

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVASTIN (bevacizumab), anticorps monoclonal

Pas d'avantage clinique démontré en 1^{ère} ligne du cancer colorectal métastatique par rapport à des traitements anti-EGFR (VECTIBIX ou ERBITUX) dans le cadre d'une association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, en cas tumeur RAS non muté.

Progrès thérapeutique mineur en association à une chimiothérapie par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule en 1^{ère} ligne de traitement, en cas de tumeur RAS muté

L'essentiel

- ▶ Dans le cancer colorectal, AVASTIN a l'AMM, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les adultes atteints de cancer colorectal métastatique,
- ▶ En cas de **tumeur RAS non muté**, l'absence de supériorité a été confirmée en termes de survie de AVASTIN par rapport à un antiEGFR, associés à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.
- ▶ En cas de **tumeur RAS muté**, l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie versus la chimiothérapie seule a permis un gain en survie globale, observé uniquement dans l'étude pivot et un gain en survie sans progression dans 2 études sur 3 (gain de 1,4 à 4 mois).

Stratégie thérapeutique

Trois anticorps monoclonaux sont actuellement indiqués dans le traitement de 1^{ère} ligne ou plus du cancer colorectal métastatique : VECTIBIX (panitumumab) et ERBITUX (cetuximab) chez les patients ayant une tumeur avec un statut RAS non muté (exons 2, 3 et 4 du gène K-RAS et 2, 3 et 4 du gène N-RAS) et AVASTIN (bevacizumab), quel que soit le statut mutationnel des gènes RAS.

En 1^{ère} ligne, la stratégie thérapeutique optimale consiste en l'utilisation d'une chimiothérapie associée à un anticorps monoclonal (AVASTIN, ERBITUX ou VECTIBIX). La détermination du statut du gène RAS tumoral (et en option du gène B-RAF) est utile dans le choix de la stratégie thérapeutique.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

- En l'absence d'une mutation des gènes RAS, la stratégie n'est pas clairement établie sur le type de thérapie ciblée à proposer, en association à la chimiothérapie, à savoir soit inhibiteur de l'angiogénèse (AVASTIN), soit un anti-EGFR (ERBITUX ou VECTIBIX).
- En présence d'une mutation des gènes RAS, la seule thérapie ciblée qu'il est possible d'utiliser est AVASTIN, associé à une chimiothérapie.
- Il n'est pas envisageable de traiter un patient atteint d'un cancer colorectal métastatique :
 - pour les patients RAS non mutés, sans associer une thérapie ciblée telle qu'AVASTIN, ERBITUX ou VECTIBIX, qui ont un apport thérapeutique similaire,
 - pour les patients RAS mutés, une thérapie ciblée par AVASTIN, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines.

Ceci tient compte des alternatives restreintes dans la prise en charge de cette maladie et de l'apport d'AVASTIN dans la stratégie thérapeutique.

Données cliniques

- Dans l'étude pivot (avis de la Commission de transparence du 8 juin 2005) qui a évalué l'intérêt de l'ajout de AVASTIN à la chimiothérapie (irinotécan + 5FU administré en bolus + acide folinique) versus cette même chimiothérapie administrée seule, la médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été prolongée de près de 5 mois dans le groupe AVASTIN en association à une chimiothérapie : 20,3 mois versus 15,6 mois, $p < 0,0001$. La médiane de survie sans progression a été améliorée de 4,4 mois (10,6 mois versus 6,2 mois ; $p < 0,0001$).
- Ce gain en survie globale n'a été confirmé dans aucune des nouvelles études comparatives et aucune supériorité versus un antiEGFR n'a été démontrée. La survie sans progression a été améliorée dans 2 études sur 3.
- Les principales toxicités observées sous AVASTIN dans les études ont été : hypertension artérielle, hémorragies, protéinurie, thromboembolies artérielles et perforations gastro-intestinales.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par AVASTIN reste important.
- AVASTIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR V), dans la prise en charge de 1^{ère} ligne du cancer colorectal métastatique par rapport à des traitements anti-EGFR (VECTIBIX ou ERBITUX) associés à une chimiothérapie en cas tumeur RAS non muté (absence de supériorité versus un antiEGFR tous deux associés à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans deux études).
- AVASTIN apporte une amélioration du service médical rendu mineure** (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie seule en cas de tumeur RAS muté (gain en survie sans progression noté dans deux études sur trois avec une amplitude allant de 1,4 à 4 mois).



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 avril 2016 (CT-14663)
disponible sur www.has-sante.fr

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

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