Critère de jugement principal : survie globale

Les courbes de survie de SG ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier. Les médianes de survie globale, et leur IC95% ont également été calculés. Les deux groupes (avélumab + soins de support versus soins de support) ont été comparés en utilisant un test du log-rank stratifié (avec les strates utilisées pour la randomisation) unilatéral. L'effet du traitement a été évalué en utilisant un modèle de Cox stratifié : hazard ratio (HR) et les intervalles de confiance (IC) ont été calculés par la méthode de Jennison-Turnbull.

Une analyse intermédiaire (objet de cette évaluation) a été planifiée a priori, selon les modalités suivantes :

- l'ensemble des patients prévus devaient avoir été randomisés
- au moins 315 décès devaient avoir été observés pour l'ensemble des patients randomisés (74% des événements attendus)
- au moins 146 décès devaient avoir été observés pour les patients PD-L1 + (67% des événements attendus)

Les résultats de cette analyse intermédiaire pouvaient être utilisés pour déclarer la futilité ou l'efficacité de l'étude. Les seuils de significativité ont été calculés en utilisant la méthode de Lan et DeMets + O'Brien-Flemming. Les seuils initialement obtenus sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Population	Number of Events	Efficacy		Futility	
		Z scale	p-value (one-sided)	Z scale	p-value (one-sided)
All patients	315	z < -2.595	p < 0.005	z > -0.789	p > 0.215
Patients with PD-L1-positive tumors	146	z < -2.947	p < 0.002	z > -0.397	p > 0.346

Ces seuils ont été recalculés, selon le nombre d'événements réellement observés au moment de l'analyse :

	Population	
	All patients	Patients with PD-L1-positive tumors
Observed number of events	324 (76.2%)	143 (65.3%)
p-value (z-value) for efficacy	<0.0053 (<-2.553)	<0.0014 (<-2.981)
p-value (z-value) for futility ^a	>0.1849 (>-0.897)	>0.3718 (>-0.327)

Source: Output from EAST[®]
^a Non-binding.

L'analyse finale a été planifiée selon les modalités suivantes :

- au moins 425 décès devaient avoir été observés dans l'ensemble des patients randomisés (100% des événements attendus)
- au moins 219 décès devaient être survenus chez les patients PD-L1 + (100% des événements attendus)
- le dernier patient randomisé devait avoir été suivi au moins 12 mois

Trois analyses de sensibilité ont été prévues pour la SG : une analyse réalisée sur la population per-protocole, une analyse non-stratifiée et une analyse réalisée en utilisant les strates renseignées dans l'eCRF (cf. déviations majeures au protocole).

Méthode d'analyse des résultats

Des analyses en sous-groupes, exploratoires ont également été planifiées.

Analyse des critères de jugement secondaires

Aucune méthode de prise en compte de la multiplicité des tests n'a été prévue pour l'analyse des critères de jugement secondaires.

Le plan d'analyse statistique prévoyait la réalisation de tests comparatifs, en population totale et en population PD-L1+, selon le jugement de l'investigateur et celui du comité de relecture indépendant pour les deux critères secondaires suivants : la survie sans progression (log-rank stratifié) et le taux de réponse objective (Cochran-Mantel-Haenszel). Ces analyses correspondent à la réalisation de 8 tests statistiques.

Le plan d'analyse statistique prévoyait également la réalisation de tests comparatifs sur les données de qualité de vie, sur la population totale et en population PD-L1+. Il s'agissait des critères suivants : délai jusqu'à détérioration (log-rank stratifié) et 7 modèles mixtes, sur diverses échelles et sous-échelles. Ces analyses correspondent à la réalisation de 16 tests statistiques.

Au total, 24 tests statistiques ont été prévus pour les critères secondaires. Les autres critères secondaires étaient descriptifs.

Analyse post-hoc, à la demande du CHMP

Une analyse post-hoc, réalisée 90 jours après l'analyse intermédiaire, a été réalisée, à la demande du CHMP¹⁸.

Population d'analyse

Les co-critères de jugement principaux ont été analysés sur la population en intention de traiter (ITT), correspondant à l'analyse de tous les patients randomisés, selon le groupe de randomisation.

La sécurité d'utilisation a été analysée sur la population de tolérance, correspondant aux patients ayant reçu au moins une dose d'avelumab (pour le bras expérimental) ou ayant réalisé la visite du jour 1 du cycle 1 (pour le bras contrôle). Les patients étaient analysés selon le traitement (expérimental ou contrôle) effectivement reçu.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 700 patients ont été randomisés dans l'étude :

- 350 dans le groupe avélumab + soins de support (50%)
- 350 dans le groupe soins de support (50%)

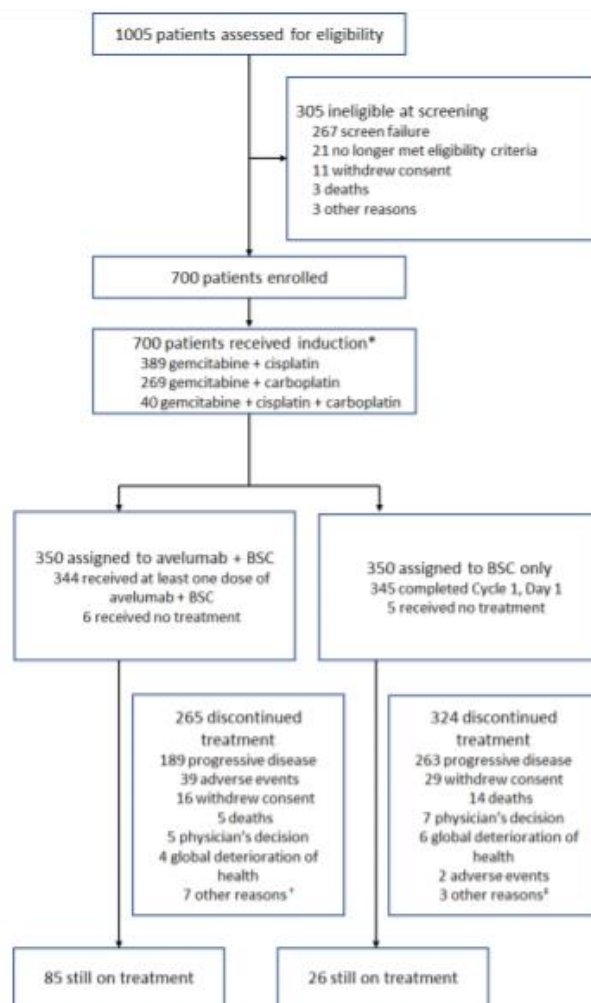
La population PD-L1 + était composée de 358 patients :

- 189 dans le groupe avélumab + soins de support (53%)
- 169 dans le groupe soins de support (47%)

Onze patients (2%) n'ont pas reçu de traitement à l'étude, dont 6 dans le groupe avélumab + soins de support (2%) et 5 dans le groupe soins de support (1%). La population de tolérance était donc composée de 689 patients.

¹⁸ Le dernier patient ayant été inclus en juin 2019, et l'analyse intermédiaire effectuée sur les données d'octobre 2019, le CHMP a souhaité disposer de données de suivi mises à jour

Figure 1. Diagramme de flux de l'étude JAVELIN BLADDER 100 à la date de l'analyse intermédiaire (21/10/2019), issu de l'article de Powles et al.¹⁹



* 2 patients in the BSC arm were not reported.

† No longer met eligibility criteria (n=3), lost to follow-up (n=2), non-compliance with study drug (n=1), and other (n=1).

‡ Lost to follow-up (n=2) and other (n=1).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques générales

L'âge médian à l'inclusion a été de 69 ans (32-90), et 77% des patients étaient des hommes. Les patients ont été majoritairement recrutés en Europe (60%) et en Asie (21%). La majorité des patients avaient un score ECOG 0 (60%) ou ECOG 1 (39%). A noter qu'un patient (<1%) du groupe avélumab + soins de support avait un score ECOG 2, et trois patients (1%) du groupe soins de support avaient un score ECOG 3 (violation des critères d'inclusion). La majorité des patients ont déclaré être d'anciens fumeurs (51%) ou fumeurs actifs (17%).

Caractéristiques liées à la tumeur

Le délai médian depuis le diagnostic a été de 12,1 mois (min-max : 2,4-448). Le type histologique le plus fréquent a été le carcinome (85%). Les principales localisations primitives de la tumeur ont été la vessie (71%), le bassinet rénal (15%) et l'uretère (12%). Des métastases viscérales ont été rapportées pour 55% des patients. Le statut PD-L1 a été positif pour 51% des patients, et inconnu pour 10% des patients. A noter que le statut PD-L1 a été inconnu pour 6% des patients du groupe avelumab + soins de support, et pour 14% des patients du groupe soins de support.

¹⁹ Powles T et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. NEJM 2020

Prise en charge antérieure de la tumeur

Avant la 1^{ère} ligne de chimiothérapie, 83% des patients avaient reçu une prise en charge chirurgicale, médicamenteuse (en dehors de la 1^{ère} ligne) ou par radiothérapie. Une prise en charge chirurgicale a été rapportée chez 79% des patients, une prise en charge médicamenteuse chez 22% des patients et une radiothérapie chez 14% des patients. Un patient pouvait recevoir plusieurs types de prise en charge antérieure. Le régime de 1^{ère} ligne de chimiothérapie le plus fréquent a été cisplatine + gemcitabine (56%), suivi par carboplatine + gemcitabine (38%). La meilleure réponse obtenue au cours de cette première ligne a été une réponse complète ou partielle chez 72% des patients, et une maladie stable chez 28% des patients.

A noter qu'aucun patient inclus dans cette étude n'avait bénéficié du protocole MVAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine), lors de la 1^{ère} ligne de chimiothérapie.

Les caractéristiques étaient similaires entre les groupes de randomisation. Les résultats globaux, et selon le groupe de randomisation, sur la population totale et la population PD-L1+ sont détaillés dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude JAVELIN BLADDER 100

	Population totale			Population PD-L1 +		
	AVL + SdS* (N=350)	SdS (N=350)	Total (N=700)	AVL + SdS (N=189)	SdS (N=169)	Total (N=358)
Age, ans						
Médiane	68	69	69	70	70	70
Min-max	37-90	32-89	32-90	37-90	32-84	32-90
Sexe, n(%)						
Masculin	266 (76%)	275 (79%)	541 (77%)	145 (77%)	129 (76%)	274 (77%)
Origine géographique, n(%)						
Europe	214 (61%)	203 (58%)	417 (60%)	110 (58%)	102 (60%)	212 (59%)
Asie	73 (21%)	74 (21%)	147 (21%)	40 (21%)	31 (18%)	71 (20%)
Australie	34 (10%)	37 (11%)	71 (10%)	20 (11%)	24 (14%)	44 (12%)
Amérique du Nord	12 (3%)	22 (6%)	34 (5%)	8 (4%)	8 (5%)	16 (5%)
Reste du monde	17 (5%)	14 (4%)	31 (4%)	11 (6%)	4 (2%)	15 (4%)
Score ECOG, n(%)						
0	213 (61%)	211 (60%)	424 (61%)	114 (60%)	107 (63%)	221 (62%)
1	136 (39%)	136 (39%)	272 (39%)	74 (39%)	61 (36%)	135 (38%)
2	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (1%)	0	1 (<1%)
3	0	3 (1%)	3 (<1%)	0	1 (1%)	1 (<1%)
Délai depuis le diagnostic initial, mois						
Médiane	11,5	12,8	12,1	13,3	10,2	11,6
Min-max	2,4-178,2	3,3-448	2,4-448	2,8-178,2	3,3-135,7	2,8-178,2
Type histologique, n(%)						
Carcinome	306 (87%)	292 (83%)	598 (85%)	163 (86%)	137 (81%)	300 (84%)
Carcinome à cellules squameuses	16 (5%)	26 (7%)	42 (6%)	8 (4%)	13 (8%)	21 (6%)
Carcinome à différenciation glandulaire	6 (2%)	9 (3%)	15 (2%)	3 (2%)	6 (4%)	9 (3%)
Carcinome avec variant	22 (6%)	22 (6%)	44 (6%)	13 (8%)	13 (8%)	28 (8%)
Autre	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
Grade histopathologique, n(%)[‡]						
I	5 (1%)	1 (<1%)	6 (1%)	2 (1%)	0	2 (1%)
II	24 (7%)	16 (5%)	40 (6%)	13 (7%)	7 (4%)	20 (6%)
III	95 (27%)	125 (36%)	220 (31%)	49 (26%)	68 (40%)	117 (33%)
IV	18 (5%)	20 (6%)	38 (5%)	12 (6%)	5 (3%)	17 (5%)
Haut	167 (48%)	137 (39%)	304 (43%)	89 (47%)	74 (44%)	163 (46%)
Bas	1 (<1%)	5 (1%)	6 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
Inconnu	40 (12%)	46 (13%)	86 (13%)	23 (12%)	14 (8%)	37 (10%)
Localisation de la tumeur primitive, n(%)						
Vessie	236 (67%)	264 (75%)	500 (71%)	140 (74%)	131 (78%)	271 (76%)
Bassinnet	59 (17%)	45 (13%)	104 (15%)	24 (13%)	22 (13%)	46 (13%)
Urètre	47 (13%)	36 (10%)	83 (12%)	20 (11%)	13 (8%)	33 (9%)
Urètre	5 (1%)	5 (1%)	10 (1%)	3 (2%)	3 (2%)	6 (2%)
Prostate	3 (1%)	0	3 (<1%)	2 (1%)	0	2 (1%)
Localisation des métastases, n(%)						
Viscérale	191 (55%)	191 (55%)	382 (55%)	88 (47%)	79 (47%)	167 (47%)
Non-viscérale	159 (45%)	159 (45%)	318 (45%)	101 (53%)	90 (53%)	191 (53%)

PD-L1, n(%)						
Positif	189 (54%)	169 (48%)	358 (51%)			
Négatif	139 (40%)	132 (38%)	271 (39%)			
Inconnu	22 (6%)	49 (14%)	71 (10%)			
Première ligne de chimiothérapie, n(%)						
Cisplatine + gemcitabine	183 (52%)	206 (59%)	389 (56%)	101 (53%)	98 (58%)	199 (56%)
Carboplatine + gemcitabine	147 (42%)	122 (35%)	269 (38%)	74 (39%)	54 (32%)	128 (36%)
Carboplatine + cisplatine + gemcitabine	20 (6%)	20 (6%)	40 (6%)	14 (7%)	15 (9%)	29 (8%)
Durée d'exposition lors de la 1^{ère} ligne, semaines						
Cisplatine, médiane (min-max)	18 (3-38)	18 (3-83)	18 (3-83)	18 (3-38)	18 (3-54)	18 (3-54)
Carboplatine, médiane (min-max)	17 (3-40)	16 (3-36)	17 (3-40)	17 (3-25)	14 (3-22)	16 (3-25)
Gemcitabine, médiane (min-max)	19 (9-40)	19 (10-83)	19 (9-83)	19 (9-38)	19 (10-55)	19 (9-55)
Prise en charge antérieure (pré 1^{ère} ligne de chimiothérapie), n(%)						
Oui (chirurgie, médicament, radiothérapie)	293 (84%)	286 (82%)	579 (83%)	166 (88%)	135 (80%)	301 (84%)
<i>Chirurgie[†]</i>	283 (81%)	273 (78%)	556 (79%)	162 (86%)	127 (75%)	289 (81%)
<i>Médicament[†]</i>	73 (21%)	84 (24%)	157 (22%)	44 (23%)	37 (22%)	81 (23%)
<i>Radiothérapie[†]</i>	48 (14%)	48 (14%)	96 (14%)	29 (15%)	20 (12%)	49 (14%)
Meilleure réponse obtenue lors de la 1^{ère} ligne de chimiothérapie, n(%)						
Réponse complète ou partielle	253 (72%)	252 (72%)	505 (72%)	139 (74%)	128 (76%)	267 (75%)
Maladie stable	97 (28%)	98 (28%)	192 (28%)	50 (26%)	41 (24%)	91 (25%)
Tabagisme, n(%)						
Sevré	178 (51%)	180 (52%)	358 (51%)	99 (52%)	93 (56%)	192 (54%)
Actuel	65 (19%)	54 (16%)	119 (17%)	31 (16%)	26 (16%)	57 (16%)
Jamais	107 (31%)	112 (32%)	219 (31%)	59 (31%)	47 (28%)	106 (30%)

Totaux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis ; *AVL : avélumab, SdS : soins de support ; † un patient pouvait recevoir plusieurs types de prise en charge antérieure ; ‡ la classification du grade histopathologique n'a pas été standardisée et a été laissée à la discrétion de l'investigateur : plusieurs classifications ont pu être utilisées

► Analyses et gel de base de données

Deux analyses ont été réalisées, sur deux gels de base de données distincts :

- **Gel de base du 21/10/2019** : correspondant à l'analyse intermédiaire de la survie globale
- **Gel de base du 19/01/2020** : correspondant à une analyse post-hoc, réalisée 90 jours après l'analyse intermédiaire, à la demande du CHMP

► Co-critères de jugement principaux : survie globale sur la population ITT, survie globale sur la population PDL1+

Selon le plan d'analyse statistique (version 2 du 02/04/2019), l'analyse intermédiaire ne devait être réalisée qu'une fois l'ensemble des conditions suivantes respectées : tous les patients prévus devaient avoir été recrutés et randomisés, au moins 315 décès devaient être constatés dans la population totale et au moins 146 décès devaient être constatés dans la population PD-L1+.

Au 21/10/2019, seules les deux premières conditions ont été respectées. Le nombre de décès dans la population PD-L1+ n'a pas atteint la limite préalablement fixée (143 au lieu de 146).

Les seuils d'analyse (cf. Méthodes d'analyse des résultats) ont été recalculés pour correspondre au nombre d'événements observés.

► Population ITT, co-critère de jugement principal (n=700)

Analyse intermédiaire (21/10/2019)

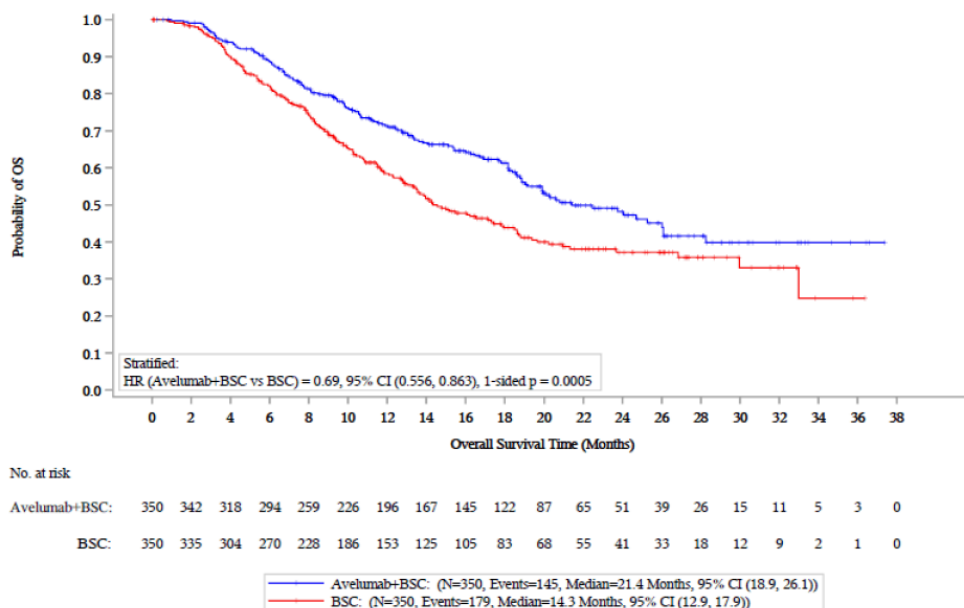
Le suivi médian a été de 19,6 mois dans le groupe avélumab + soins de support et de 19,2 mois dans le groupe soins de support.

Un total de 324 décès (46%) a été rapporté : 145 décès (41%) dans le groupe avélumab + soins de support, et 179 décès (51%) dans le groupe soins de support.

La médiane de survie globale a été de 21,4 mois [IC95% : 18,9-26,1] dans le groupe avélumab + soins de support et de 14,3 mois [IC95% : 12,9-17,9] dans le groupe soins de support, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 7,1 mois en faveur du groupe avélumab + soins de support, HR_{stratifié}=0,69 [IC% : 0,54-0,92]²⁰, p=0,0005 (unilatéral, inférieur au seuil prédéfini).

²⁰ Un intervalle de confiance à 95% a également été calculé : 0,57-0,86

Figure 2. Survie globale au 21/10/2019, selon la méthode de Kaplan-Meier, population totale



Analyse post-hoc, à la demande du CHMP (19/01/2020)

Cette analyse a suggéré des résultats similaires à ceux de l'analyse principale : la médiane de survie globale a été de 22,1 mois [IC95% : 19,0-26,1] dans le groupe avélumab + soins de support, et de 14,6 mois [IC95% : 12,8-17,8] dans le groupe soins de support, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 7,5 mois en faveur du groupe avélumab + soins de support.

Au 19/01/2020, les motifs de censures ont été : patients vivants (49% dans le groupe avélumab + soins de support, versus 38%), retrait de consentement (5% versus 6%) et perdus de vue (2% dans les deux groupes).

Les trois analyses de sensibilité réalisées sur la survie globale lors de l'analyse intermédiaire (population per-protocole, analyse non-stratifiée et strates renseignées dans l'eCRF) ont suggéré des résultats similaires.

A noter qu'une recherche d'interaction a été effectuée, lors de l'analyse intermédiaire, entre le groupe de randomisation (effet traitement) et le statut PD-L1, elle a été négative.

Les analyses en sous-groupe, réalisées lors de l'analyse intermédiaire, sont considérées comme exploratoires, et ne seront pas détaillées.

► Population PD-L1+, co-critère de jugement principal (n=358)

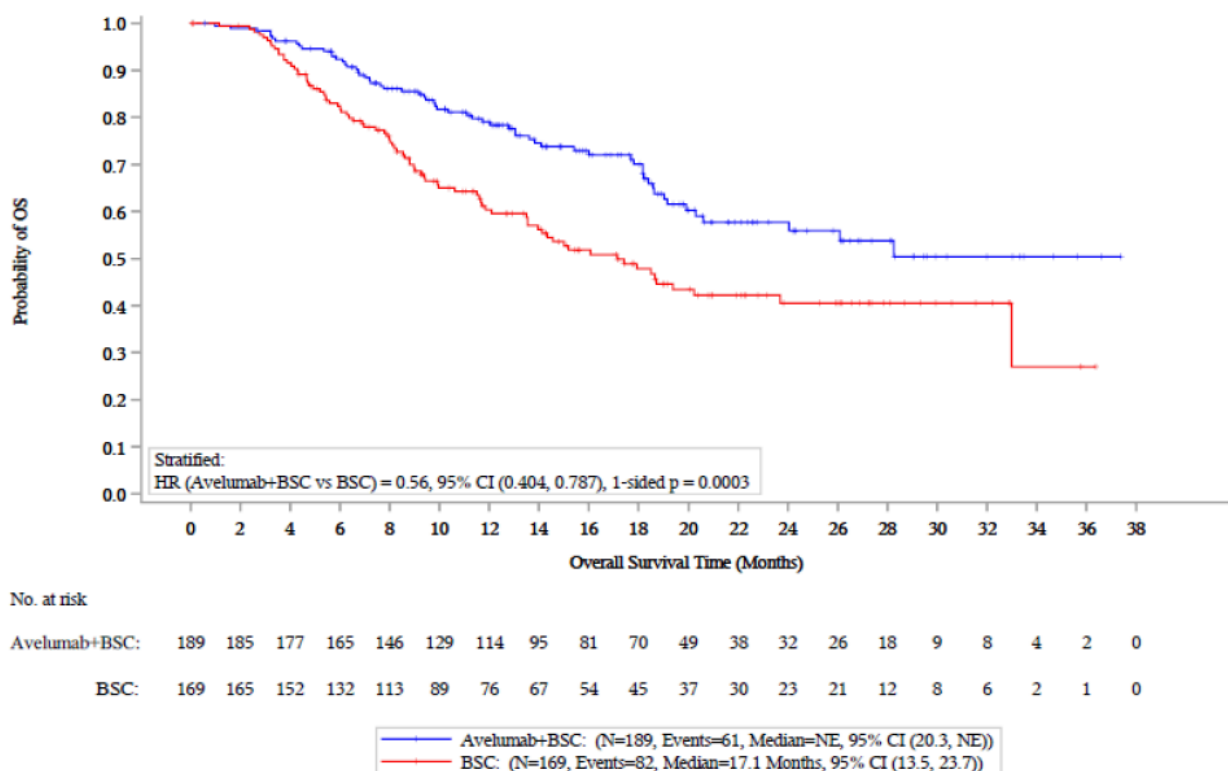
Analyse intermédiaire (21/10/2019)

Le suivi médian a été de 18,3 mois dans le groupe avélumab + soins de support, et de 20,0 mois dans le groupe soins de support. Un total de 143 décès (40%) a été rapporté : 61 décès (32%) dans le groupe avélumab + soins de support et 82 décès (49%) dans le groupe soins de support.

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe avélumab + soins de support et a été de 17,1 mois [IC95% : 13,5-23,7] dans le groupe soins de support, HR_{stratifié}=0,56 [IC95% : 0,39-0,94]²¹, p=0,0003 (unilatéral, inférieur au seuil prédéfini).

²¹ Un intervalle de confiance à 95% a également été calculé : 0,40-0,79

Figure 3. Survie globale, au 21/10/2019, selon la méthode de Kaplan-Meier, population PD-L1+



Analyse post-hoc à la demande du CHMP (19/01/2020)

Cette analyse a suggéré des résultats similaires à ceux de l'analyse principale : la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe avélumab + soins de support et a été de 17,5 mois [IC95% : 13,5-31,6] dans le groupe soins de support.

Au 19/01/2020, les motifs de censures ont été : patients vivants (57% dans le groupe avélumab + soins de support, versus 43%), retrait de consentement (5% dans les deux groupes) et perdus de vue (2% dans les deux groupes).

Les trois analyses de sensibilité réalisées sur la survie globale lors de l'analyse intermédiaire (population per-protocole, analyse non-stratifiée et strates renseignées dans l'eCRF) ont suggéré des résultats similaires.

Les analyses en sous-groupe, réalisées lors de l'analyse intermédiaire, sont considérées comme exploratoires, et ne seront pas détaillées.

► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

Compte-tenu de la non-prise en compte de la multiplicité des analyses, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires, et ne seront pas détaillés.

► Autres traitements anti-cancéreux reçus durant le suivi

Etant donné la forte proportion globale (>20%) et les différences parfois importantes de données manquantes entre les groupes de randomisation, les traitements anti-cancéreux ultérieurs reçus pendant le suivi ne sont pas détaillés.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée dans l'étude JAVELIN BLADDER 100 à l'aide des questionnaires NFBISI-18 (spécifique) et ED-5D-5L (générique).

Compte-tenu des limites méthodologiques liées à l'évaluation de ce critère : étude en ouvert et l'absence de prise en compte de l'inflation du risque α , aucun résultat formel ne peut être retenu sur la qualité de vie.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude JAVELIN BLADDER 100

Les données de tolérance présentées sont celles rapportées lors de l'analyse du 19/01/2020.

La population de tolérance a inclus 689 patients : 344 dans le groupe avélumab + soins de support et 345 dans le groupe soins de support. Les durées médianes d'exposition étaient :

- dans le groupe avélumab + soins de support : 25 semaines (min-max : 2-174)
- dans le groupe soins de support : 13 semaines (min-max : 0,1-168)

Compte-tenu du caractère ouvert de l'étude, les évaluations de causalité, effectuées par l'investigateur, ont potentiellement été impactées par la connaissance du groupe de randomisation. Un biais de mesure ne peut être écarté dans cette situation.

► Événements indésirables

La quasi-totalité des patients du groupe avélumab + soins de support (98%) ont eu un événement indésirable (EI), contre 78% des patients dans le groupe soins de support. La proportion d'EI de grade ≥ 3 a été de 50% dans le groupe avélumab + soins de support, et de 26% dans le groupe soins de support. La proportion d'EI graves a été de 28% dans le groupe avélumab + soins de support et de 20% dans le groupe soins de support.

Les EI estimés liés au traitement (étude en ouvert) sont survenus chez 77% des patients du groupe avélumab + soins de support et 1% des patients du groupe soins de support (données du 21/10/2019).

La répartition des EI tous grades survenant chez $\geq 10\%$ des patients ou des EI de grade ≥ 3 survenant chez $\geq 5\%$ des patients d'un groupe, sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Événements indésirables les plus fréquents de l'étude JAVELIN BLADDER 100, au 19/01/2020

	Avélumab + soins de support (N=344)		Soins de support (N=345)	
	Tous grades n(%)	Grade ≥ 3 n(%)	Tous grades n(%)	Grade ≥ 3 n(%)
Au moins un EI	337 (98%)	171 (50%)	268 (78%)	89 (26%)
Fatigue	61 (18%)	6 (2%)	24 (7%)	2 (1%)
Prurit	61 (18%)	1 (<1%)	6 (2%)	0
Infection urinaires	59 (17%)	15 (4%)	36 (10%)	9 (3%)
Diarrhée	58 (17%)	2 (1%)	18 (5%)	1 (<1%)
Arthralgies	58 (17%)	2 (1%)	20 (6%)	0
Asthénie	58 (17%)	0	19 (6%)	4 (1%)
Constipation	57 (17%)	2 (1%)	32 (9%)	0
Douleurs dorsales	55 (16%)	4 (1%)	34 (10%)	8 (2%)
Nausées	54 (16%)	1 (<1%)	22 (6%)	2 (1%)
Fièvre	52 (15%)	1 (<1%)	12 (4%)	0
Baisse de l'appétit	48 (14%)	1 (<1%)	23 (7%)	2 (1%)
Vomissements	45 (13%)	4 (1%)	12 (4%)	2 (1%)
Toux	44 (13%)	1 (<1%)	16 (5%)	0
Hypothyroïdie	41 (12%)	1 (<1%)	2 (1%)	0
Anémie	40 (12%)	13 (4%)	24 (7%)	10 (3%)
Rash	39 (11%)	1 (<1%)	5 (1%)	0
Hématurie	37 (11%)	6 (2%)	37 (11%)	5 (1%)
Réaction liée à la perfusion	35 (10%)	3 (1%)	0	0
Douleur abdominale	33 (10%)	2 (1%)	25 (7%)	7 (2%)

► **Événement indésirable d'intérêt : événements d'origine immunologique**

Des EI d'origine immunologique ont été rapportés pour 30% des patients du groupe avélumab + soins de support et 2% des patients du groupe soins de support. Ces EI ont été de grade 3 pour 7% des patients du groupe avélumab + soins de support. Les EI d'origine immunologique les plus fréquents ont été : les hypothyroïdies (11%), les hyperthyroïdies (5%), les rash (5%) et les pneumopathies (2%).

► **Événement indésirable d'intérêt : réaction liée à la perfusion**

Une réaction liée à la perfusion a été rapportée pour 22% des patients du groupe avélumab + soins de support, et aucune dans le groupe soins de support. Cette réaction a été de grade 3 pour 1% des patients. Quatre patients (1%) du groupe avélumab + soins de support ont eu une réaction qualifiée de grave liée à la perfusion et ont tous arrêtés définitivement le traitement. Aucun détail n'a été apporté concernant ces 4 cas.

► **Arrêts de traitement et modifications de dose**

Un arrêt définitif de traitement, suite à la survenue d'un EI, a été rapporté chez 12% des patients du groupe avélumab + soins de support et aucun patient du groupe soins de support. Les EI concernés les plus fréquents ont été : les réactions liées à la perfusion (1%), l'augmentation de la lipase (1%) et l'augmentation de la troponine T (1%).

Une interruption temporaire du traitement (données du 21/10/2019), suite à la survenue d'un EI, a été rapporté chez 41% des patients du groupe avélumab + soins de support, et aucun patient du groupe soins de support. Les SOC des EI concernés les plus fréquents ont été : les investigations (12%), les infections (9%), les troubles gastro-intestinaux (6%), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (6%), les troubles rénaux et urinaires (5%), les troubles musculosquelettiques (4%), les troubles respiratoires (4%), les troubles cutanées, et les troubles endocriniens (3%).

Un patient (<1%) du groupe avélumab + soins de support a eu une diminution de dose suite à la survenue d'un EI à type d'asthénie.

► **Décès**

Au sein de la population de tolérance, 155 décès (45%) sont survenus dans le groupe avélumab + soins de support, et 187 décès (54%) dans le groupe soins de support.

La principale cause rapportée du décès a été la progression de la maladie dans les 2 groupes (41% dans le groupe avélumab + soins de support et 49% dans le groupe soins de support).

Le décès a été attribué, par l'investigateur, à une toxicité du traitement pour 2 patients (1%) du groupe avélumab + soins de support. Il s'agissait d'un AVC ischémique, survenant au 100^{ème} jour de l'étude, après une dose d'avélumab, et d'un sepsis, survenant au 284^{ème} jour de l'étude, 29 jours après la dernière perfusion d'avélumab.

► **Immunogénicité (données du 21/10/2019)**

Parmi les 344 patients du groupe avélumab + soins de support (population de tolérance), 329 patients (96%) ont eu un dosage d'anticorps anti-avélumab lors de leur inclusion. Le résultat a été négatif chez 325 patients (95%).

Parmi ces 325 patients, 62 (19%) ont développé des anticorps anti-avélumab au cours de l'étude. Le délai médian d'apparition de ces anticorps a été de 10 semaines (2-36).

La fréquence des EI de grade ≥ 3 (52% versus 47%), des EI graves (36% versus 26%), des EI entraînant l'arrêt définitif de l'avélumab (18% versus 11%) et des EI d'origine immunologique (27% versus 20%) a été plus élevée chez les patients ayant développés des anticorps au cours du suivi que chez ceux n'en ayant pas développé ou en ayant déjà lors de l'inclusion.

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

Le résumé des risques du PGR de BAVENCIO (avélumab), version 6 du 27/01/2021, est présenté ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Pneumonie d'origine immunologique- Hépatite d'origine immunologique- Colite d'origine immunologique- Pancréatite d'origine immunologique- Myocardite d'origine immunologique- Endocrinopathies d'origine immunologique (troubles thyroïdiens, insuffisance surrénalienne, diabète de type 1, troubles hypophysaires)- Autres événements d'origine immunologique (myosite, syndrome de Guillain-Barré, uvéite, myasthénie)- Néphrite d'origine immunologique et trouble de la fonction rénale- Réaction sévère liée à la perfusion (grade ≥ 3)
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Autres événements d'origine immunologique (encéphalite)- Réaction cutanée grave- Immunogénicité- Toxicité embryo-fœtale
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Sécurité d'utilisation chez les patients ayant :<ul style="list-style-type: none">• Une maladie auto-immune• Le VIH, VHB ou VHC• Une transplantation d'organe- Données d'utilisation à long terme- Sécurité d'utilisation et efficacité chez les patients immunodéprimés

7.3.3 Données issues des PBRER

Le laboratoire a fourni les 6 Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports (PBRER) couvrant la période du 23/09/2017 au 22/09/2020.

Durant l'ensemble de cette période, il a été estimé que 6 981 patients ont été exposés à l'avélumab dans le cadre d'études clinique, et 5 630 patients dans le cadre du post-AMM.

Au cours de la période couverte par le 6^{ème} PBRER (22/03/2020 au 22/09/2020), 2 signaux ont été analysés et réfutés : « fasciite à éosinophiles » et « effet d'une antibiothérapie antérieure et concomitante sur l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ». A noter qu'un signal de « cystite d'origine immunologique » a été reçu après la date de clôture du PBRER, et est actuellement en cours d'analyse.

Le Core Data Sheet a été mis en jour durant cette période, afin notamment d'intégrer la nouvelle indication dans le traitement d'entretien du carcinome urothélial dans les paragraphes concernés (posologie, précautions d'utilisation, effets indésirables et efficacité) et d'étendre la durée de conservation de 24 à 36 mois.

A noter que le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, de l'EMA), suite à l'analyse du 4^{ème} PBRER (23/03/2019 au 22/09/2019), a demandé à ce que les EI suivants soient classés en risques importants potentiels : épanchement péricardique, purpura thrombocytopénique immunologique, lymphohistiocytose hémophagocytaire et rejet de transplantation d'organe solide. Suite à l'analyse des données disponibles, le laboratoire a considéré que ces événements n'étaient pas des risques importants potentiels.

7.3.4 Données issues du RCP

Cf. RCP

07.4 Données d'utilisation

Une ATU de cohorte d'extension d'indication a été octroyée le 03/07/2020 par l'ANSM dans l'indication : « en monothérapie dans le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie d'induction de première ligne à base de sels de platine **et présentant un score ECOG 0 ou 1** ».

Le laboratoire a fourni une analyse des données de cette ATU, couvrant la période du 03/07/2020 au 02/11/2020.

Durant cette période, 175 patients ont été traités par BAVENCIO (avélumab). Les caractéristiques de ces patients étaient : 80% d'hommes, âge médian de 71 ans (min-max : 40-91), stade métastatique (94%) ou localement avancé (6%), avec présence de métastases viscérales (72%), de score ECOG 0 (37%) ou 1 (62%). La durée médiane depuis le début du dernier cycle de chimiothérapie était de 6 semaines. La majorité des patients ont reçu l'association carboplatine + gemcitabine (54%) ou cisplatine + gemcitabine (35%), et ont reçu entre 4 et 6 cycles (97%). La majorité des patients étaient en réponse partielle (63%) ou complète (16%) lors de la chimiothérapie.

Aucune donnée d'efficacité n'a été présentée.

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité BAVENCIO (avélumab) 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans son extension d'indication dans le traitement d'entretien de première ligne des patients atteints de carcinome urothélial au stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine, repose sur les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude de phase III JAVELIN BLADDER 100.

Cette étude de supériorité, randomisée (1:1), en ouvert, a comparé l'avélumab + soins de support, aux soins de support seuls, en 2 groupes parallèles.

Au total, 700 patients ont été randomisés : 350 dans le groupe avélumab + soins de support et 350 dans le groupe soins de support (population ITT). Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes. L'âge médian des patients était de 69 ans et le délai médian depuis le diagnostic était de 12,1 mois. **Il s'agissait en majorité d'hommes (77%) et de patients en bon état général (61% d'ECOG 0 et 39% d'ECOG 1).** L'origine géographique majoritaire était l'Europe (60%) puis l'Asie (21%). La principale localisation primitive de la tumeur était la vessie (71%). Des métastases viscérales ont été rapportées pour 55% des patients. **Le statut PD-L1 + a été mis en évidence chez 51% des patients.** La majorité des patients, ont reçu une prise en charge chirurgicale (79%), médicamenteuse (22%) ou de radiothérapie (14%) pour leur pathologie, avant la 1^{ère} ligne de chimiothérapie. La plupart des patients ont reçu une 1^{ère} ligne à base de cisplatine + gemcitabine (56%) ou de carboplatine + gemcitabine (38%). Une réponse complète ou partielle a été obtenue chez 72% des patients, et une maladie stable chez 28% des patients.

L'avélumab (10 mg/kg) a été administré par voie IV, toutes les 2 semaines. Les soins de support ont été prescrits et administrés selon les recommandations locales. Ils ne devaient pas contenir de traitement anti-tumoral actif, à l'exception de la radiothérapie localisée palliative.

► Efficacité

Les résultats présentés sont ceux d'une analyse intermédiaire, planifiée a priori, du critère de jugement principal (survie globale), et d'une analyse post-hoc, réalisée à la demande du CHMP, avec 90 jours de recul supplémentaire. Deux co-critères de jugement principaux ont été définis, avec contrôle du risque α : la survie globale sur la population ITT et la survie globale sur la population PD-L1+.

Pour la population ITT (n=700) :

Lors de l'analyse intermédiaire, le suivi médian était de 19,6 mois dans le groupe avélumab + soins de support et de 19,2 mois dans le groupe soins de support. Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative de survie globale, en faveur du groupe avélumab + soins de support : médiane de 21,4 mois [IC95% : 18,9-26,1] versus 14,3 mois [IC95% : 12,9-17,9], soit une estimation ponctuelle **du gain absolu de 7,1 mois** en faveur du groupe avélumab + soins de support, $HR_{\text{stratifié}}=0,69$ [IC : 0,54-0,92, $p=0,0005$ (unilatéral, inférieur au seuil prédéfini)]. Il n'a pas été mis en évidence d'interaction avec le statut PD-L1.

Les résultats ont été similaires avec 90 jours de recul supplémentaire : médiane de 22,1 mois [IC95% : 19,0-26,1] dans le groupe avélumab + soins de support et de 14,6 mois [IC95% : 12,8-17,8] dans le groupe soins de support, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 7,5 mois.

Pour la population PD-L1+ (n=358) :

Lors de l'analyse intermédiaire, le suivi médian a été de 18,3 mois dans le groupe avélumab + soins de support et de 20,0 mois dans le groupe soins de support. Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative de survie globale, en faveur du groupe avélumab + soins de support : médiane non atteinte versus 17,1 mois [IC95% : 13,5-23,7], $HR_{\text{stratifié}}=0,56$ [IC : 0,39-0,94], $p=0,0003$ (unilatéral, inférieur au seuil prédéfini).

Les résultats ont été similaires avec 90 jours de recul supplémentaire : médiane de survie globale non atteinte dans le groupe avélumab + soins de support, et de 17,5 mois [IC95% : 13,5-31,6] dans le groupe soins de support.

Les critères de jugement secondaires ont été analysés sans tenir compte de la multiplicité des analyses et du risque d'inflation du risque α . Ils sont donc exploratoires.

Etant donné le caractère ouvert de l'étude et l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque α , aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

La proportion importante de données manquantes globales (>20%) et les disparités parfois importantes de données manquantes entre les groupes n'ont pas permis de prendre en compte les données relatives aux traitements anti-cancéreux reçus durant le suivi.

► Tolérance

La quasi-totalité des patients du groupe avélumab + soins de support (98%) ont eu un événement indésirable (EI), contre 78% dans le groupe soins de support. La proportion d'EI de grade ≥ 3 a été supérieure dans le groupe avélumab + soins de support (50% versus 26%), de même que la proportion d'EI graves (28% versus 20%). Les EI liés au traitement ont été estimés (en ouvert) à 77% pour le groupe avélumab + soins de support, versus 1% pour le groupe soins de support.

Les EI d'origine immunologique sont des risques importants identifiés avec BAVENCIO (avélumab), et ont été rapportés pour 30% des patients du groupe avélumab + soins de support. Les plus fréquents ont été les hypothyroïdies (11%) et hyperthyroïdies (5%), les rashes (5%) et les pneumopathies (2%). Une réaction liée à la perfusion a été rapportée pour 22% des patients du groupe avélumab + soins de support. Pour 4 patients (1%), cette réaction a été qualifiée de grave et a nécessité l'arrêt définitif du traitement.

Un arrêt définitif de traitement suite à un EI a été rapporté chez 12% des patients du groupe avélumab + soins de support, et aucun patient du groupe soins de support. Une interruption temporaire a été rapportée chez 40% des patients du groupe avélumab, dont les principaux motifs étaient : investigations (12%), infections (9%), troubles gastro-intestinaux (6%), troubles généraux (6%), troubles rénaux et urinaires (5%), troubles musculosquelettiques (4%), troubles respiratoires (4%), troubles cutanés (4%) et troubles endocriniens (3%).

Deux décès (1%) dans le groupe avélumab + soins de support ont été attribués à une toxicité du traitement : il s'agissait d'un AVC ischémique survenant au 100^{ème} jour de l'étude après une dose d'avélumab et d'un sepsis, survenant au 284^{ème} jour de l'étude, 29 jours après la dernière perfusion d'avélumab.

Parmi les 325 patients du groupe avélumab + soins de support ayant des anticorps anti-avélumab négatifs en début d'étude 19% ont développé des anticorps anti-avélumab au cours de l'étude.

Discussion

Au total, compte-tenu :

- des données disponibles, issues d'une étude randomisée, en ouvert, ayant démontré une supériorité de l'avélumab + soins de support par rapport aux soins de support seuls, en termes de :
 - o survie globale, sur la population ITT (co-critère de jugement principal) : médiane de 21,4 mois versus 14,3 mois ($HR_{\text{stratifié}}=0,69$ [IC : 0,54-0,92]), avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 7,1 mois ;
 - o survie globale, sur la population PD-L1+ (co-critère de jugement principal) : médiane non-atteinte versus 17,1 mois ($HR_{\text{stratifié}}=0,56$ [IC : 0,39-0,94]) et;
 - o dont les résultats ont semblé similaires avec 90 jours de suivi supplémentaire (analyse post-hoc exploratoire) ;
- de certaines limites méthodologiques :
 - o liées au caractère intermédiaire des analyses disponibles, ne permettant d'écarter une imprécision dans la quantification de l'effet,
 - o l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats des critères de jugement secondaires, car ne prenant pas en compte la multiplicité des tests ;
 - o l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires de la qualité de vie ;
- du profil de toxicité de l'avélumab, marqué par :
 - o la survenue d'EI d'origine immunologique et de réactions liées à la perfusion, identifiés dans le Plan de Gestion des Risques ;
 - o la nécessité d'arrêter définitivement le traitement pour 12% des patients ;
 - o la nécessité d'interrompre temporairement le traitement pour 41% des patients ;
- de la transposabilité incertaine des résultats aux patients n'ayant pas été inclus dans l'étude, et ayant :
 - o un score ECOG > 1 ;
 - o reçu une 1^{ère} ligne de chimiothérapie de type MVAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine)
- de la transposabilité incertaine des résultats de l'étude JAVELIN BLADDER 100, obtenus avec une posologie d'avélumab de 10 mg/kg à la posologie validée par l'AMM qui consiste en l'utilisation d'une dose fixe de 800 mg d'avélumab;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de BAVENCIO (avélumab), en monothérapie, sur la morbi-mortalité, sans impact démontré sur la qualité de vie, en traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine.

En conséquence, BAVENCIO (avélumab) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

07.6 Programme d'études

Dans l'indication évaluée

Nom	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
AVENANCE	Étude observationnelle, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité en vie réelle de Bavencio® (incluant des patients traités dans le cadre de l'ATU) utilisé en traitement de maintenance de première ligne chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatiques qui n'ont pas progressé après une chimiothérapie d'induction à base de platine.	2024

► Dans d'autres indications

Nom	Objectif de l'étude
JAVELIN Merkel 200	Etude de phase II, multicentrique, réalisée en ouvert, évaluant avélumab chez les patients atteints d'un carcinome à cellules de Merkel métastatique (1L/2L+)
JAVELIN Renal 101	Etude de phase III, randomisée, en ouvert, évaluant avélumab en association avec axitinib (INLYTA®) versus une monothérapie par sunitinib (SUTENT®) en 1ère ligne de traitement des patients avec un carcinome rénal avancé
JAVELIN Lung 100	Etude de phase III, randomisée, en ouvert, évaluant avélumab vs un traitement à base de platine en termes de survie sans progression chez les patients avec un CBPNPC PD-L1+ métastatique ou récidivant n'ayant pas été précédemment traités (1L)
JAVELIN Lung 101	Etude de phase Ib/II non randomisée, en ouvert, évaluant avélumab associé à crizotinib ou PF-06463922 chez les patients atteints d'un CBPNPC localement avancé ou métastatique.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de 1^{ère} ligne du carcinome urothélial est fondé sur une polychimiothérapie à base de platine. Les patients éligibles au cisplatine peuvent recevoir : gemcitabine + cisplatine, méthotrexate + vinblastine + adriamycine + cisplatine, ou paclitaxel + cisplatine + gemcitabine. Pour les patients inéligibles au cisplatine, la chimiothérapie à base de carboplatine est recommandée. Pour les patients inéligibles au cisplatine et en cas de cancer PD-L1+, l'atezolizumab et le pembrolizumab disposent d'une AMM, mais ne sont pas pris en charge en France.

Pour les patients n'ayant pas progressé à l'issue de leur 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de platine, il n'existe aucun traitement d'entretien recommandé.

Place de BAVENCIO (avélumab) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de la démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent en association aux soins de support par rapport aux soins de support seuls, en termes de survie globale, la Commission de la Transparence considère que BAVENCIO (avélumab), en monothérapie, est un traitement d'entretien de première ligne chez les 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.

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

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le carcinome urothélial est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité BAVENCIO (avélumab) est un médicament à visée curative.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important chez les 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 (cisplatine/carboplatine + gemcitabine). La transposabilité des résultats aux patients ayant reçu une chimiothérapie de type MVAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine) ne peut cependant pas être affirmée.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative en traitement d'entretien, chez les patients n'ayant pas progressé à l'issue de leur 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de platine.
- ▶ BAVENCIO (avélumab) en monothérapie, est un traitement d'entretien de première ligne chez les 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 (cisplatine/carboplatine + gemcitabine).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du carcinome urothélial,
- du besoin médical non couvert,
- de la réponse partielle apportée par BAVENCIO (avélumab), au besoin médical identifié, en raison de la démonstration de sa supériorité par rapport aux soins de support, sur la survie globale,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BAVENCIO (avélumab) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de BAVENCIO (avélumab), en monothérapie, par rapport aux soins de support, en termes de survie globale (HR=0,69 [IC% : 0,54-0,92], avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 7,1 mois, jugé cliniquement pertinent), dans une étude de phase III randomisée en ouvert et,
- du besoin médical important en l'absence d'alternative dans cette indication, et malgré :
- la survenue d'événements indésirables de grades ≥ 3 chez un patient sur deux,

- une toxicité essentiellement d'ordre immunologique et des réactions à la perfusion (risques importants identifiés selon le PGR),
 - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- la Commission de la Transparence considère que BAVENCIO (avélumab) en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport aux soins de support, dans 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.

09.3 Population cible

La population cible de BAVENCIO (avélumab) correspond aux patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie d'induction de première ligne à base de sels de platine.

En France (données INCa), le nombre de nouveaux cas (2018) est estimé à 13 074 pour le cancer de la vessie, et 15 323 pour le cancer du rein (comprenant les cancers du bassinet et de l'uretère).

La proportion de carcinome urothéliaux a été estimée à 90% pour le cancer de la vessie (soit 11 767 cas)²², et 7% pour le cancer du rein (soit 1 073 cas)²³.

Parmi eux, la proportion de métastatique d'emblée a été estimée à 5%²⁴, soit respectivement 589 et 54 cas (643 cas métastatiques d'emblée).

Les tumeurs de la vessie peuvent être des tumeurs n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM) ou des tumeurs infiltrant le muscle vésical (TVIM). Les TVNIM correspondent aux stades pTis, pTa et pT1. Les TVIM correspondent aux stades pT2, pT3 et pT4. La probabilité d'évolution vers un stade localement avancé/métastatique est différente, entre les tumeurs TVNIM et TVIM.

La répartition classiquement admise entre les TVNIM et les TVIM est de 75% à 85% de TVNIM²⁵. **Cependant, dans son estimation du nombre de nouveaux cas citée précédemment, l'INCa a déjà exclu les tumeurs intraépithéliales (pTis) et les tumeurs papillaires non infiltrantes (pTa)²⁶. Les données de l'INCa ne concernant que les tumeurs pT1 à pT4, la répartition précédente entre TVNIM (pTis + pTa + pT1) et TVIM (pT2 + pT3 + pT4) n'est plus applicable.**

Dans une étude réalisée sur la période 1997-2011, sur le registre national de Suède du cancer de la vessie, la proportion de patients pT1 (sans infiltration musculaire), par rapport aux patients pT2 + pT3 + pT4 a été d'environ 45%²⁷.

Ainsi, sur les 12 197 carcinomes urothéliaux non-métastatique d'emblée, le nombre de carcinome urothéliaux avec infiltration musculaire (TVIM) peut être estimé à 6 709 cas par an. Parmi ces 6 709 patients avec infiltration musculaire, l'envahissement ganglionnaire concerne entre 20% et 60%²⁸ des patients (soit 1 342 à 4 026 cas).

²² Bellmunt J. Bladder cancer : ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014

²³ Perez-Montiel D et al. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. Mod Pathol 2006

²⁴ Saginala K et al. Epidemiology of bladder cancer. Med Sci 2020

²⁵ Pfister C et al. Recommandations en onco- urologie 2013 du CCAFU : tumeurs de la vessie. Prog Urol 2013

²⁶ Santé Publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud> (consulté le 14/12/2020)

²⁷ Thorstenson A et al. Gender-related differences in urothelial carcinoma of the bladder : a population-based study from the Swedish National Registry of Urinary Bladder Cancer. Scand J Urol 2016

²⁸ Pfister C et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : tumeurs de la vessie. Prog Urol 2013

Parmi les 5 489 patients ayant un carcinome urothélial sans infiltration musculaire (pT1), il a été estimé que 10% à 20%²⁵ des patients progresseront vers des tumeurs invasives et/ou métastatiques (soit entre 549 et 1 099 patients).

Le nombre de patients au stade avancé ou métastatique peut donc être estimé à 5 768 patients au maximum. Seuls 50% d'entre eux sont éligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine¹⁴ (soit 2 884 patients). La proportion de ceux recevant une chimiothérapie à base de carboplatine en 1^{ère} ligne a été estimée à 48% à partir d'une étude réalisée sur la période 2003-2007 dans un centre au Royaume-Uni (soit 2 769 patients)²⁹.

La proportion de patients n'ayant pas progressé après une 1^{ère} ligne à base de cisplatine a été estimée à 83%³⁰, soit 2 394 patients. La proportion de patients n'ayant pas progressé après une 1^{ère} ligne à base de carboplatine a été estimée à 74%³¹, soit 2 050 patients.

La population cible est donc estimée au maximum à 4 450 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Autre demande

Au même titre que dans les indications du carcinome à cellules de Merkel et du carcinome à cellules rénales, la Commission s'interroge sur l'intérêt clinique de la posologie de BAVENCIO (avélumab), à dose fixe (800 mg toutes les 2 semaines), qui repose sur une modélisation de la relation dose-exposition, sans données cliniques d'efficacité et de tolérance générées à cette posologie dans l'indication du carcinome urothélial où il a été évalué à des doses rapportées au poids du patient (10 mg/kg toutes les 2 semaines). La Commission questionne donc l'utilisation d'une posologie fixe quel que soit le poids du patient dans cette indication, en particulier considérant les patients de moins de 80 kg pour lesquels une dose inférieure à 800 mg toutes les 2 semaines serait appliquée. Elle aurait souhaité que la possibilité de prescrire en mg/kg soit prévue dans l'AMM conformément à la posologie prévue dans le protocole de l'étude pivot.

²⁹ Cheeseman S et al. Current treatment and outcomes benchmark for locally advanced or metastatic urothelial cancer from a large UK-based single centre. *Front Oncol* 2020

³⁰ von der Maase H et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000

³¹ De Santis M et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 2 février 2021 Date d'examen et d'adoption : 3 mars 2021
Parties prenantes / expertise externe	Oui : Association Cancer Vessie France
Présentations concernées	<u>BAVENCIO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> Flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 415 2 8)
Demandeur	MERCK SERONO (co-développement avec PFIZER)
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : AMM conditionnelle le 18 septembre 2017 « en monothérapie pour le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte » Extension d'indication le 24 octobre 2019 : « en association à l'axitinib, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé » AMM conditionnelle convertie en AMM standard (traitement du CCM) le 19 août 2020 Extension d'indication le 21 janvier 2021 : « en monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine »
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU de cohorte d'extension : début le 3 juillet 2020 Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Code ATC	L01XC31

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire