



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2007

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

Date de l'AMM : 12 janvier 2005 (AMM centralisée)

Rectificatif d'AMM : 27 mars 2007 extension d'indication

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication « Traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel ».

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

bevacizumab

1.2. Indications

« AVASTIN (bevacizumab) est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie intraveineuse 5-fluorouracile/acide folinique avec ou sans irinotécan.

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

1.3. 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.

La dose initiale doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes.

La dose initiale doit être administrée après la chimiothérapie, toutes les doses suivantes pourront être administrées avant ou après la chimiothérapie.

Ne pas administrer par voie I.V. rapide ou en bolus.

Les perfusions d'AVASTIN ne doivent pas être administrées, ou mélangées, avec des solutions de glucose.

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 (2007)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

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

Dans l'extension d'indication « traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel », le laboratoire a versé au dossier l'étude pivot de l'AMM (étude E2100).

Objectifs :

Evaluer l'efficacité de l'association bevacizumab/paclitaxel versus paclitaxel seul, en traitement de première ligne, chez des patients atteints d'une récurrence locale ou d'un cancer du sein métastatique.

Méthodologie :

L'étude était randomisée, ouverte, en groupes parallèles. Les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie.

La randomisation a été stratifiée selon les facteurs suivants : intervalles libres sans récurrence (< ou \geq 24 mois), nombre de sites métastatiques (< ou \geq 3), traitement antérieur par chimiothérapie adjuvante (oui ou non), et statut des récepteurs aux estrogènes (positif, négatif ou non connu).

Critères de jugement :

Le critère principal d'efficacité 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.

Critères d'inclusion :

- Adénocarcinome du sein confirmé histologiquement ou par cytologie, en récurrence locale ou au stade métastatique ;
- Patients ≥ 18 ans ;
- Patients n'ayant pas déjà été traités par chimiothérapie pour une récurrence locale ou un cancer du sein métastatique ;
- Statut de performance ECOG¹ de 0 ou 1 ;

Critère de non inclusion :

- Patients avec surexpression tumorale de HER2 sauf s'ils avaient été précédemment traités par Herceptin (trastuzumab). Si le statut HER2 n'était pas connu, les patients n'étaient pas inclus sauf si Herceptin était contre-indiqué ou non approprié.

Résultats :

Un total de 722 patients a été inclus :

- 368 patients dans le groupe bevacizumab/paclitaxel (groupe PAC/BEV).

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 de bevacizumab administré semaine 1 et semaine 3.

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

La durée moyenne de traitement a été de 9,6 mois dans le groupe PAC/BEV versus 5,8 mois dans le groupe PAC.

Parmi les patients randomisés, 65 % avaient déjà été traités pour une tumeur localisée par une chimiothérapie adjuvante, dont 19 % par des taxanes et 49 % par des anthracyclines.

Tableau 1 : caractéristiques des patients inclus dans l'étude E2100

	PAC/BEV	PAC
N (ITT)	368	354
Âge moyen (ans - ET)	55,5 ± 11,7 [27 – 85]	
Récidive locale	9/366 (2,5 %)	4/353 (1,1 %)
Cancer métastatique	357/366 (97,5 %)	349/353 (98,9 %)
Surexpression HER 2		
- Positive	10/368 (2,7 %)	6/354 (1,7 %)
- Négative	331/368 (89,9 %)	316/354 (89,3 %)
- Non connue	27/368 (7,3 %)	32/354 (9,0 %)

¹ Échelle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) : 4 grades sont définis : Grade 0 = Pleinement actif - Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction ; Grade 1 = Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais ambulatoire pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes (activité domestique légère, bureau, etc) ; Grade 2 = Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée ; Grade 3 = Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée. Grade 4 = Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.

Le protocole prévoyait deux analyses intermédiaires :

1. Une première analyse intermédiaire a été réalisée sur 395 événements observés*. Un événement était défini comme une progression de la maladie ou un décès.

- 188 événements ont été observés dans le groupe PAC/BEV : 153 progression de la maladie et 35 décès ;
- 207 événements ont été observés dans le groupe PAC : 183 progression de la maladie et 24 décès ;

La médiane de survie sans progression a été de 13,3 mois chez les patients traités par l'association bevacizumab/paclitaxel versus 6,7 mois chez les patients traités par paclitaxel seul, soit une réduction du risque relatif de 52 % (HR = 0,48 ; IC 95 % [0,39; 0,59]; $p < 0,0001$).

Une augmentation de la médiane de survie sans progression a également été observée dans chaque strate de patients (définie dans le paragraphe méthodologie).

Parmi les patients dont la tumeur était mesurable à l'inclusion (246 patients du groupe PAC/BEV et 268 patients du groupe PAC), le taux de réponse objective (critère secondaire d'efficacité) a été de 36,2 % (89/246) dans le groupe PAC/BEV versus 16,4 % (44/248) dans le groupe PAC, soit une différence entre les deux groupes de 19,8 % (IC 95 % [12,3 % ; 27,2 %], $p < 0,0001$).

2. Une seconde analyse intermédiaire a été réalisée sur 337 événements**. Un événement était défini comme un décès.

- 169 décès ont été observés dans le groupe PAC/BEV ;
- 168 décès ont été observés dans le groupe PAC ;

La médiane de survie globale (critère secondaire d'efficacité) a été de 25,7 mois, IC 95 % [24,18 ; 29,44] dans le groupe PAC/BEV versus 23,8 mois, IC 95 % [21,22 ; 27,66] dans le groupe PAC, soit une réduction du risque relatif non significative entre les deux groupes (HR = 0,82, IC 95 % [0,66 ; 1,03], 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 paclitaxel/bevacizumab que dans le groupe paclitaxel : 82,3 % versus 73,8 % ($p = 0,007$). 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.

* 546 événements étaient requis pour l'analyse finale.

**481 événements étaient requis pour l'analyse finale.

Tolérance :

- 67,1 % des patients du groupe PAC/BEV versus 46,2 % des patients du groupe PAC ont eu au moins un événement indésirable non hématologique de grade 3 à 5 ou un événement indésirable hématologique de grade 4 ou 5.
- Les événements indésirables de grade 3 et 4 de fréquence supérieure à plus de 2 % dans le groupe PAC/BEV par rapport au groupe PAC ont été les suivants : neuropathies sensitives (23,2 % versus 16,5 %), hypertension (15,5 % versus 1,4 %), fatigue (8,6 % versus 4,9 %), diarrhée (3,6 % versus 1,4 %), déshydratation (2,5 % versus 0,3 %), faiblesse musculaire (4,4 % versus 2,3 %) et protéinurie (3,0 % versus 0 %).
- 5 patientes du groupe PAC/BEV ont eu une insuffisance cardiaque congestive versus 0 dans le groupe PAC. Ces 5 patientes avaient été préalablement traitées par des anthracyclines.

Conclusion :

La première analyse intermédiaire des résultats de l'étude E2100 a montré que les patients atteints d'un cancer du sein métastatique et traités en première ligne par l'association paclitaxel/bevacizumab ont eu une médiane de survie sans progression plus longue que celle des patients traités par paclitaxel seul : 13,3 mois versus 6,7 mois. Cette efficacité en traitement de 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique n'a été évaluée que chez les patientes dont la tumeur est HER2 négative.

Une seconde analyse intermédiaire sur la survie globale, réalisée environ 8 mois plus tard, n'a pas montré de différence entre les 2 groupes de traitement : 25,7 mois dans le groupe PAC/BEV versus 23,8 mois dans le groupe PAC (HR = 0,82, IC 95 % [0,66 ;1,03], NS).

La Commission de la Transparence souligne que 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.

Cette étude ne permet pas de quantifier l'apport thérapeutique de l'association bevacizumab/paclitaxel par rapport aux associations habituellement utilisées en traitement de 1^{ère} ligne en France, notamment l'association capécitabine/docétaxel.

Les événements indésirables de grade 3 et 4 ont été plus fréquents dans le groupe de patients traités par l'association paclitaxel/bevacizumab que dans le groupe de patients traités par le paclitaxel seul : 67,1 % versus 46,2 %.

Les principaux événements indésirables dont la fréquence a été plus élevée dans le groupe paclitaxel/bevacizumab que dans le groupe paclitaxel ont été les neuropathies sensitives, l'hypertension et la protéinurie. Dans le groupe paclitaxel/bevacizumab, 5 cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été observés.

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 important.
Il existe des alternatives thérapeutiques.
Cette spécialité est un traitement de première ligne.

En termes de santé publique, le fardeau induit par le cancer du sein est majeur. Celui concernant la sous-population des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et susceptibles de bénéficier d'AVASTIN est important

Disposer de nouveaux moyens thérapeutiques dans le traitement du cancer du sein métastatique, en particulier lorsque la tumeur est HER2 négative, est un besoin de santé publique.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact d'AVASTIN associé au paclitaxel sur la morbi-mortalité et la qualité de vie liée au cancer du sein métastatique, par rapport à la prise en charge actuelle. La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, étant donné notamment que le comparateur utilisé ne correspond pas à la pratique en France.

Il n'est donc pas possible en l'état actuel des connaissances d'apprécier la capacité d'AVASTIN à répondre au besoin de santé publique identifié.

Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour AVASTIN.

Le service médical rendu par AVASTIN est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

AVASTIN apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) 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 est l'hormonothérapie.

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.

Le paclitaxel en monothérapie n'est pas recommandé en traitement de première ligne dans le cancer du sein métastatique.

AVASTIN en association au paclitaxel est une nouvelle modalité thérapeutique en 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique chez les patientes de statut HER2 négatif : sa place au sein de la stratégie thérapeutique reste à déterminer.

4.4. Population cible

La population cible d'AVASTIN est représentée par les patients atteints d'un cancer du sein métastatique. Cette population regroupe deux sous populations :

- les stades métastatiques d'emblée ;
- les stades localisés qui évolueront vers le stade métastatique ;

Ces deux sous-populations peuvent être estimées à partir des données suivantes :

- en 2000, l'incidence du cancer du sein a été de 42 000 cas. Le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence du cancer du sein étant de 2,4 % par an², on peut estimer en 2007 à 48 000 le nombre de cas incidents de cancer du sein.
- le stade métastatique d'emblée représente 5 %³ à 15%⁴ des cas, soit entre 2 400 et 7 200 patientes.
- le stade métastatique après évolution locale représente 28%⁵ des cas, soit environ 13 500 patientes.
- 85%⁵ des patientes sont susceptibles de recevoir une chimiothérapie.

L'efficacité de l'association bevacizumab/paclitaxel en traitement de 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique n'a été démontrée que chez les patientes dont la tumeur est HER2-. Le gène HER2 est exprimé dans 20% à 30% des cas⁶.

Sur la base de ces données, la population cible d'AVASTIN est estimée entre 9 400 et 14 000 patientes.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication.

² Trétarre et al. Cancer du sein chez la femme : incidence et mortalité, France 2000. BEH n°4/2004 du 26 octobre 2004.

³ FRANCIM

⁴ enquête FLNCC

⁵ Enquête Louis Harris 2003

⁶ Avis Herceptin (4 octobre 2006)