

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
6 juillet 2016***Date d'examen par la Commission : 25 mai 2016**L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 8 juin 2016
a fait l'objet d'une audition le 6 juillet 2016.****bevacizumab*****AVASTIN 25 mg, solution à diluer pour perfusion**

B/1 flacon de 4 ml, (CIP : 3400956620074)

AVASTIN 25 mg, solution à diluer pour perfusion

B/1 flacon de 16 ml, (CIP : 3400956620135)

Laboratoire ROCHE SAS

Code ATC	L01XC07 (Anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« AVASTIN, en association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique. »

SMR	<u>Important</u> dans cette extension d'indication de l'AMM.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'un gain modéré en survie globale lié à l'adjonction d'AVASTIN (bevacizumab) à la chimiothérapie chez des patientes ayant majoritairement un carcinome du col de l'utérus persistant ou en rechute, - avec cependant des réserves sur la robustesse de ces résultats (cf paragraphe 8.3 Résumé et discussion), - de la toxicité accrue, en particulier les fistules recto-vaginales, liée à l'adjonction d'AVASTIN, <p>la Commission considère que l'ajout d'AVASTIN (bevacizumab) à la chimiothérapie par paclitaxel et cisplatine (ou topotécan en cas d'inéligibilité aux sels de platine) apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) par rapport à cette chimiothérapie.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>AVASTIN (bevacizumab), en association au paclitaxel et au cisplatine, ou en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, est un traitement du carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique. Le choix de prescrire AVASTIN nécessite de prendre en considération la fréquence élevée d'événements indésirables, notamment de grades ≥ 3 (76% avec l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie par rapport à 58% avec la chimiothérapie seule) et d'événements indésirables d'intérêt particulier tels que fistules gastro-intestinales/vaginales (8,3% avec AVASTIN versus 0,9% sans AVASTIN), majoritairement recto-vaginales. Cette information devrait être connue par la patiente avant l'instauration du traitement.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>AMM initiale le 12 janvier 2005 (procédure centralisée) dans le traitement du cancer colorectal métastatique puis extension d'indication dans le traitement du :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 27 mars 2007 : cancer du sein en association au paclitaxel - 21 août 2007 : cancer bronchique non à petites cellules - 14 décembre 2007 : cancer du rein - 25 janvier 2008 : cancer colorectal - 29 juin 2011 : cancer du sein en association à la capécitabine - 19 décembre 2011 : cancer de l'ovaire en 1^{ère} ligne - 24 octobre 2012 : cancer de l'ovaire en rechute, sensible aux sels de platine - 31 juillet 2014 : cancer de l'ovaire en rechute, résistant aux sels de platine - 30 mars 2015 : cancer du col de l'utérus.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie.</p>
Classification ATC	<p>2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC07 bevacizumab</p>

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Offre de Soins ont saisi la commission de la Transparence afin qu'elle se prononce sur le SMR et l'ASMR de spécialités, dont la spécialité AVASTIN solution à diluer pour perfusion, dans le carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique, objet du présent avis. Cette indication n'ayant pas encore été évaluée par la commission de Transparence, le laboratoire sollicite aujourd'hui l'inscription d'AVASTIN (bevacizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

La spécialité AVASTIN solution à diluer pour perfusion a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par arrêté du 08 juillet 2005 publiée au Journal Officiel du 08 juillet 2005. Cette spécialité a été inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières en 2005 (Journal Officiel du 23 septembre 2005).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« - Bevacizumab, en association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique.

- Bevacizumab en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique.

- Bevacizumab en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique.

- Bevacizumab en association à la capécitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par Avastin en association à la capécitabine.

- Bevacizumab, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes 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.

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

- Bevacizumab, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes.

- Bevacizumab, en association au carboplatine et à la gemcitabine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récurrence, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

- Bevacizumab, en association au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« AVASTIN est administré en association avec l'un des protocoles de chimiothérapie suivants : paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et topotécan.

AVASTIN est recommandé à la dose de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse.

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable (voir rubrique 5.1 du RCP). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) de 2012¹ la prise en charge des patientes aux stades I à IVA de la maladie repose sur la chirurgie, la radiothérapie et/ou la chimio-radiothérapie. Toutefois, une tumeur diagnostiquée aux stades I à IVA et ayant bénéficié de l'un de ces traitements, peut :

- ne pas répondre au traitement, la maladie est qualifiée de « persistante » ou
- rechuter après un traitement, la maladie est alors dite « en rechute ».

Ainsi, entre 15 et 61% des patientes présenteront une maladie persistante ou en rechute dans les 2 ans suivants un premier traitement.

Les formes persistantes, en rechute ou métastatiques d'emblée présentent un pronostic de survie particulièrement sombre. Le taux de survie à 5 ans est de 15% pour les patientes avec un cancer au stade IVB et < 5% pour les patientes avec une tumeur persistante ou en rechute.

L'efficacité de la chimiothérapie demeure limitée avec une médiane de survie globale d'environ un an et une efficacité démontrée principalement en territoire non irradié.

De ce fait, le besoin médical dans ces situations n'est que partiellement couvert.

¹ Colombo N, Carinelli S, Colombo A et al. Cervical cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012, 23 : 27-32

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les spécialités disposant d'une AMM dans le cancer du col de l'utérus sont listées dans le tableau ci-dessous.

Nom (DCI)	Indication	Avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge
CISPLATYL et les génériques à base de cisplatine AMM du princeps abrogée en 2008 ou archivée en 2011	Tumeurs du col de l'utérus Le cisplatine est habituellement utilisé en polychimiothérapie en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques.	2010, 2014 selon le générique	Important	ASMR V par rapport au princeps	Coll
HYCAMTIN (topotécan) et ses génériques NOVARTIS PHARMA	Topotécan en association au cisplatine est indiqué chez les patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou chez les patientes présentant un stade IV-B de la maladie. Chez les patientes ayant été préalablement exposées au cisplatine, il est nécessaire de respecter un intervalle libre de traitement suffisant afin de justifier un traitement par l'association.	09/05/07	Important	HYCAMTIN associé au cisplatine apporte une ASMR mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport au cisplatine seul dans le cadre du traitement des patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou en stade métastatique (stade IV-B).	Coll
HOLOXAN et les spécialités à base d'ifosfamide BAXTER	Cancer du col utérin métastatique	14/06/95	Important	Non disponible	Coll
ONCOVIN et les spécialités à base de vincristine EG LABO	En polychimiothérapie : cancer du col utérin	15/02/06	Faible (RI)	Non disponible	SS / Coll

La vincristine n'a plus de place dans le cancer du col utérin, les alternatives étant principalement les sels de platine.

L'ifosfamide est cité dans les recommandations comme traitement de seconde ligne et n'a donc pas une place dans la stratégie thérapeutique au même niveau qu'AVASTIN.

Bien que le paclitaxel (TAXOL) n'ait pas l'AMM dans le cancer du col de l'utérus, les recommandations^{2,3} le préconisent dans cette situation comme standard, en association au cisplatine.

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent à l'ajout de l'AVASTIN à la chimiothérapie par paclitaxel et cisplatine, ou paclitaxel et topotécane, est cette même chimiothérapie (paclitaxel + cisplatine ou topotécane) utilisée seule.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge		
	Oui / Non / Evaluation en cours	Date de début de prise en charge	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Angleterre	Oui	6 mars 2014 Prise en charge dérogatoire par le « Cancer Drugs Fund »	Indication AMM
Autres pays Européens	Evaluation en cours		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte les données de l'étude pivot (GOG-0240⁴) de phase III qui est analysée ci-après.

Le laboratoire a également fourni une méta-analyse de comparaisons indirectes.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude ouverte GOG-0240

Etude de phase III ouverte randomisée à 4 bras, menée en groupes parallèles, ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'AVASTIN (bevacizumab) en association à une chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule, chez des patientes ayant un carcinome du col de l'utérus, persistant, en rechute ou métastatique.

² Colombo N, Carinelli S, Colombo A et al. Cervical cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012, 23 : 27-32

³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 1.2016

⁴ Tewari KS, Sill MW, Long HJ et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014; 370(8):734-43

Objectifs principaux

- tester simultanément, grâce à un plan factoriel 2x2, deux hypothèses indépendantes et ne relevant d'aucun ordre hiérarchique, chez des patientes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique.
 - 1^{ère} hypothèse : déterminer si une chimiothérapie **sans sels de platine** (topotécan-paclitaxel ± bevacizumab) permet d'améliorer la survie globale par rapport à une chimiothérapie **à base de sels de platine** (cisplatine-paclitaxel ± bevacizumab) ;
 - 2^{nde} hypothèse : déterminer si **l'ajout d'AVASTIN** à une chimiothérapie (associations cisplatine-paclitaxel et topotécan-paclitaxel) permet d'améliorer la survie globale par rapport à une chimiothérapie seule.
- évaluer la tolérance des traitements administrés.

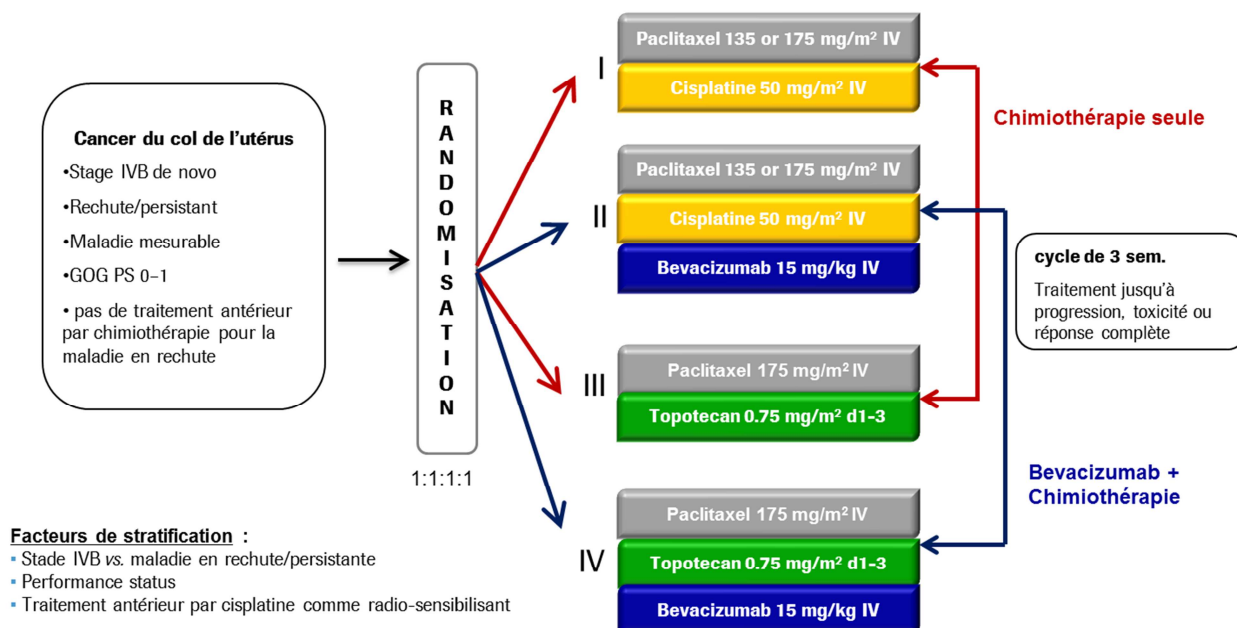
Schéma de l'étude

Les patientes sélectionnées ont été randomisées, selon un ratio 1 :1 :1 :1, dans l'un des quatre groupes de traitement suivants (cf figure 1) :

- **groupe I : cisplatine-paclitaxel** : les patientes recevaient des cycles de 21 jours de traitement par :
 - cisplatine, administré par voie intraveineuse [IV] : 50 mg/m² à J1 **ou** à J2,
 - paclitaxel, administré par voie IV : 135 **ou** 175 mg/m² à J1.Le choix du schéma posologique/dose de l'association cisplatine-paclitaxel était laissé au choix de l'investigateur.
- **groupe II : AVASTIN (bevacizumab) + cisplatine-paclitaxel** : les patientes recevaient des cycles de 21 jours de traitement par :
 - bevacizumab (AVASTIN), administré par voie IV : 15 mg/kg à J1,
 - cisplatine, administré par voie IV : 50 mg/m² à J1 **ou** J2,
 - paclitaxel, administré par voie IV : 135 **ou** 175 mg/m² à J1.Le choix du schéma posologique/dose de l'association cisplatine-paclitaxel était laissé au choix de l'investigateur.
- **groupe III : topotécan-paclitaxel** : les patientes recevaient des cycles de 21 jours de traitement par :
 - topotécan, administré par voie IV : 0,75 mg/m² à J1, J2 et J3,
 - paclitaxel, administré par voie IV : 175 mg/m² à J1.
- **groupe IV : AVASTIN (bevacizumab) + topotécan-paclitaxel** : les patientes recevaient des cycles de 21 jours de traitement :
 - bevacizumab, par voie IV : 15 mg/kg à J1,
 - topotécan, administré par voie IV : 0,75 mg/m² à J1, J2 et J3,
 - paclitaxel, administré par voie IV : 175 mg/m² à J1.

Dans chaque groupe, les patientes devaient poursuivre les cycles de traitement jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité non acceptable ou l'obtention d'une réponse complète documentée.

Figure 1 : Etude GOG-0240 - schéma de l'étude



Les critères de stratification des patientes à la randomisation étaient :

- le stade de la maladie (maladie persistante/en rechute versus maladie métastatique de stade IVB),
- l'indice de performance GOG (0 versus 1),
- un antécédent de traitement par sels de platine (oui versus non).

Principaux critères d'inclusion

Les patientes éligibles étaient des femmes, avec un diagnostic de carcinome épidermoïde ou d'adénocarcinome primitif du col de l'utérus persistant, en rechute ou de stade IVB, ne relevant pas d'un traitement curatif par chirurgie et/ou radiothérapie. Les patientes devaient présenter une maladie mesurable, avoir au moins une lésion cible évaluable selon les critères RECIST et avoir un indice de performance GOG compris entre 0 et 1.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie globale, définie par la durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires étaient :

- la survie sans progression évaluée par les investigateurs, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de première progression de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause, quel que soit l'événement survenu en premier. La progression de la maladie était évaluée selon les critères GOG RECIST version 1.0.

Les données des patientes ne présentant ni progression ni décès étaient censurées à la date de la dernière évaluation tumorale (ou si aucune évaluation tumorale n'avait été réalisée après la visite d'inclusion, à la date de randomisation),

- le taux de réponse globale, défini par la proportion de patientes avec une maladie mesurable à l'inclusion qui présentaient une réponse complète ou partielle, selon les critères GOG RECIST 1.0 confirmée par une évaluation répétée réalisée au moins 4 semaines après la première évaluation. Les patientes sans évaluation tumorale après la visite d'inclusion étaient considérées comme des patientes ne répondant pas au traitement ;
- la qualité de vie (HRQoL : Health-related Quality of Life), mesurée par :
 - o l'échelle FACT-Cx TOI (Functional Assessment of Cancer Therapy – Cervix Trial Outcome Index),

- la sous-échelle FACT/GOG-Ntx4 (Functionnal Assessment of Cancer Therapy – Neurotoxicity),
 - les douleurs évaluées à partir de l’item « douleur la plus intense » du questionnaire BPI (Brief Pain Inventory) ;
- la tolérance.

Analyse statistique

Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée pour permettre la mise en évidence d'une réduction statistiquement significative du risque relatif de décès (survie globale - critère principal) de 30% (hazard ratio de 0,70), avec une puissance de 90%⁵ et un risque alpha unilatéral de 2,5% (test du log-rank stratifié), pour les deux hypothèses indépendantes à tester⁶ :

1. supériorité de la chimiothérapie sans sels de platine (topotécan-paclitaxel ± bevacizumab), par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine-paclitaxel ± bevacizumab) ;
2. supériorité de l'ajout d'AVASTIN à une chimiothérapie avec ou sans sels de platine (associations : cisplatine-paclitaxel et topotécan-paclitaxel) par rapport à la chimiothérapie seule.

Afin de mettre en évidence une différence de survie globale correspondant à une réduction du risque relatif de décès de 30% (hazard ratio de 0,70) pour les deux hypothèses testées, la survenue d'au moins 346 décès était nécessaire. Au total, 450 patientes devaient être recrutées. Considérant que la durée médiane de survie globale était estimée à environ 10 mois dans le groupe cisplatine-paclitaxel, la durée estimée pour disposer de données complètes était comprise entre 49 et 53 mois, à partir du début du recrutement.

Plan d'analyse statistique

Pour chaque objectif indépendant, deux analyses d'efficacité étaient initialement prévues au protocole incluant :

- une analyse intermédiaire après la survenue de 173 décès, soit après la survenue de 50% des événements requis,
- une analyse finale après la survenue de 346 décès.

Pour chacune des deux hypothèses testées, le degré de significativité a été fixé à 2,5% (risque alpha unilatéral). Afin de prévenir l'inflation du risque alpha lié aux comparaisons multiples, les degrés de significativité ont été corrigés selon la méthode de Lan et DeMets et fixés à 0,00625 pour l'analyse intermédiaire et à 0,01875 pour l'analyse finale.

Comme pré-spécifié au protocole, une première analyse de l'efficacité a été réalisée en février 2012, après la survenue de 174 décès dans les 4 groupes de l'étude. Au moment de cette première analyse, le *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) a annoncé que les résultats de survie globale croisaient la borne préspecifiée pour un arrêt précoce mais n'a pas publié les résultats de la comparaison d'AVASTIN. Le DSMB a recommandé la réalisation d'une seconde analyse d'efficacité à la fin de l'année 2012, non prévue au protocole. Compte-tenu de l'ajout de cette seconde analyse intermédiaire, l'inflation du risque alpha a été recalculée. Ainsi, le seuil de significativité (risque alpha unilatéral) a été fixé à 0,0063 pour la première analyse intermédiaire, à 0,0140 pour la seconde analyse intermédiaire (au 12 décembre 2012) avec 288 événements et à 0,0173 pour l'analyse finale de la survie globale. Lors de la seconde analyse intermédiaire non prévue au protocole, les résultats de survie globale croisaient la borne préspecifiée ; le DSMB a décidé de publier les résultats de la comparaison du groupe AVASTIN au groupe chimiothérapie seule et a considéré cette analyse comme l'analyse finale.

⁵ La puissance de 90% était obtenue en retenant l'hypothèse de l'absence d'interaction entre la chimiothérapie et le bevacizumab.

⁶ Aucun ordre hiérarchique n'était défini entre les deux hypothèses.

Le rapport d'étude portant sur les résultats obtenus lors de l'analyse intermédiaire prévue initialement au protocole et réalisée par le groupe coopérateur américain GOG (Gynecologic Oncology Group), qui a été demandé au laboratoire, n'est pas disponible. L'analyse non prévue au protocole, à la date du 12 décembre 2012, a été réalisée par le laboratoire ROCHE.

Résultats

Au total, 452 patientes ont été randomisées, constituant la population ITT dont :

- 227 patientes dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie : 115 patientes dans le groupe AVASTIN + cisplatine-paclitaxel et 112 patientes dans le groupe AVASTIN + topotécan-paclitaxel ;
- 225 patientes dans le groupe chimiothérapie seule : 114 patientes dans le groupe cisplatine-paclitaxel et 111 patientes dans le groupe topotécan-paclitaxel.

L'âge médian des patientes était de 48 ans dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie et de 46 ans dans le groupe chimiothérapie seule. Les patientes étaient majoritairement âgées de moins de 65 ans (92,5% des patientes dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie et 90,7% des patientes dans le groupe chimiothérapie seule).

La majorité des patientes était atteinte d'un carcinome épidermoïde du col de l'utérus (respectivement, 69,6% des patientes dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie et 67,1% des patientes dans le groupe chimiothérapie seule).

La proportion de patientes présentant une maladie persistante/en rechute était de 82,8% dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie et 83,6% dans le groupe chimiothérapie seule ; respectivement, 17,2% et 16,4% des patientes présentaient une maladie métastatique (stade IVB). Un envahissement pelvien était présent chez 54% des patientes dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie et 53% des patientes dans le groupe chimiothérapie seule.

Près de trois quarts des patientes avaient reçu un sel de platine lors de la radiochimiothérapie préalable et le délai depuis le recours aux sels de platine a été supérieur à 6 mois pour 64% d'entre elles (cf tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes à l'inclusion (population ITT)

	Chimiothérapie seule N=225	AVASTIN + chimiothérapie N=227
Caractéristiques démographiques		
Age		
Moyenne (ET)	48,2 (12,1)	48,3 (11,7)
Médiane, années	46,0	48,0
Min-max, années	20-83	22-85
< 50 ans, n (%)	131 (58,2)	125 (55,1)
50-65 ans, n (%)	73 (32,4)	85 (37,4)
> 65 ans, n (%)	21 (9,3)	17 (7,5)
Origine ethnique, n (%)		
Caucasienne	180 (80,0)	171 (75,3)
Afro-américain	24 (10,7)	36 (15,9)
Autre	21 (9,3)	20 (7,8)
Statut de performance PS GOG, n (%)		
0	132 (58,7)	131 (57,7)
1	93 (41,3)	96 (42,3)
Caractéristiques de la maladie		
Histologie, n (%)		
Carcinome épidermoïde	151 (67,1)	158 (69,6)

	Chimiothérapie seule N=225	AVASTIN + chimiothérapie N=227
Adénocarcinome	73 (32,3)	69 (30,4)
Carcinome indifférencié	1 (0,4)	0 (0,0)
Stade de la maladie, n (%)		
Persistant/en rechute	188 (83,6)	188 (82,8)
Stade métastatique IVB	37 (16,4)	39 (17,2)
Stade FIGO au diagnostic, n (%)		
1	61 (27,9)	52 (23,4)
2	65 (29,7)	59 (26,6)
3	55 (25,1)	58 (26,1)
4	38 (17,4)	53 (23,9)
Envahissement pelvien, n (%)		
	53%	54%
Présence de récurrence dans la zone précédemment traitée par radiothérapie, n (%)		
	N=181	N=181
Oui	93 (51,4)	82 (45,3)
Nombre de sites métastatiques, n (%)		
1-2	162 (72,0)	173 (76,2)
>2	63 (28,0)	54 (23,8)
Délai entre le diagnostic de la maladie et la première récurrence/progression (mois)		
<6 mois	30 (15,8)	40 (20,6)
6-18 mois	81 (42,6)	82 (42,3)
>18 mois	79 (41,6)	72 (37,1)
Délai depuis le recours aux sels de platine (mois)		
< 6 mois	42 (27,5)	57 (35,6)
≥ 6 mois	111 (72,5)	103 (64,4)
Traitement antérieur pour le carcinome du col de l'utérus		
Antécédent de traitement par chimiothérapie systémique, n (%)	165 (73,3)	169 (74,4)
Antécédent de traitement par sels de platine, n (%)	164 (72,9)	169 (74,4)
Antécédent de traitement par radiothérapie, n (%)	181 (80,4)	181 (79,7)
Antécédent de traitement hormonal, n (%)	1 (0,4)	4 (1,8)

Résultats du critère principal

Les résultats sont issus d'une seconde analyse intermédiaire non prévue au protocole et dont le seuil de significativité unilatéral a été recalculé par le comité de suivi de l'étude à 0,0140 (288 événements). L'analyse en date du 12 décembre 2012 est considérée comme l'analyse finale de l'étude (cf analyse statistique ci-dessus).

1. 1^{ère} hypothèse testée : comparaison d'une chimiothérapie sans sels de platine [± bevacizumab] versus une chimiothérapie avec sels de platine [± bevacizumab].

Il n'a pas été observé de différence en termes de survie globale entre la chimiothérapie sans sels de platine (topotécan-paclitaxel ± bevacizumab) et la chimiothérapie avec sels de platine (cisplatine-paclitaxel ± bevacizumab) (HR stratifié=1,15 IC_{95%} [0,91-1,46], p=0,2326. La médiane de survie globale a été de 13,3 mois pour l'association topotécan-paclitaxel (± bevacizumab) versus 15,5 mois pour l'association cisplatine-paclitaxel (± bevacizumab).

2. 2^{ème} hypothèse testée : comparaison AVASTIN + chimiothérapie versus chimiothérapie seule

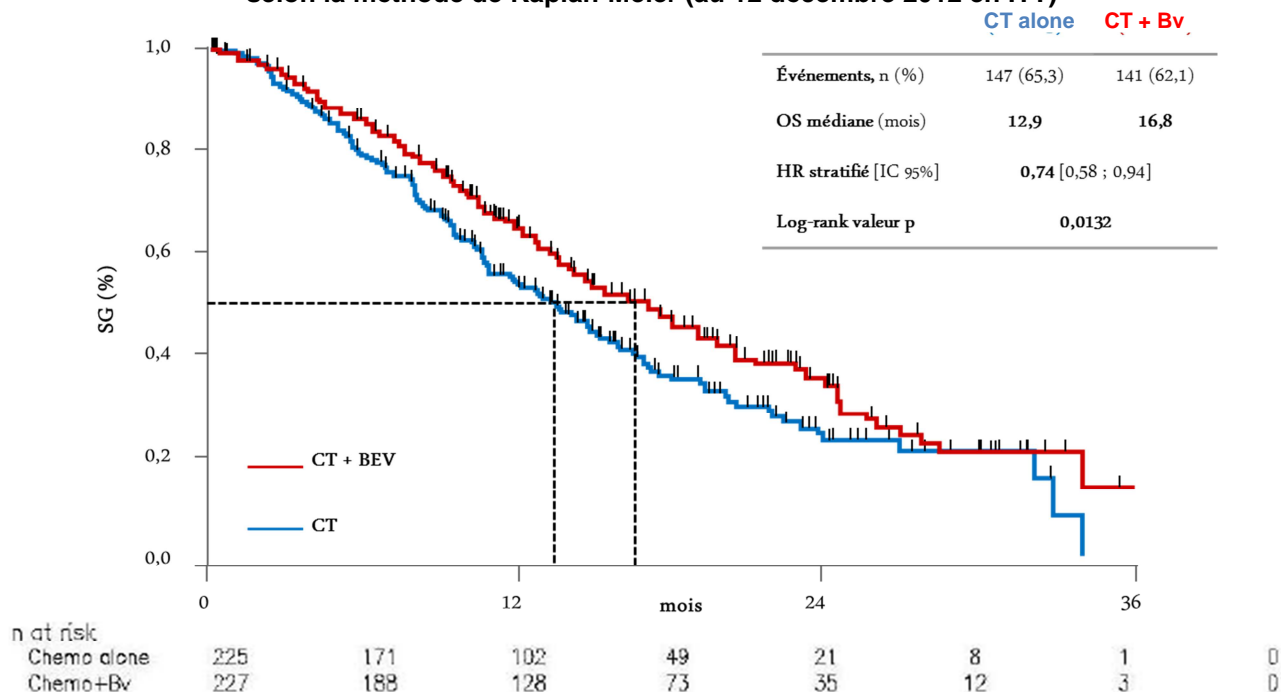
A la date d'analyse du 12 décembre 2012 (analyse finale), la durée médiane de suivi était de 57,1 semaines dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie et de 47,3 semaines au groupe chimiothérapie seule. A cette date, 288 patientes étaient décédées dont :

- 141 patientes (62,1%) dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie,
- 147 patientes (65,3%) dans le groupe chimiothérapie seule.

Lors de cette analyse non prévue au protocole, la médiane de la survie globale a été allongée de 3,9 mois dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie par rapport au groupe chimiothérapie seule : 16,8 mois versus 12,9 mois, HR stratifié=0,74 IC_{95%} [0,58-0,94], p=0,0132 (inférieur au seuil recalculé de 0,0140). Mais cette valeur (3,9 mois) est probablement surestimée du fait d'un arrêt prématuré de l'étude.

Lors de l'analyse réalisée avec un suivi supplémentaire (au 07/03/2014) après la survenue de 346 événements (décès), la médiane de survie sans progression a été de 16,8 mois dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie et de 13,3 mois dans le groupe chimiothérapie seule.

Figure 2 : courbes de survie d'AVASTIN + chimiothérapie versus chimiothérapie seule, mesurée selon la méthode de Kaplan-Meier (au 12 décembre 2012 en ITT)



Analyse selon les 4 groupes de traitement

L'interprétation des résultats du tableau 2 s'effectue en termes d'interaction : les résultats des groupes AVASTIN + chimiothérapie versus chimiothérapie seule sont homogènes. Dans les différents groupes de traitement, à la date d'analyse du 12 décembre 2012, il n'a pas été observé de différence en termes de survie globale entre les sous-groupes de traitement chimiothérapie avec ou sans AVASTIN :

- HR=0,72 IC_{95%} [0,51-1,02], p=0,0609 pour la comparaison AVASTIN + cisplatine-paclitaxel versus cisplatine-paclitaxel ;
- HR=0,76 IC_{95%} [0,55-1,06], p=0,1061 pour la comparaison AVASTIN + topotécan-paclitaxel versus topotécan-paclitaxel.

De même, il n'a pas été observé de différence en termes de survie globale entre les sous-groupes de traitement AVASTIN + topotécan-paclitaxel versus AVASTIN + cisplatine-paclitaxel et entre topotécan-paclitaxel versus cisplatine-paclitaxel (cf tableau 2).

Tableau 2 : résultats de la survie globale en fonction du groupe de traitement

		Deuxième analyse intermédiaire au 12/12/2012	Analyse de suivi au 07/03/2014
Comparaison des traitements	Autres facteurs	Survie globale Risque relatif (IC _{95%}) Médiane	
AVASTIN versus sans AVASTIN	Cisplatine-Paclitaxel	0,72 [0,51 ; 1,02] 17,5 versus 14,3 mois p=0,0609	0,75 [0,55 ; 1,01] 17,5 versus 15,0 mois p = 0,0584
	Topotécan-Paclitaxel	0,76 [0,55 ; 1,06] 14,9 versus 11,9 mois p=0,1061	0,79 [0,59 ; 1,07] 16,2 versus 12,0 mois p = 0,1342
Topotécan-Paclitaxel versus Cisplatine-Paclitaxel	AVASTIN	1,15 [0,82 ; 1,61] 14,9 versus 17,5 mois p=0,4146	1,15 [0,85 ; 1,56] 16,2 versus 17,5 mois p = 0,3769
	sans AVASTIN	1,13 [0,81 ; 1,57] 11,9 versus 14,3 mois p=0,4825	1,08 [0,80 ; 1,45] 12,0 versus 15,0 mois p = 0,6267

(les valeurs du p sont données dans un but descriptif uniquement)

Résultats des critères secondaires

- survie sans progression évaluée par les investigateurs

La médiane de survie sans progression a été de 8,3 mois dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie versus 6,0 mois dans le groupe chimiothérapie seule (HR=0,66 IC_{95%} [0,54-0,81], p<0,0001) soit une différence de 2,3 mois en faveur du groupe AVASTIN + chimiothérapie.

Il convient de noter qu'il n'y avait pas de relecture centralisée par un comité indépendant de ce critère dans cette étude ouverte, ce qui limite la portée de son résultat.

- taux de réponse

Le taux de réponse globale (réponse complète ou partielle) a été de 45,4% (dont 8% de réponse complète) dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie versus 33,8% (dont 4% de réponse complète) dans le groupe chimiothérapie seule (p=0,0117).

Les taux de réponse globale selon les 4 groupes de traitement sont présentés dans le tableau 3. Ces données ont montré un taux de réponse globale similaire entre les groupes AVASTIN + cisplatine-paclitaxel (47%), AVASTIN + topotecan-paclitaxel (43,7%) et cisplatine-paclitaxel seul (43%).

Tableau 3 : taux de réponse globale (ORR) selon les 4 groupes de traitement (au 12 décembre 2012 ; population ITT)

	Cisplatine - Paclitaxel	AVASTIN + Cisplatine - Paclitaxel	Topotécan - Paclitaxel	AVASTIN + Topotécan - Paclitaxel
	(n=114)	(n=115)	(n=111)	(n=112)
n patientes avec ORR (%)	49 (43,0)	54 (47,0)	27 (24,3)	49 (43,8)
Réponse complète	5 (4,4) [1,4 ; 9,9]	10 (8,7) [4,2 ; 15,4]	4 (3,6) [1,0 ; 9,0]	9 (8,0) [3,7 ; 14,7]
Réponse partielle	44 (38,6) [29,6 ; 48,2]	44 (38,3) [29,4 ; 47,8]	23 (20,7) [13,6 ; 29,5]	40 (35,7) [29,6 ; 45,3]
Différence d'ORR	3,97 points		19,43 points	
[IC _{95%}]	[-9,4 ; 17,3]		[6,8 ; 32,1]	
p (test du Chi ²)	0,5456		0,0022	
p (test exact de Fischer)	0,5959		0,0029	

- qualité de vie

Compte tenu du caractère ouvert de l'étude, les données de qualité de vie ne peuvent être retenues.

8.1.2 Autres données

L'évaluation de la faisabilité de comparaisons indirectes en termes d'efficacité versus différents traitements du cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique a été réalisée par la société MAPI pour le laboratoire ROCHE⁷.

Les résultats issus de ces comparaisons indirectes présentent un intérêt modeste dans la mesure où :

- le réseau correspondant à ces comparaisons indirectes est pauvre, prenant en compte au total 11 études de qualité différente (ex : analyses intermédiaires pour les études GOG-0240 et Long 2006, étude GOG-204 arrêtée prématurément) dont 5 pour l'analyse de la survie globale et sans progression ; et avec souvent une seule étude contributive par comparaison ;
- les traitements comparés ne sont pas tous pertinents, par exemple le traitement historique par cisplatine en monothérapie et des polychimiothérapies non recommandées telles que MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatine) ;
- les caractéristiques des patients inclus dans ces études diffèrent, par exemple la proportion de patients ayant bénéficié d'une radiothérapie antérieure selon les études (30% dans l'étude GOG-179 et 75% dans l'étude GOG-0240) et la proportion de patients naïfs de sels de platine (43% dans l'étude GOG-179 à 100% dans l'étude Cadron 2005) ;
- le choix d'utiliser les critères RECIST pour l'évaluation de la réponse partielle a limité le nombre de comparaisons (3 publications et 8 traitements pour ce critère) ;
- la largeur des intervalles de crédibilité obtenus (incluant généralement 1 pour les HR et OR) atténue la validité des résultats (variabilité importante, possible existence de valeurs aberrantes), c'est-à-dire toute comparaison naïve des différents traitements entre eux effectuée à partir des résultats obtenus n'étant pas valide (en particulier vouloir hiérarchiser dans l'absolu les différents traitements pour l'efficacité ou la tolérance) ;
- l'existence d'une disparité entre les études n'a pas fait l'objet d'une analyse formelle, n'explorant nullement en particulier la problématique de l'interaction. On ne peut ainsi garantir que l'hypothèse d'interchangeabilité soit totalement vérifiée dans ce travail (i.e. homogénéité/interchangeabilité des populations des essais par rapport aux variables d'interaction), et ce compte-tenu notamment de la disparité des caractéristiques inter-essais, certaines d'entre-elles pouvant éventuellement interagir avec l'effet des traitements, l'exclusion de certaines études ne résolvant pas cette limite méthodologique ;
- on regrettera qu'une seule approche ait été utilisée, mais ceci n'invalide nullement les conclusions de ce travail. La méthode de Bucher aurait permis de remonter, du résultat des comparaisons indirectes jusqu'aux études qui y contribuent directement, alors qu'avec la méthode Bayésienne, il est impossible de retrouver a priori l'origine exacte des résultats obtenus pour une comparaison donnée. Comme la méthode statistique mise en œuvre est une « Mixed Treatment Comparison (MTC)⁸ » bayésienne, on aurait souhaité voir tester/discuter de façon détaillée l'incohérence (le résultat d'une comparaison indirecte n'ayant de sens que s'il est retrouvé à l'identique quel que soit l'enchaînement des comparaisons utilisé pour l'obtenir), la sensibilité aux a priori, la convergence des techniques numériques (on sait seulement que l'utilisation d'un modèle à effets aléatoires n'a pas permis d'obtenir la convergence des algorithmes).

Aucune mise en perspective par rapport aux effets indésirables observés pour les associations comportant de l'AVASTIN n'a été proposée.

⁷ Meta-analysis of treatments for advanced, recurrent or persistent carcinoma of the uterine cervix, study report, april 2015

⁸ résultats de comparaisons directes combinés avec ceux de comparaisons indirectes

Au total, les résultats sont peu informatifs et plutôt de nature exploratoire, et n'apportent que peu d'informations supplémentaires par rapport à l'étude pivot GOG-0240 décrite dans le présent avis.

08.2 Données de tolérance

La fréquence des arrêts de traitement liés à des événements indésirables (EI) a été de 26,1% dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie versus 18% dans le groupe chimiothérapie seule.

A noter que cette fréquence s'est élevée à 33% dans le sous-groupe AVASTIN + cisplatine-paclitaxel, et a été de 18,3% dans le sous-groupe AVASTIN + topotécan-paclitaxel.

Les événements indésirables les plus fréquents conduisant à un arrêt du traitement étaient :

- neuropathie périphérique : 6 (3%) patientes dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie et 9 (4%) dans le groupe chimiothérapie seule ;
- événement non évaluable : 9 (4%) patientes dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie et 4 (2%) patientes dans le groupe chimiothérapie seule.
- affections gastro-intestinales : 8 (4%) patientes dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie et 1 (<1%) patientes dans le groupe chimiothérapie seule.

L'incidence des événements indésirables de grade ≥ 3 a été de 75,7% dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie et de 58,1% dans le groupe chimiothérapie seule.

Les événements indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (incidence $\geq 10\%$) ont été :

- fatigue : 14% (31/222) dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie et 10% (22/222) dans le groupe chimiothérapie seule,
- douleur abdominale : respectivement, 12% (26/218) et 10% (22/222).

La fréquence des événements indésirables d'intérêt particulier (grades ≥ 3) étaient de 38,1% dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie et 18,0% dans le groupe chimiothérapie seule. La différence d'incidence entre les EI d'intérêt particulier (tous grades) était expliquée par une fréquence supérieure des EI suivants dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie par rapport au groupe chimiothérapie seule :

- hypertension artérielle de grade ≥ 3 (respectivement, 11,5% et 0,5%),
- perforation gastro-intestinale de tous grades (respectivement, 3,2% et 0%), dans environ un tiers des cas de perforations gastro-intestinales graves, l'évolution a été fatale, ce qui représente entre 0,2 et 1 % de l'ensemble des patients traités par AVASTIN.
- fistules gastro-intestinales/vaginales de tous grades, respectivement 8,3% (18/218) et 0,9% (2/222), majoritairement des fistules recto-vaginales (12/18 versus 1/2). Les patientes ayant développé des fistules GI-vaginales présentaient également des occlusions intestinales qui nécessitaient une intervention chirurgicale (telle que des stomies de dérivation).
- saignements de grade ≥ 3 (respectivement 7,3% et 4,5%) et jusqu'à 8,3% dans le groupe AVASTIN + paclitaxel-topotécan en comparaison à 4,6% dans le groupe paclitaxel-topotécan.
- événement thromboembolique veineux de grade ≥ 3 (respectivement, 10,6% et 6,3%) et jusqu'à 15,6% dans le groupe AVASTIN + paclitaxel-cisplatine en comparaison à 7% dans le groupe paclitaxel-cisplatine.

08.3 Résumé & discussion

Une étude pivot (GOG-0240) de phase III ouverte randomisée à 4 bras, en groupes parallèles, a évalué l'efficacité et la tolérance d'AVASTIN en association à une chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule, chez 452 patientes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus, persistant, en rechute ou métastatique.

Deux hypothèses selon un schéma factoriel 2x2 étaient testées de façon indépendante et ne relevant d'aucun ordre hiérarchique :

1. déterminer si une chimiothérapie sans sels de platine (topotécan-paclitaxel \pm bevacizumab) permet d'améliorer la survie globale par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine-paclitaxel \pm bevacizumab) ;

2. déterminer si l'ajout d'AVASTIN à une chimiothérapie (associations cisplatine-paclitaxel et topotécan-paclitaxel) permet d'améliorer la survie globale par rapport à une chimiothérapie seule.

L'âge médian des patientes était de 48 ans dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie et de 46 ans dans le groupe chimiothérapie seule.

La majorité des patientes était atteinte d'un carcinome épidermoïde du col de l'utérus (respectivement, 69,6% des patientes dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie et 67,1% des patientes dans le groupe chimiothérapie seule).

La proportion de patientes présentant une maladie persistante/en rechute était de 82,8% dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie et 83,6% dans le groupe chimiothérapie seule ; respectivement, 17,2% et 16,4% des patientes présentaient une maladie métastatique (stade IVB). Environ trois quarts des patientes avaient reçu un sel de platine lors de la radiochimiothérapie préalable.

Les résultats sont issus d'une seconde analyse intermédiaire non prévue au protocole et dont le seuil de significativité unilatéral a été recalculé par le comité de suivi de l'étude à 0,0140 (288 événements). Cette analyse a été considérée ensuite comme l'analyse finale de l'étude.

La médiane de survie globale n'a pas différencié entre la chimiothérapie sans sels de platine (topotécan-paclitaxel ± bevacizumab) et la chimiothérapie avec sels de platine (cisplatine-paclitaxel ± bevacizumab) : 13,3 mois pour l'association topotécan-paclitaxel (± bevacizumab) versus 15,5 mois pour l'association cisplatine-paclitaxel (± bevacizumab) ; HR stratifié=1,15, IC95% [0,91 ; 1,46], p=0,2326 (1^{ère} analyse principale).

La médiane de survie globale a été améliorée de 3,9 mois entre le groupe AVASTIN + chimiothérapie et le groupe chimiothérapie seule : 16,8 mois versus 12,9 mois (HR stratifié=0,74, IC95% [0,58 ; 0,94], p=0,0132). Mais cette valeur (3,9 mois) est probablement surestimée du fait d'un arrêt prématuré de l'étude (2^{ème} analyse principale).

La médiane de survie sans progression (critère secondaire) a été de 8,3 mois dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie versus 6,0 mois dans le groupe chimiothérapie seule (HR=0,66, IC95% [0,54 ; 0,81], p<0,0001) soit une différence de 2,3 mois en faveur du groupe AVASTIN + chimiothérapie. On notera qu'il n'y avait pas de relecture centralisée par un comité indépendant de ce critère, ce qui limite la portée de son résultat.

Compte tenu du caractère ouvert de l'étude, les données de qualité de vie ne peuvent être retenues.

La fréquence des arrêts de traitement liés à des événements indésirables a été de 26,1% dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie (allant jusqu'à 33% dans le sous-groupe AVASTIN + cisplatine-paclitaxel) versus 18% dans le groupe chimiothérapie seule.

La fréquence des événements indésirables d'intérêt particulier (tous grades) a été plus élevée dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie par rapport au groupe chimiothérapie seule avec notamment une hypertension artérielle de grade ≥ 3 (respectivement, 11,5% et 0,5%), des perforations gastro-intestinales de tous grades (respectivement, 3,2% et 0%), des fistules gastro-intestinales/vaginales de tous grades (respectivement 8,3% et 0,9%) avec majoritairement des fistules recto-vaginales, des saignements de grade ≥ 3 (respectivement 7,3% et 4,5%), des événements thromboemboliques veineux de grade ≥ 3 (respectivement, 10,6% et 6,3%).

Cette étude n'a pas inclus spécifiquement des patientes correspondant à l'indication de l'AMM pour l'association de l'AVASTIN au topotecan/paclitaxel dans la mesure où le libellé de l'indication restreint cette association aux patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine (ce qui n'est pas superposable aux critères d'inclusion de cette étude).

La Commission constate que les résultats ne peuvent être considérés comme robustes du fait :

- de la valeur du p (0,0132) est très proche de la limite de significativité recalculée (0,0140) pour la deuxième analyse intermédiaire. Le résultat de l'étude pourrait être sensible à une variation de la durée du suivi et au nombre de perdus de vue ;

- d'une surestimation probable de la valeur de 3,9 mois en raison d'un arrêt prématuré de l'étude par ailleurs réalisée en ouvert.

D'autre part, cette quantité d'effet est à mettre en perspective au surcroît d'événements indésirables, en particulier la fréquence majorée de survenue de fistules gastro-intestinales/vaginales (8,3% avec AVASTIN versus 0,9% sans AVASTIN), majoritairement recto-vaginales.

08.4 Programme d'études

Dans son dossier, le laboratoire ne mentionne aucune nouvelle étude en cours ou à venir dans cette indication.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{9,10,11}

Le traitement du stade avancé du cancer du col utérin (stade II à IV) est fondé sur la radiothérapie et la radio-chimiothérapie par sensibilisation au cisplatine⁹. Plus de la moitié des patientes au stade avancé développent une ou plusieurs récurrences qui sont généralement considérées comme incurables et particulièrement si elles sont développées à distance (stade IVB). La combinaison optimale de chimiothérapie n'est pas définie, néanmoins l'association à base de cisplatine est considérée comme un traitement standard en Europe. Le traitement à base de carboplatine ou de médicaments autres qu'un sel de platine notamment par paclitaxel ou par topotecan, sont considérés comme des options thérapeutiques chez les patientes ne pouvant pas tolérer le cisplatine.

Les recommandations NCCN 2016¹⁰ citent les associations suivantes en catégorie 1 :

- cisplatine/paclitaxel
- carboplatine/paclitaxel pour les patientes qui ont reçu précédemment du cisplatine
- AVASTIN + cisplatine/paclitaxel et AVASTIN + topotécan/paclitaxel

D'autres associations sont citées sans catégorie dont AVASTIN + carboplatine/paclitaxel et topotecan/paclitaxel.

Les recommandations de l'ESMO datant de 2012⁹ n'ayant pas été actualisées, la place d'AVASTIN dans le traitement du cancer de l'utérus n'est pas décrite (extension d'AMM validée en 2015).

Place d'AVASTIN (bevacizumab) dans la stratégie thérapeutique :

AVASTIN (bevacizumab), en association au paclitaxel et au cisplatine, ou en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, est un traitement du carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique. Le choix de prescrire AVASTIN nécessite de prendre en considération la fréquence élevée d'événements indésirables, notamment de grades ≥ 3 (76% avec l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie par rapport à 58% avec la chimiothérapie seule) et d'événements indésirables d'intérêt particulier tels que fistules gastro-intestinales/vaginales (8,3% avec AVASTIN versus 0,9% sans AVASTIN), majoritairement recto-vaginales. Cette information devrait être connue par la patiente avant l'instauration du traitement.

⁹ Colombo N, Carinelli S, Colombo A et al. Cervical cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012, 23 : 27-32

¹⁰ Cervical Cancer NCCN 2016, version 1

¹¹ Prise en charge du cancer du col de l'utérus métastatique et/ou en rechute, Saint Paul de Vence 2016

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer du col de l'utérus à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen en raison du profil de tolérance, notamment les fistules gastro-intestinales/vaginales (majoritairement recto-vaginales).
- ▶ Il existe une alternative thérapeutique représentée par l'utilisation de la chimiothérapie seule.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention du carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique.

- ▶ Intérêt de santé publique attendu :

Le cancer du col de l'utérus est une situation clinique grave mais relativement peu fréquente qui a donc un poids sur la santé publique modéré. Le poids sur la santé publique de la sous population des patientes ayant un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique est faible, du fait d'un nombre restreint de patientes concernées.

L'amélioration de la prise en charge du cancer du col de l'utérus est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan Cancer 2014-2019).

Au vu des résultats d'efficacité de l'étude GOG-0240 mais considérant la toxicité accrue, avec notamment une fréquence d'événements d'intérêt particulier de grades ≥ 3 supérieure à 38% (hypertension artérielle, des perforations gastro-intestinales, fistules gastro-intestinales/vaginales, saignements, événements thromboemboliques veineux) et de la taille restreinte de la population cible, l'impact de l'ajout d'AVASTIN sur la morbi-mortalité par rapport à chimiothérapie seule n'est pas assuré en pratique courante. Les données disponibles ne permettent pas de quantifier l'impact sur la qualité de vie des patientes traitées (étude ouverte). L'impact sur l'organisation du système de soins est difficilement évaluable dans la mesure où la survenue d'effets indésirables est susceptible d'augmenter la morbidité et le recours aux soins. La transposabilité des résultats à la pratique courante n'est pas garantie du fait notamment des posologies de paclitaxel (135 ou 175 mg/m²) laissées au choix de l'investigateur, de l'absence d'inclusion dans l'étude de patientes ne pouvant recevoir une chimiothérapie à base de sels de platine (conformément au libellé d'indication AMM), de l'évaluation non centralisée de la survie sans progression et des réserves méthodologiques (cf paragraphe 8.3 Résumé et discussion).

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour AVASTIN dans cette extension d'indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par AVASTIN est important dans cette extension d'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'un gain modéré en survie globale lié à l'adjonction d'AVASTIN (bevacizumab) à la chimiothérapie chez des patientes ayant majoritairement un carcinome du col de l'utérus persistant ou en rechute,
- avec cependant des réserves sur la robustesse de ces résultats (cf paragraphe 8.3 Résumé et discussion),
- de la toxicité accrue, en particulier les fistules recto-vaginales, liée à l'adjonction d'AVASTIN,

la Commission considère que l'ajout d'AVASTIN (bevacizumab) à la chimiothérapie par paclitaxel et cisplatine (ou topotécan en cas d'inéligibilité aux sels de platine) apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) par rapport à cette chimiothérapie.

010.3 Population cible

La population cible d'AVASTIN dans cette extension d'indication est représentée par les patientes ayant un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute (que le diagnostic ait été fait au stade I, II, III ou IVA) ou métastatique d'emblée (IVB de novo), relevant d'un traitement par chimiothérapies et ne pouvant plus bénéficier d'un traitement curatif par chirurgie et/ou radiothérapie.

L'incidence du cancer du col de l'utérus en France est estimée 2 797 cas en 2015¹². Environ la moitié (52,3%) des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus est diagnostiquée à un stade précoce de la maladie (stade I) ; les tumeurs du col de l'utérus aux stades II et III représentent respectivement 28,2% et 12,1% des cas, et celles au stade IV (IVA et IVB) comptent pour 7,4% des cas¹³.

► Patientes avec une maladie persistante/en rechute

Le taux de récurrence est de l'ordre de 10 à 15% pour le stade I, environ 25% pour le stade II, environ 2/3 pour le stade III et la totalité du stade IVA¹⁴. Ainsi, la sous-population de patientes avec une maladie persistante/en rechute peut être estimée entre 677 et 750 par an. Environ 53% de ces patientes relèveraient d'un traitement par chimiothérapies¹⁵. Par conséquent, la sous-population de patientes avec une maladie persistante/en rechute éligible à un traitement par AVASTIN est estimée entre **359 et 397 patientes par an**.

► Patientes avec une maladie métastatique (stade IVB)

La sous-population de patientes diagnostiquées d'emblée avec un cancer du col de l'utérus métastatique (IVB) est estimée à 3,5%¹³ (98 patientes). Environ 47% des patientes avec un cancer de stade IVB de novo seraient traitées par chimiothérapies. Ainsi, la sous-population de patientes avec cancer du col de l'utérus métastatique éligible à un traitement par AVASTIN est estimée à **46 patientes par an**.

Conclusion

Au total, la population cible d'AVASTIN dans le cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique, est de l'ordre de 400 à 450 patientes par an.

¹² InVS. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Col de l'utérus

¹³ HAS. Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Argumentaire. Juillet 2010

¹⁴ HAS. Avis de la commission de la transparence HYCAMTIN du 9 mai 2007

¹⁵ Etude de marché ROCHE, janvier 2014

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « AVASTIN en association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique » et à la posologie de l'AMM.