



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

25 mai 2011

AVASTIN 25 mg/ml

Boîte de 1 flacon de 4 ml (CIP : 566 200-7)

Boîte de 1 flacon de 16 ml (CIP : 566 201-3)

Laboratoires ROCHE

Bevacizumab

Liste I

Réserve hospitalière

L01XC07 (Anticorps monoclonaux)

Date de l'AMM : 12 janvier 2005 (AMM centralisée) - Rectificatifs d'AMM : 27 mars 2007 (cancer du sein) – 21 août 2007 (cancer bronchique) 14 décembre 2007 (cancer du rein) – 25 janvier 2008 (cancer colorectal).

Motif de la demande : Réévaluation du SMR et ASMR dans l'indication « Traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel » en application de l'article R 163-21 du code de la Sécurité Sociale.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Bevacizumab

1.2. Indications

« Avastin (bevacizumab) est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

Avastin, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

Avastin, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.

Avastin est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel. »

1.1. Posologie

« Généralités :

AVASTIN doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents antinéoplasiques.

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente.

Une réduction de dose n'est pas recommandée en cas de survenue d'effet indésirable. Si nécessaire, le traitement doit être soit arrêté de façon définitive, soit suspendu de façon temporaire, comme décrit en rubrique 4.4.

[...]

Cancer du sein métastatique :

AVASTIN est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines ou à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01X	Autres antinéoplasiques
L01XC	Anticorps monoclonaux
L01XC07	bevacizumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments indiqués dans le traitement du cancer du sein métastatique : l'hormonothérapie, les cytotoxiques et l'anticorps monoclonal trastuzumab (HERCEPTIN : uniquement dans les tumeurs HER2 positif).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

AVASTIN a obtenu l'AMM dans le cancer du sein métastatique en association au paclitaxel en 2007 sur la base de l'étude E2100. Cette utilisation dans le cancer du sein a été élargie à l'autre taxane, le docétaxel en juillet 2009. Les données concernant l'association au docétaxel n'ont pas été déposées à la Commission de la transparence.

L'agence américaine d'évaluation « FDA » avait attribuée à AVASTIN une AMM dans le cancer du sein en association au paclitaxel en 2008 après une procédure d'autorisation accélérée sur la base de l'étude E 2100. Cette procédure exigeait de l'industriel de fournir des données de confirmation du bénéfice escompté.

Suite à l'examen de deux études nouvelles fournies par l'industriel (études AVADO et RIBBON1), la FDA a recommandé en décembre 2010 le retrait de l'AMM à AVASTIN dans le cancer du sein métastatique ; la décision ne sera prise qu'à l'issue de la période contradictoire en cours.

Après examen de ces mêmes données, le Comité des médicaments à usage humain (CMHP) de l'Agence européenne (EMA) a conclu, au 17 décembre qu'AVASTIN en combinaison avec le docétaxel ne devrait plus être utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique avec un maintien de son utilisation avec le paclitaxel.

3.1. Efficacité et tolérance

Rappel des données de l'étude E2100¹ :

Etude de phase III randomisée, ouverte ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association AVASTIN/paclitaxel versus paclitaxel seul, en traitement de première ligne, chez des patientes atteints d'une récurrence locale ou d'un cancer du sein métastatique.

Le critère de jugement principal a été la médiane de survie sans progression, définie comme le délai entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès, quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires ont été la survie globale (définie comme le délai entre la randomisation et la survenue du décès), le taux de réponse objective, la durée de réponse objective, la qualité de vie et la toxicité des traitements.

Résultats :

Un total de 722 patients a été inclus :

- 368 patients dans le groupe AVASTIN/paclitaxel.

Les cycles de traitement ont été d'une durée de 4 semaines. Les posologies ont été les suivantes : 90 mg/m² de paclitaxel en perfusion IV d'une heure toutes les semaines pendant 3 semaines suivies d'une semaine d'arrêt, associé à 10 mg/kg en perfusion IV d'AVASTIN administré semaine 1 et semaine 3.

- 354 patients dans le groupe paclitaxel seul. La posologie et le schéma d'administration du paclitaxel ont été identiques à ceux du groupe paclitaxel/AVASTIN.

La durée moyenne de traitement a été de 9,6 mois dans le groupe paclitaxel/AVASTIN versus 5,8 mois dans le groupe paclitaxel seul.

Parmi les patients randomisés, près de 90% avaient un statut HER2 négatif, 65% avaient déjà été traités pour une tumeur localisée par une chimiothérapie adjuvante, dont 19% par des taxanes et 49% par des anthracyclines.

¹ Avis de la Commission de la transparence sur AVASTIN du 5 décembre 2007

La médiane de survie sans progression a été plus longue dans le groupe AVASTIN/paclitaxel que dans le groupe paclitaxel seul : 11,3 mois versus 5,8 mois soit un gain absolu de 5,5 mois (HR = 0,48 ; IC 95 % [0,39; 0,61]; p<0,0001)². La valeur observée sur ce critère est vraisemblablement surestimée compte tenu de l'arrêt de l'étude lors d'une analyse intermédiaire.

La médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes : 26,5 mois dans le groupe AVASTIN/paclitaxel versus 24,8 mois dans le groupe paclitaxel seul, NS.

La survie globale à 1 an de traitement, analyse non prévue par le protocole de l'étude, a été plus importante dans le groupe AVASTIN/paclitaxel que dans le groupe paclitaxel : 81,2 % versus 73,4 % (p = 0,01). L'analyse de la qualité de vie des patients n'a pas été réalisée sur la totalité des questionnaires (de nombreuses données ont été déclarées manquantes) et, s'agissant d'une étude ouverte, les résultats de cette analyse ne peuvent donc pas être pris en considération dans cet avis.

La Commission souligne les points suivants :

- le paclitaxel en monothérapie hebdomadaire n'est pas habituellement utilisé en France comme traitement de première ligne du cancer du sein métastatique. Le choix de ce comparateur et de sa posologie (90 mg/m² toutes les semaines au lieu de 175 à 220 mg/m² toutes les 3 semaines) n'a pas été justifié.
- les analyses radiographiques étaient absentes pour 10% des patients et 34% des patients n'ont pas été suivis jusqu'à la survenue de l'événement (progression ou décès) ou la fin de l'étude.

Au total, compte tenu de l'ensemble des éléments ci-dessus, le niveau de confiance des résultats observés est modeste.

Tolérance :

Les événements indésirables de grades 3-5 ont été plus fréquents dans le groupe de patients traités par l'association AVASTIN/paclitaxel que dans le groupe de patients traités par paclitaxel seul : 71,1 % versus 50,6 %.

Les principaux événements indésirables dont la fréquence a été plus élevée dans le groupe AVASTIN/paclitaxel que dans le groupe paclitaxel ont été des neuropathies sensorielles, une hypertension artérielle et des infections et neutropénies fébriles. Dans le groupe AVASTIN/paclitaxel, 8 cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été observés versus 1 dans le groupe PAC.

Autres données :

Etude AVADO

Etude de phase III, randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'AVASTIN associé au docétaxel versus docétaxel seul en première ligne de traitement chez 736 patientes atteintes d'un cancer du sein au stade avancé et dont la tumeur était HER2 négatif.

AVASTIN a été testé à deux posologies comme suit :

- docétaxel 100 mg/kg plus placebo toutes les 3 semaines
- docétaxel 100 mg/kg plus AVASTIN 7,5mg/kg toutes les 3 semaines
- docétaxel 100 mg/kg plus AVASTIN 15,0 mg/kg toutes les 3 semaines

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 10,1 mois dans le groupe AVASTIN 15 mg/kg et de 9,0 mois dans le groupe AVASTIN 7,5 mg/kg versus

² Analyse par le comité de revue indépendant

8,2 dans le groupe placebo. Le gain en valeur absolue le plus élevé dans les groupes AVASTIN a été de 1,9 mois pour la posologie de 15 mg/kg.

Il n'y a eu aucun avantage en survie globale avec l'ajout d'AVASTIN au docétaxel à chaque posologie d'AVASTIN testé. Les données sur la survie ont montré un HR de 0,98 (IC 95% [0,78, 1,23]) en faveur du groupe placebo sur le groupe AVASTIN 7,5 mg/kg. De même, le risque relatif a été de 1,01 (IC95% [0,80 -1,27]) en faveur du groupe placebo pour le groupe 15 mg/kg.

Tolérance :

L'analyse des données de tolérance a montré une augmentation de l'incidence des événements indésirables de grades 3-5 (75% et 78% versus 68% dans le groupe docétaxel seul) et des arrêts de traitement à l'étude avec l'ajout d'AVASTIN au docétaxel (11,7% et 8,0% versus 11,2% dans le groupe docétaxel seul). Les effets indésirables ayant conduit à un arrêt de docétaxel ont été une neutropénie/neutropénie fébrile, une inflammation des muqueuses, une diarrhée et une neuropathie périphérique. Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt d'AVASTIN ont été une hypertension artérielle et une neutropénie.

Etude RIBBON 1 (STN 125085/192)

Etude randomisée, en double aveugle, réalisée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant HER 2 négatif non prétraitées pour leur maladie métastatique. Les patients éligibles ont été randomisés (2:1) pour recevoir AVASTIN ou un placebo en association à une anthracycline ou une chimiothérapie à base de taxanes ou en combinaison à la capécitabine. Le choix de la chimiothérapie était laissé à la discrétion de l'investigateur.

Cohorte anthracycline ou taxane (docétaxel ou paclitaxel):

- anthracycline or taxane plus placebo toutes les 3 semaines
- anthracycline/taxane plus AVASTIN 15 mg/kg toutes les 3 semaines

Cohorte capécitabine :

- capécitabine plus placebo toutes les 3 semaines
- capécitabine plus AVASTIN 15 mg/kg toutes les 3 semaines

Résultats :

L'adjonction d'AVASTIN à la chimiothérapie avec anthracycline ou à base de taxanes a amélioré la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) de 1,2 mois en valeur absolue : 9,2 mois versus 8 mois.

Il n'y a eu aucun avantage en survie globale avec l'adjonction d'AVASTIN à l'anthracycline ou à une chimiothérapie à base de taxanes. Le HR a été de 1,11 (IC 95% [0,86; 1,43]) en faveur du groupe placebo.

Dans la cohorte capécitabine, la médiane de survie sans progression a été améliorée de 2,9 mois dans le groupe AVASTIN plus capécitabine versus capécitabine seule (8,6 mois vs 5,7 mois, HR = 0,69 ; IC 95% [0,56, 0,84] p< 0,0001). Aucun avantage en survie globale n'a été montré par l'ajout d'AVASTIN à la capécitabine (HR = 0,88 ; IC 95% [0,69, 1,13]).

Tolérance :

Le nombre total d'événements indésirables de grades 3-5 a été près de deux fois plus élevé dans le groupe AVASTIN que dans le groupe placebo dans les deux cohortes: 57,1% vs 38,2% dans le sous-groupe taxane, 34,8% vs 15% dans le sous-groupe anthracycline et 36,6% vs 22,9% dans la cohorte capécitabine. Les arrêts de traitement ont été plus fréquents dans le groupe AVASTIN que les groupes comparateurs : 25,1% vs 8,8% dans le sous-groupe taxane, 15,2% vs 4% dans le sous-groupe anthracycline et 12,6% vs 11,9% dans la cohorte capécitabine.

Les principaux effets indésirables d'AVASTIN ont été une hypertension artérielle, des hémorragies et une neutropénie fébrile.

3.2. Conclusion

Les résultats sur la médiane de survie sans progression du groupe traité par AVASTIN en association à un taxane dans les études AVADO (docétaxel) et RIBBON 1 (docétaxel ou paclitaxel) n'ont pas confirmé l'ampleur de l'amélioration de la survie sans progression observée dans l'essai E2100 où AVASTIN a été associé au paclitaxel.

Aucune amélioration de la survie globale n'a été observée dans les groupes traités par AVASTIN en association à un taxane et ceci quel que soit le taxane utilisé (paclitaxel ou docétaxel). La survie globale a été en faveur du placebo lorsque AVASTIN a été associé au docétaxel dans l'étude AVADO (HR de 0,98 ; IC 95% [0,78, 1,23] pour le groupe AVASTIN 7,5 mg/kg et de 1,01 ; IC95% [0,80 -1,27 pour le groupe 15 mg/kg) ainsi que dans l'étude RIBBON 1 (HR de 1,11 ; IC 95% [0,86; 1,43]).

L'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves ainsi que ceux de grades 3-5.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du sein engage le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Cette spécialité est un traitement de première ligne.

Intérêt de santé publique

L'incidence du cancer du sein en France, est estimée à 52 590 nouveaux cas par an (projections InVS 2010). En 2005, il était la 1^{ère} cause de décès par cancer chez la femme avec 11 201 décès par an soit 18,9% de l'ensemble des décès par cancer. Le fardeau de santé publique du cancer du sein est donc majeur. Celui concernant la sous-population des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et susceptible de bénéficier d'un traitement par AVASTIN est important.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique - objectif 50, Plan Cancer 2009-2013, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011).

Cependant, compte tenu des limites méthodologiques inhérentes à l'étude E2100 déjà examinée et des résultats de l'essai RIBBON 1 (absence d'amélioration de la survie globale, effet plus limité sur la survie sans progression par rapport à l'essai E2100), l'impact d'Avastin en association au paclitaxel sur la morbi-mortalité et la qualité de vie liée au cancer du sein métastatique n'est pas établi.

La spécialité AVASTIN n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Au total, les données disponibles confirment que la spécialité AVASTIN ne présente pas un intérêt de santé publique dans cette indication.

Du fait des incertitudes sur les performances de l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie par paclitaxel dans le cancer du sein métastatique (Cf. chapitre ci-dessus), la Commission de la transparence considère que le service médical rendu d'AVASTIN est faible.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'état actuel des données, la Commission de la transparence considère qu'AVASTIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein métastatique, de statut HER 2 négatif ou non éligibles à un traitement par Herceptin.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique dépend :

- du délai entre le traitement adjuvant et la première ligne métastatique (< 6 mois, entre 6 mois et 1 an, > 1 an),
- de la présence ou non de récepteurs hormonaux et/ou d'une surexpression de HER2,
- du type de métastases : nombre de sites, taille ou localisation (en particulier viscérale),
- de l'état général de la patiente,
- du type de traitement adjuvant.

1/ En l'absence de facteurs de mauvais pronostic et en présence de récepteurs hormonaux, le traitement de 1^{ère} ligne peut être une hormonothérapie seule notamment chez les patientes âgées ou présentant des comorbidités.

2/ En présence de facteurs de mauvais pronostic, le traitement de 1^{ère} ligne est la chimiothérapie. Si, au facteur de mauvais pronostic, est associée la présence de récepteurs hormonaux, la chimiothérapie et l'hormonothérapie peuvent être utilisées de manière séquentielle.

- la tumeur est HER2 positive : le traitement de 1^{ère} ligne recommandé est le trastuzumab, en association au paclitaxel ou au docétaxel.

- la tumeur est HER2 négative : on utilise des polychimiothérapies à base d'anthracyclines et de taxanes. Si la patiente a déjà été préalablement traitée par des anthracyclines, on associe alors un taxane à la capécitabine. En cas d'échec, la vinorelbine (seule ou associée au fluorouracile), la gemcitabine sont alors utilisées.

Selon les experts, la place actuelle d'AVASTIN serait limitée aux cas des patientes triples négatives (HER2 négatif et récepteurs hormonaux aux oestrogènes et à la progestérone tous deux négatifs). En effet, dans cette situation, l'hormonothérapie n'a pas d'indication et la chimiothérapie est peu efficace.