

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 avril 2016***Examen par la Commission le 3 février 2016**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 17 février 2016
a fait l'objet d'une audition le 13 avril 2016 dont l'avis définitif a été adopté le 20 avril 2016.***bevacizumab****AVASTIN 25 mg, solution à diluer pour perfusion**

Bte de 1 flacon de 4 ml (CIP 3400956620074)

AVASTIN 25 mg, solution à diluer pour perfusion

Bte de 1 flacon de 16 ml (CIP 3400956620135)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	L01XC07 (Anticorps monoclonal)
Motifs de l'examen	Réévaluation du SMR et de l'ASMR suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale Résultats d'une étude post-inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Bevacizumab en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique en première ligne de traitement.

SMR	Important dans le traitement de 1^{ère} ligne du cancer colorectal métastatique.
ASMR	<p>Au vu des résultats des nouvelles études cliniques disponibles, la Commission considère qu'un traitement par AVASTIN, associé à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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). - 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).
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En 1^{ère} ligne, selon les recommandations actuelles¹, 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, qui sera :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
Recommandation de la Commission	<p>La Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient atteint d'un cancer colorectal métastatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Cet avis tient compte des alternatives restreintes dans la prise en charge de cette maladie et de l'apport d'AVASTIN dans la stratégie thérapeutique.</p>

¹ Thésaurus de cancérologie digestive SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie), cancer du côlon métastatique. Mis à jour le 18/02/2014

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	12/01/2005 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie.
Classification ATC	2015 L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 : Agents antinéoplasiques L01X : Autres antinéoplasiques L01XC : Anticorps monoclonal L01XC07 : bevacizumab

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 cancer colorectal en première ligne, objet du présent avis.

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 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 chimiothérapies et 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 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. »

04 POSOLOGIE

« - *Cancer colorectal métastatique (CCRm)*

Avastin est recommandé soit à la posologie de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines, soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

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

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Avec 42 152 nouveaux cas estimés en 2012 dont 55% survenant chez l'homme, le cancer colorectal se situe au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France². Le stade de la maladie au moment du diagnostic représente le facteur pronostique le plus pertinent. Les taux de survie à cinq ans varient de 93% au stade I, à moins de 10% au stade IV (métastatique). Entre 20 et 25% des patients ont une maladie au stade IV d'emblée et jusqu'à 50 % évolueront vers ce stade au cours de la maladie³. Le taux de survie à 5 ans varie de 5 à 15 % chez les malades ayant une maladie métastatique généralisée⁴.

Le traitement du cancer colorectal métastatique a évolué de façon importante ces dernières années. La survie globale a été tout d'abord significativement augmentée grâce à l'utilisation en pratique courante de l'irinotecan et de l'oxaliplatine, en association avec le 5-fluorouracile (5FU) et

² Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013.

³ Schmoll HJ, Van CE, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 2012;23: 2479–516

⁴ Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EURO CARE study. Int J Cancer 2012;131: 1649–58

l'acide folinique (AF), associations dénommées respectivement FOLFIRI et FOLFOX. Une étude a montré en première et deuxième ligne que les séquences FOLFIRI-FOLFOX et FOLFOX-FOLFIRI avaient une efficacité équivalente⁵.

Depuis l'apparition des thérapies ciblées, l'intérêt de l'association d'une thérapie ciblée à une chimiothérapie a été démontré en première et deuxième lignes⁶.

Dans le cancer colorectal métastatique, l'anticorps anti-VEGF, bevacizumab (AVASTIN), et les anticorps anti-EGFR, panitumumab (VECTIBIX) et cetuximab (ERBITUX), peuvent être utilisés en première ligne de traitement en association à une chimiothérapie. La détermination du statut des gènes RAS (K-RAS et N-RAS exons 2, 3 et 4) tumoraux (tumeur primitive ou métastases) est utile dans le choix de la stratégie thérapeutique⁶. Il n'est plus recommandé de tester le statut d'EGFR par immuno-histochimie car la méthode n'est pas fiable et n'est pas prédictive de réponse. La recherche d'une mutation BRAF, facteur de mauvais pronostic, est optionnelle car non prédictive de réponse au traitement par anti-EGFR. L'indication du panitumumab et du cetuximab est désormais limitée aux patients présentant un statut RAS non muté, contrairement au bevacizumab qui peut être utilisé, quel que soit le statut RAS.

⁵ Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. *J Clin Oncol*. 2004 ;22:229-37

⁶ Thésaurus de cancérologie digestive SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie), cancer du colon métastatique. Mis à jour le 18/02/2014

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

DCI (spécialité) Laboratoire	CPT* identi que	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
Panitumumab (VECTIBIX) Amgen	Oui	VECTIBIX est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) : - en première ligne en association avec un protocole FOLFOX ; - en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotecan) ; - en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotecan	03/09/2014	Important	La modification de l'indication de VECTIBIX restreignant son utilisation aux patients atteints de cancer colorectal métastatique avec un statut RAS (K-RAS et N-RAS) non muté dans le cadre d'une stratégie stratifiée, n'est pas de nature à modifier les appréciations précédentes de la Commission de la transparence en l'absence de données comparatives versus les autres biothérapies indiquées chez ces patients dans les différentes lignes de traitement. En conséquence et en l'état actuel des données, VECTIBIX n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage).
Cetuximab (ERBITUX) Merck Serono	Oui	Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) - en association à une chimiothérapie à base d'irinotecan, - en association au FOLFOX, en 1 ^{ère} ligne,	25/11/2015	Important	La modification de l'indication de ERBITUX restreignant son utilisation aux patients atteints de cancer colorectal métastatique avec un statut RAS (K-RAS et N-RAS) non muté dans le cadre d'une stratégie stratifiée, n'est pas de nature à modifier les appréciations précédentes de la commission de la Transparence compte tenu des données non concluantes versus panitumumab et l'absence de données comparatives versus panitumumab. En conséquence et en l'état actuel des données, ERBITUX n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) en première ligne de traitement.
		- [ou] en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan	13/05/2009	Important	En monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan, ERBITUX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport au traitement symptomatique seul.

CPT : classe pharmacothérapeutique, CCRm : cancer colorectal métastatique

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont le cetuximab et le panitumumab en cas de statut RAS non muté de la tumeur. En cas de mutation des gènes RAS, la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine utilisée seule est le comparateur pertinent à l'association de cette chimiothérapie au bevacizumab.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Union Européenne :

Prise en charge d'AVASTIN dans le cancer colorectal métastatique (CCRm) en 1^{ère} ligne dans tous les états membres de l'UE exceptés en Lettonie, Pologne et Royaume-Uni.

Autres pays :

Prise en charge d'AVASTIN dans le CCRm 1^{ère} ligne aux Etats-Unis, au Canada, en Australie et au Japon. AVASTIN n'est pas pris en charge en Chine.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	Avis de la CT du 08 juin 2005 concernant la demande d'inscription sur la liste collectivités
Indication	« AVASTIN 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.. »
SMR	Important
ASMR	AVASTIN associé à une chimiothérapie intraveineuse 5-fluorouracile en bolus/acide folinique avec ou sans irinotécan, apporte une ASMR importante (de niveau II) dans la stratégie thérapeutique en termes d'efficacité.
Etudes demandées	La Commission de la Transparence souhaite disposer des résultats d'une étude de suivi dont l'objectif est de décrire les modalités d'utilisation du produit et son impact sur la morbi-mortalité en pratique réelle. Devront en particulier être décrits : <ul style="list-style-type: none">- les caractéristiques des patients traités (âge, stade de la maladie, traitements antérieurs...)- les protocoles utilisés- le temps jusqu'à progression- la qualité de vie- les effets indésirables

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte :

- une étude BICC-C⁷ dont l'objectif principal était la comparaison entre trois modes d'administration des fluoropyrimidines en perfusion, en bolus ou bien par voie orale, chacune de ces chimiothérapies était associée à l'irinotécan.
- une étude TRIBE⁸ dont l'objectif principal était l'évaluation de l'ajout de l'oxaliplatine à un protocole FOLFIRI (protocole FOLFOXIRI) versus FOLFIRI, tous deux associés au bevacizumab.
- une étude du Hellenic Cooperative Oncology Group⁹ dont l'objectif principal était la comparaison entre une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines orale (capécitabine) et perfusion (5 FU) toutes deux associées à l'irinotécan et au bevacizumab.

Du fait de leur objectif différent de l'évaluation de l'apport d'AVASTIN à la chimiothérapie, ces études ne sont pas retenues.

- Etude CAIRO 3¹⁰ dont l'objectif était l'évaluation d'un traitement d'entretien par AVASTIN plus capécitabine. Le traitement d'entretien étant hors du champ de l'indication actuelle d'AVASTIN, cette étude ne sera pas retenue.
- Etude MAX¹¹ dont l'objectif principal était l'évaluation d'une chimiothérapie par bevacizumab + capecitabine ± mitomycine C par rapport à la capecitabine seule, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique en 1ère ligne de traitement. Compte tenu du comparateur choisi¹² qui n'est pas un traitement de référence en première ligne de traitement dans cette pathologie, cette étude ne sera pas retenue.
- une étude observationnelle BRiTE dont objectif principal était la comparaison de 3 options thérapeutiques suite à une progression sous bevacizumab administré en association à la chimiothérapie en première ligne (absence de traitement cytotoxique en seconde ligne ou traitement de seconde ligne sans bevacizumab ou bien traitement de seconde ligne avec bevacizumab). Compte tenu de son objectif qui ne concerne pas l'indication à évaluer, cette étude ne sera pas retenue.
- Les études comparatives ITACA, AVEX et FIRE-3 ainsi que les données d'études observationnelles (CONCERT, ETNA, BEAT, cohorte allemande, AVIRI, ARIES) sont présentées ci-après.

⁷ Fuchs C, Marshall J, Mitchell E et al. Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bolus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results From the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4779-86

⁸ Loupakis F, Cremolini C, Masi G et al. Initial Therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* ; 2014 ; 371:1609-1.

⁹ Pectasides D, Papaxoinis G, Kalogeras K et al. XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis. *BMC Cancer*; 2012, 12:271.

¹⁰ Simkens LH, van Tinteren H, May A et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015; 385: 1843–52.

¹¹ Tebutt N, Wilson K, J. GebSKI V et al. Capecitabine, Bevacizumab, and Mitomycin in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol*; 2010; 28(19): 3191-8

¹² Les contre-indications à l'oxaliplatine ou à l'irinotécan ne figuraient pas dans les critères de sélection de l'étude pour justifier une monothérapie par capécitabine

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des principales données déjà évaluées par la CT

➤ Avis de la CT du 08 juin 2005

L'étude AVF2107g (Hurwitz) est l'étude pivot, de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo, déposée lors de la primo-inscription du bevacizumab dans le cancer colorectal métastatique. Cette étude a inclus 813 patients.

L'objectif principal était de comparer l'efficacité de l'association bevacizumab + chimiothérapie par IFL Saltz (Irinotécan + 5FU administré en bolus + acide folinique) par rapport à IFL + placebo, en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique.

La médiane de survie globale (critère principal) a été prolongée de près de 5 mois dans le groupe AVASTIN en association à une chimiothérapie par IFL par rapport au groupe chimiothérapie seule : 20,3 mois et 15,6 mois, $p < 0,0001$.

Les taux de réponse objective ont été plus importants sous IFL + AVASTIN (44,8%) que sous IFL seul (34,8% ; $p = 0,0036$). La survie sans progression a été améliorée de 4,4 mois (10,6 mois versus 6,2 mois ; $p < 0,0001$).

Les temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie ont été comparables dans les deux groupes (2,9 mois contre 2,7 mois ; $p = 0,58$).

Le mode d'administration du 5-FU en bolus dans le schéma IFL de l'étude n'est pas de pratique courante en Europe où on préfère l'administration du 5-FU en perfusion continue (type FOLFIRI).

Les principaux effets indésirables observés sous AVASTIN associé à de l'irinotécan et à la combinaison 5FU/acide folinique ont été : hypertension artérielle, hémorragies, protéinurie, thromboembolies artérielles, perforations gastro-intestinales, retard à la cicatrisation des plaies.

➤ Avis de la CT du 4 mars 2009

Les données versées au dossier pour l'actualisation en première ligne de traitement du cancer colorectal avaient fait état d'une étude de phase III randomisée (NO16966¹³) réalisée chez 1 401 patients en première ligne du cancer colorectal et ayant un double objectif :

- démontrer que l'association XELOX ± AVASTIN était non inférieure à l'association FOLFOX-4 ± AVASTIN en termes de survie sans progression (cet objectif ne concerne pas le médicament à évaluer)
- démontrer qu'AVASTIN en association à la chimiothérapie (protocole XELOX ou protocole FOLFOX-4) était supérieur à la chimiothérapie seule en termes de survie sans progression.

La survie sans progression (critère principal) a été améliorée de 1,4 mois lorsqu'AVASTIN était associé à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule (9,4 mois versus 8 mois, $p = 0,0023$).

La médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux traitements (21,3 versus 19,9 mois, $p = 0,0769$).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 30% dans le groupe AVASTIN plus chimiothérapie versus 20% dans le groupe chimiothérapie seule.

L'incidence des événements indésirables de grade 3 à 4 était plus élevée d'environ 5% dans le groupe AVASTIN par rapport au groupe comparateur. Les principaux effets indésirables observés sous AVASTIN associé à la chimiothérapie ont été : hypertension artérielle, hémorragies, protéinurie, thromboembolies artérielles, perforations gastro-intestinales, retard à la cicatrisation des plaies.

¹³ Saltz LB et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. J Clin Oncol 2008; 26:2013-19

9.1.2 Nouvelles données disponibles

9.1.2.1 Données issues d'études comparatives

Etude ITACA¹⁴

Etude de phase III, randomisée, ouverte, académique, ayant évalué l'efficacité du bevacizumab associé à une chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule, chez des patients traités en 1^{ère} ligne d'un cancer colorectal métastatique.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (PFS), définie comme la première progression de la maladie documentée (évaluation par l'investigateur), ou le décès toute cause, selon les critères RECIST. Les patients subissant une résection des métastases étaient censurés au moment de la chirurgie.

Les critères secondaires étaient la survie globale, le taux de réponse objective et la tolérance.

➤ Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion des patients

Critères d'inclusion	Critères de non inclusion
Âge \geq 18 ans, cancer colorectal métastatique confirmé histologiquement, une ou plusieurs lésions mesurables de manière unidimensionnelle défavorables à une résection curative, un indice de performance ECOG \leq 2 (\leq 1 si patient \geq 70 ans), et espérance de vie d'au moins 12 semaines ; chimiothérapie adjuvante antérieure pour un cancer colorectal ou chimio-radiothérapie néo-adjuvante/adjuvante pour un cancer rectal si administrée au moins 6 mois avant la récurrence. Fonctions hématologique, hépatique et rénale adéquates, taux de D-dimères dans la normale	Femme enceinte ou allaitante, maladie cardiovasculaire cliniquement significative, hypertension non contrôlée, diathèse hémorragique ou coagulopathie, embolie pulmonaire ou thromboembolie artérielle, thrombose veineuse profonde (TVP) ou autre ETE significatif, maladie vasculaire périphérique cliniquement significative, utilisation chronique d'aspirine ($>$ 325 mg/jour), d'agents antiplaquettaire ou d'anticoagulants, protéinurie, métastases connues du SNC, traitement précédent par un anti-EGFR ou anti-angiogénique, précédente chimiothérapie ou immunothérapie pour une maladie métastatique ou avancée

Modalités de traitement et suivi des patients

Tous les patients éligibles étaient randomisés soit dans le bras bevacizumab (5 mg/kg à J1, toutes les deux semaines) + chimiothérapie, soit dans le bras chimiothérapie seule. La chimiothérapie était soit un protocole FOLFIRI, soit un protocole FOLFOX (au choix de l'investigateur).

Les critères de stratification étaient : le centre géographique, le protocole de chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) et le statut K-RAS (non muté/inconnu versus muté, conformément à l'amendement du protocole n°1 du 3 mai 2009).

Plan statistique

Initialement, le critère principal était la survie globale avec un plan de recrutement de 1 000 patients sur 3 ans. Cependant, après 2 ans de recrutement, seuls 17 centres sur 30 avaient commencé les inclusions. Ainsi, en accord avec les recommandations de l'AIFA (agence italienne du médicament), les investigateurs ont décidé d'étendre la période de recrutement à un maximum d'un an et de modifier le critère de jugement principal de la survie globale à la survie sans progression, la puissance de l'étude n'étant plus suffisante pour tester l'hypothèse initiale. Le protocole a donc été amendé en février 2011, alors que 211 patients avaient été recrutés, et la taille de l'échantillon a été recalculée pour garantir une puissance suffisante pour identifier une différence absolue de la survie sans progression médiane de 3 mois entre les deux groupes de traitement.

L'étude a été planifiée afin d'avoir une puissance de 80%, à un risque alpha de 5% (bilatéral) en vue de détecter une réduction relative de 27% du taux de progression (amélioration absolue de 3

¹⁴ Passardi A, Nanni O, Tassirani D et al. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. Ann Oncol ; 2015; 26(6):1201-7

mois en termes de PFS) en faveur du groupe associant bevacizumab à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule. La période d'inclusion estimée à 48 mois et celle de suivi à 12 mois, 350 patients et 310 événements (progression ou décès) étaient attendus.

Résultats :

Entre 2007 et 2012, dans 17 centres italiens, 376 patients ont été randomisés. Trois patients dans chaque groupe n'ont pas reçu de traitement ; ainsi dans l'analyse en ITT, la répartition des patients était la suivante :

- 176 patients dans le groupe bevacizumab + chimiothérapie,
- 194 patients dans le groupe chimiothérapie seule.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les deux groupes de traitement.

Un protocole FOLFOX a été administré chez 58,5% des patients du groupe bevacizumab + chimiothérapie et 60,8% des patients du groupe chimiothérapie seule et un protocole FOLFIRI pour 41,5% et 39,2%, respectivement. Le statut K-RAS était de type non muté pour respectivement 58,7% et 58,0% des patients des deux groupes (et muté pour 41,3% et 42,0%, respectivement). Des comorbidités étaient présentes chez environ 60% des patients dans les deux groupes et incluaient des maladies cardiovasculaires, gastro-intestinales et endocriniennes.

La durée médiane de suivi a été de 36 mois. Le nombre médian de cycle de traitement reçu a été de 12 cycles dans le groupe bevacizumab + chimiothérapie et de 11,5 cycles dans le groupe chimiothérapie seule.

Dans l'analyse en ITT, la médiane de survie sans progression (critère principal) n'a pas différé entre le groupe bevacizumab + chimiothérapie et le groupe chimiothérapie seule : 9,6 mois *versus* 8,4 mois (HR ajusté=0,86, IC_{95%} [0,70 ; 1,07], p=0,182).

Aucune différence n'a été observée sur les critères :

- survie globale : médiane de survie globale de 20,8 mois dans le groupe bevacizumab + chimiothérapie *versus* 21,3 mois dans le groupe chimiothérapie seule (HR ajusté=1,13, IC_{95%} [0,89 ; 1,43], p=0,317).
- taux de réponse objective (ORR) : 50,6% dans le groupe bevacizumab + chimiothérapie *versus* 50,0% dans le groupe chimiothérapie seule (p=0,865).

Etude AVEX¹⁵

Etude de phase III, randomisée, en ouvert dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bevacizumab associé à la capecitabine (fluoropyrimidine orale) par rapport à la capecitabine seule chez des patients âgés (≥70 ans) atteints d'un cancer colorectal métastatique.

Principaux critères d'inclusion :

- âge ≥ 70 ans ou plus,
- adénocarcinome du côlon, du rectum, ou du colorectum histologiquement confirmé, métastatique,
- diagnostic de cancer colorectal d'au plus 6 mois avant le début du traitement à l'étude,
- au moins une lésion mesurable, maladie évaluable selon les critères RECIST,
- ECOG entre 0 et 2, clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min,
- espérance de vie ≥ 3 mois.
- chimiothérapie adjuvante (ou néo-adjuvante pour les patients atteints de cancer du rectum) si traitement effectué plus de six mois avant le début de l'étude.
- non éligibilité à une chimiothérapie à base d'irinotecan ou d'oxaliplatine et à une résection curative des lésions métastatiques.

Les patients étaient randomisés selon un ratio de randomisation 1 : 1 dans l'un des deux bras suivants :

¹⁵ Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX) : an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1077–85

- groupe bevacizumab 7,5 mg/kg à J1 tous les 21 jours + capecitabine 1000 mg/m², 2 fois par jour de J1 à J14, tous les 21 jours
- groupe capecitabine seule (1000 mg/m², 2 fois par jour de J1 à J14, tous les 21 jours)

Les critères de stratification étaient : le statut de performance ECOG (0-1 *versus* 2) et la zone géographique.

Critères d'évaluation

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (PFS).

Les critères secondaires étaient : la survie globale, le taux de réponse objective (ORR), la durée de la réponse, le taux de patients présentant une maladie contrôlée et la tolérance.

Plan statistique

L'objectif était de démontrer une réduction de 31% du risque de progression ou de décès (HR=0,69) dans le bras bevacizumab + capecitabine, correspondant à une médiane de PFS de 4,5 mois à 6,5 mois, avec une puissance de 80% et un risque alpha à 5%.

L'étude avait pour objectif de recruter 430 patients afin d'atteindre une puissance de 96% mais du fait d'un recrutement plus faible que prévu, le protocole a été amendé et la puissance a été réduite à 80%.

Ainsi, sur la base d'une période de recrutement de 36 mois et un suivi de 12 mois au minimum, 244 patients et 232 événements de progression de la maladie étaient nécessaires pour démontrer une différence statistiquement significative en faveur du bras bevacizumab + capecitabine. En faisant l'hypothèse d'une proportion de retrait d'étude de 15%, une taille de 280 patients a été retenue.

Résultats :

Entre 2007 et 2010, 280 patients ont été inclus dans l'étude, et randomisés dans l'un des deux groupes suivants :

- 140 patients dans le groupe bevacizumab + capecitabine,
- 140 patients dans le groupe capecitabine seule.

A la date de l'analyse du critère principal (*cut-off* du 19 janvier 2012), le suivi médian était de 24,8 mois pour le groupe bevacizumab + capecitabine et de 21,6 mois pour le groupe capecitabine.

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques des patients et de la maladie étaient équilibrées entre les deux groupes. L'âge médian des patients était de 76 ans. La majorité (91%) des patients avait un bon état général ou un état général conservé.

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 9,1 mois dans le groupe bevacizumab + capecitabine versus 5,1 mois dans le groupe capecitabine (HR=0,53, IC_{95%} [0,41 ; 0,69], p<0,0001).

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la médiane de survie globale : 20,7 mois dans le groupe bevacizumab + capecitabine versus 16,8 mois dans le groupe capecitabine (HR=0,79, IC_{95%} [0,57 ; 1,09], p=0,18).

Le taux de réponse globale a été de 19% dans le groupe bevacizumab + capecitabine versus 10% dans le groupe capecitabine (p=0,04). La durée médiane de réponse a été similaire dans les deux groupes : 9-mois dans le groupe bevacizumab plus capecitabine versus 9,4 mois dans le groupe capecitabine seule.

Etude FIRE-3¹⁶

Etude comparative dont l'objectif principal était d'établir la supériorité en termes de taux de réponse globale évalué par les investigateurs entre cetuximab et bevacizumab administrés chacun en association au protocole FOLFIRI en 1^{ère} ligne de traitement, chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec gène K-RAS non muté (exon 2).

¹⁶ Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 15:1065-75

Cette étude n'a pas atteint son objectif principal puisque le taux de réponse globale évalué par les investigateurs n'a pas différencié entre les deux groupes de traitement : 62,0% (IC 95% [56,2 ; 67,5]) dans le groupe cetuximab + FOLFIRI et de 58,0% (IC 95% [52,1 ; 63,7]) dans le groupe bevacizumab + FOLFIRI (OR=1,18, IC95% : [0,85 ; 1,64], p=0,183).

En raison d'un résultat non significatif pour cette étude, les données sur les autres critères n'ont pas valeur de démonstration et ne seront donc pas détaillés.

On notera également que la sélection des patients relevant d'un traitement par cetuximab dans cette étude a été fondée uniquement sur le gène K-RAS non muté, ce qui ne correspond pas à l'AMM actuelle du cetuximab qui exige une absence de mutation à la fois sur le gène K-RAS et le gène N-RAS.

Autre donnée

Le rapport de l'EPAR d'ERBITUX daté de 2015 fait état d'une publication à l'ASCO en 2014 concernant les résultats d'une large étude CALGB / SWOG 80405 (n = 1137) qui a comparé bevacizumab versus cetuximab associé chacun à un des protocoles de chimiothérapie FOLFIRI (25%) ou FOLFOX (75%) (laissé au choix de l'investigateur) chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique en première ligne de traitement et dont le statut de la tumeur était K-RAS non muté.

Aucune différence n'a été observée entre les deux traitements sur la médiane de survie globale qui était le critère principal de l'étude : 29,04 mois dans le groupe bevacizumab + chimiothérapie versus 29,93 mois dans le groupe cetuximab + chimiothérapie (HR = 0,92, IC_{95%} [0,78, 1,09], p= 0,34).

Il n'a pas été observé également de différence entre les deux traitements sur la survie sans progression (HR = 1,04 ; 88% d'événements ont été recensés lors de l'analyse). Les données concernant le statut RAS non muté ne sont pas disponibles.

9.1.2.2 Données issues d'études observationnelles

Etude post-inscription CONCERT

Dans son avis du 8 juin 2005, pour le traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, la commission de la Transparence a demandé de disposer des résultats d'une étude de suivi dont l'objectif était de décrire les modalités d'utilisation d'AVASTIN et son impact sur la morbi-mortalité en pratique réelle.

Les éléments suivants devaient être en particulier décrits : caractéristiques des patients traités, protocoles utilisés, temps jusqu'à progression, qualité de vie et effets indésirables.

En réponse à cette demande, le laboratoire a mis en place une étude observationnelle prospective multicentrique (étude CONCERT) chez des patients français atteints de CCRm et débutant un traitement par AVASTIN en association avec une chimiothérapie standard, quelle que soit la ligne de traitement, étude dont le protocole a été validé en 2008.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la survie sans progression de ces patients et les objectifs secondaires étaient de décrire les caractéristiques des patients inclus, leur qualité de vie, leur survie globale, ainsi que les modalités d'utilisation et le profil de tolérance d'AVASTIN.

Principaux résultats

Sur 322 médecins sélectionnés par tirage au sort, avec stratification par type d'établissement, à partir d'une base de 1 232 spécialistes de la prise en charge du cancer colorectal métastatique, 185 investigateurs ont confirmé leur participation à l'étude et 145 médecins ont été actifs en incluant, de mai 2008 à septembre 2009, de façon consécutive, 765 patients. Parmi ces 765 patients, 5 ont été exclus car n'ayant pas reçu d'AVASTIN. Par ailleurs, 23 autres patients ont été exclus pour les raisons suivantes : 22 patients ont reçu un traitement par AVASTIN avant l'inclusion dans l'étude et 1 patient ne présentait pas de cancer colorectal.

Parmi les 737 patients restant, 521 (71%) ont été traités en première ligne de chimiothérapie, 154 (21%) en seconde ligne et 62 (8%) en troisième ligne ou plus. L'effectif attendu de patients a été atteint pour ceux traités en première ligne de chimiothérapie seulement (378 patients étaient attendus). Aussi, l'interprétation des résultats pour les autres lignes de traitement doit être faite avec précaution.

L'âge moyen à l'inclusion était de 64,5 ans (près de la moitié des patients étaient âgés de moins de 65 ans) ; 60,1% des patients étaient des hommes. L'IMC moyen était de 24,7.

La majorité (90%) des patients avaient un bon état général ou un état général conservé (indice ECOG de 0 à 1). La pression artérielle des patients était supérieure ou égale à 140 mmHg (pour la systolique) et/ou supérieure ou égale à 90 mmHg (pour la diastolique) dans 37,8% des cas.

Au cours du suivi, une première progression de la maladie a été observée chez 563 patients (80%), évaluée par radiologie dans la majorité des cas (88%).

Selon la méthode de Kaplan-Meier, la médiane de survie sans progression a été de :

- 10,4 mois (IC_{95%} = 9,6 ; 11,3) pour une médiane de suivi de 18 mois chez les patients traités en première ligne de traitement
- 8,5 mois (IC_{95%} = 7,0 ; 9,2) pour une médiane de suivi de 15 mois chez les patients traités en seconde ligne de traitement
- 6,3 mois (IC_{95%} = 4,5 ; 8,9) pour une médiane de suivi de 13 mois chez les patients traités en troisième ligne de traitement ou plus.

La médiane de survie globale a été de :

- 25,3 (IC_{95%} = 21,5 ; 28,6) pour une médiane de suivi de 18 mois chez les patients traités en première ligne
- 19,1 mois (IC_{95%} = 15,7 ; 22,6) pour une médiane de suivi de 15 mois chez les patients traités en seconde ligne
- 14,9 mois (IC_{95%} = 11,6 ; 20,4) pour une médiane de suivi de 13 mois chez les patients traités en troisième ligne ou plus.

Les taux de survie globale à environ 6, 12 et 24 mois après le début de traitement par AVASTIN a été de :

- 89,7% (IC_{95%} = 86,6 ; 92,1), 76,9% (IC_{95%} = 72,8 ; 80,5) et 51,6% (IC_{95%} = 46,6 ; 56,3) pour les patients traités en première ligne
- 86,6% (IC_{95%} = 79,8 ; 91,2), 69,1% (IC_{95%} = 60,5 ; 76,1) et 39,7% (IC_{95%} = 30,9 ; 48,3) pour les patients traités en seconde ligne
- 80,0% (IC_{95%} = 67,5 ; 88,1), 61,6% (IC_{95%} = 47,6 ; 72,9) et 36,3% (IC_{95%} = 23,6 ; 49,0) pour les patients traités en troisième ligne ou plus.

La qualité de vie des patients a été mesurée à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30, à l'inclusion et à environ 6, 12 et 18 mois. Cependant, sur 521 questionnaires disponibles à l'inclusion (alors que 737 patients ont été inclus dans l'étude), seuls 279 (53,5%) étaient disponibles à 6 mois, 173 (33,2%) à 12 mois et 134 (25,7%) à 18 mois. Les résultats sur la qualité de vie ne sont donc pas interprétables du fait du nombre trop important de questionnaires complets manquants, à l'inclusion et tout au long du suivi.

Concernant les modalités d'utilisation d'AVASTIN, dans la quasi-totalité des cas, les posologies utilisées ont respecté celles recommandées dans le RCP (5 mg/kg/2 semaines ou 7,5 mg/kg/3 semaines dans 99,2% des cas). Seulement 6 patients n'ont pas été traités avec les posologies recommandées : 2 patients avec 5 mg/kg/3 semaines, 2 patients avec 10 mg/kg/3 semaines et 1 patient avec 10 mg/kg/2 semaines.

Pour 68% des patients, AVASTIN était prescrit en association au FOLFIRI, le plus souvent en première ligne de traitement qu'avec les autres lignes (respectivement 71%, 63% et 58%). Les autres chimiothérapies prescrites en association avec AVASTIN étaient : FOLFOX (22% des cas), 5FU LV/IV (4,1% des cas), XELOX (1,6%), la capécitabine seule (1,5%), XELIRI (1,4%), IRINOTECAN (0,5%) et autre (0,8%).

Pendant la durée de suivi de l'étude, 75% des patients ont arrêté définitivement leur traitement par AVASTIN (la durée médiane de traitement a été de 8,5 mois, toutes lignes de traitement confondues). Les raisons principales ont été :

- la progression de la maladie (45%, 55% et 58% respectivement en première ligne, seconde ligne et troisième ligne ou plus),
- sur décision médicale (29,4%, 16,7% et 10,4%, incluant pause thérapeutique, réponse optimale et date planifiée d'arrêt),
- par décès du patient (8,2%, 12,7% et 14,6%), du fait d'un événement indésirable relié à AVASTIN (6,5%, 8,8% et 2,1%) ou à la chimiothérapie (4,9%, 7,8% et 4,2%).

Par ailleurs, 367 patients (52%) ont arrêté temporairement leur traitement par AVASTIN au cours du suivi : le plus souvent par décision médicale (38,7% des cas), du fait d'un acte chirurgical (23,4%), d'un événement indésirable lié à la chimiothérapie (15,6%) ou à AVASTIN (9,6%), d'une maladie intercurrente (8,6%) ou d'une progression de la maladie (6,5%).

Concernant les effets indésirables rapportés, les plus fréquents ont été des épisodes d'épistaxis (23%), de protéinuries (17%), d'hypertension artérielle (16%), de neutropénie (13%) et des thromboses veineuses (7%).

Au cours de l'étude, 12% des patients (N=83) ont présenté au moins un EI de grade ≥ 3 , principalement liés à des observations de neutropénie (4%), de thromboses veineuses (2%) et des épisodes d'hypertension artérielle (1%). Par ailleurs, 74 patients (10%) ont rapporté au moins un EI grave parmi lesquels les affections vasculaires (dont les thromboses veineuses) étaient les plus fréquentes.

Des modifications de doses et des arrêts de traitement reliés à des événements indésirables ont été rapportés chez 18% des patients.

Au cours de l'étude, 384 patients (53% de la population incluse) sont décédés. La progression de la maladie est la cause la plus souvent rapportée (92,2% des cas, 353 patients). Par ailleurs, 11 décès (2,9%) ont été reliés au traitement du cancer colorectal, 14 (3,7%) n'ont pas été imputés au traitement du cancer ou de la maladie et 5 (1,3%) étaient de cause inconnue. Six décès ont été attribués plus particulièrement à AVASTIN, dont les causes suivantes ont été rapportées : arrêt cardiaque (1 cas), cachexie, malnutrition associées à une neutropénie, une fibrillation auriculaire, une hémorragie digestive et un sepsis (1 cas), gangrène périnéale sur fistule de l'anastomose colorectale inférieure (1 cas), événement thromboembolique veineux et embolie pulmonaire (1 cas), embolie pulmonaire massive (1 cas) et perforation du colon (1 cas).

Conclusion :

Dans cette étude, la représentativité des médecins ayant accepté de participer et ayant été actifs n'a pas été étayée. Les effectifs de patients par ligne de traitement ont été atteints pour seulement la première ligne. Aussi, les résultats portant sur les autres lignes de traitement doivent être interprétés avec prudence.

Cette étude a permis de répondre aux questions de la Commission portant sur les modalités d'utilisation d'AVASTIN, sa tolérance, les protocoles utilisés, les caractéristiques des patients traités et l'impact du traitement sur la morbi-mortalité des patients traités. Cependant, du fait d'un nombre trop important de questionnaires manquants, en particulier au cours du suivi, les données de qualité de vie ne peuvent être exploitées.

Les résultats de cette étude suggèrent un niveau d'impact sur la morbi-mortalité assez comparable (en termes de survie sans progression et de survie globale) à celui évalué dans les essais cliniques ayant été réalisés dans cette indication (essai AVF2017g en première ligne de traitement, essai E3200 en seconde ligne). Les populations incluses sont assez proches.

On notera cependant que dans cette étude AVASTIN a été associé en première ligne à une chimiothérapie à base d'irinotécan (protocole FOLFIRI) dans plus de deux tiers des cas probablement lié aux recommandations en vigueur à la date de réalisation de l'étude. Depuis 2009 le RCP d'AVASTIN a élargi son utilisation à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (protocole FOLFOX) qui partage la même place dans la stratégie thérapeutique que le FOLFIRI et par conséquent ces données d'utilisation ne reflètent pas complètement l'état de la pratique actuelle.

En termes de toxicité, le profil de tolérance auparavant connu a été retrouvé dans cette étude.

Etude observationnelle ETNA

L'étude ETNA est une étude de cohorte observationnelle française réalisée chez des patients traités par AVASTIN associé à une chimiothérapie standard en 1ère ligne d'un cancer colorectal métastatique.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer en pratique réelle la médiane de survie globale à 36 mois, chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique et traités par AVASTIN.

Les objectifs secondaires étaient la description :

- des caractéristiques des patients atteints d'un cancer colorectal et traités par AVASTIN en 1ère ligne métastatique,
- des conditions d'utilisation AVASTIN chez des patients traités en 1ère ligne métastatique,
- de la survie sans progression (PFS) à 24 mois,
- de la tolérance des traitements selon les critères NCI-CTCAE v 3.0,
- des taux de réponse tumorale au traitement selon le médecin prescripteur sur la base des critères RECIST.

Méthode :

Les patients ayant débuté un traitement par AVASTIN entre janvier 2006 et décembre 2007 étaient identifiés à partir des ordonnances nominatives de la pharmacie de l'hôpital. Les patients ayant reçu un traitement antérieur par AVASTIN étaient exclus.

Les critères d'éligibilité pour le suivi étaient :

- traitement par AVASTIN pour un cancer colorectal métastatique en première ligne,
- présence de métastases non opérables
- dans le cas d'un traitement précédent d'un cancer primaire, un délai minimum de 6 mois entre la fin de la chimiothérapie adjuvante et le début AVASTIN.

Les patients étaient suivis 24 mois après la date d'initiation de la première ligne de traitement.

Ils étaient censurés lors de leur décès, lorsqu'ils étaient perdus de vue, ou à la fin de la période de l'étude de 24 mois, excepté pour la survie globale qui était évaluée jusqu'à 36 mois.

Résultats :

La médiane de survie globale a été de 25,3 mois (IC_{95%} [23,3 ; 27,0]) après 36 mois de suivi.

Le taux de survie globale depuis l'initiation de la 1ère ligne de traitement était de :

- 79,9% à 12 mois (IC_{95%} [75,7 ; 83,5]),
- 54,5% à 24 mois (IC_{95%} [49,4 ; 59,1]),
- 29,2% à 36 mois (IC_{95%} [24,7 ; 33,7]).

A 24 mois, la médiane de survie sans progression a été de 10,1 mois (IC_{95%} [9,5 ; 11,0]). Le taux de survie sans progression à 12 mois a été de 37,1% (IC_{95%} [32,4 ; 41,7]) et de 10,5% (IC_{95%} [7,7 ; 13,7]).

Au cours des 24 mois de suivi, le taux de meilleure réponse objective a été de 59% (13% de réponse complète, 45% de réponse partielle, 25% une maladie stable et 13% une progression d'emblée de leur maladie). Le temps médian d'obtention de la meilleure réponse depuis l'initiation de la première ligne de traitement était de 3,1 mois (IC_{95%} [1,2 ; 21,4]).

On notera cependant que :

- les médecins sélectionnés ne l'ont pas été par tirage au sort, notamment à partir d'une base de spécialistes de la prise en charge du cancer colorectal métastatique.
- la sélection des centres issus principalement d'une seule région de la France n'est pas justifiée.
- dans cette étude, AVASTIN a été associé en première ligne à une chimiothérapie à base d'irinotécan (protocole FOLFIRI) dans plus de trois quarts des cas probablement lié aux recommandations en vigueur à la date de réalisation de l'étude. Depuis 2009 le RCP d'AVASTIN a élargi son utilisation à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (protocole FOLFOX) qui partage la même place dans la stratégie thérapeutique que le FOLFIRI et par conséquent ces données d'utilisation ne reflètent pas complètement l'état de la pratique actuelle.

Etude BEAT

L'étude observationnelle BEAT a été réalisée dans 41 pays, entre juin 2004 et février 2006, et ayant inclus 1 965 patients traités en 1^{ère} ligne d'un cancer colorectal métastatique par AVASTIN associé à une chimiothérapie standard. La France n'a pas participé à cette étude. Les données disponibles ont concerné 1 914 patients.

Résultats d'efficacité

La médiane de survie sans progression a été 10,8 mois (IC95% [10,8 ; 11,7]). En fonction de la chimiothérapie associée, la médiane de survie sans progression a été de :

- AVASTIN + FOLFOX (n=552) 11,3 mois (IC95% [10,3 ; 12,4])
- AVASTIN + FOLFIRI (n=503) 11,6 mois (IC95% [10,8 ; 12,5])
- AVASTIN + XELOX (n=346) 10,8 mois (IC95% [10,3 ; 12,0])
- AVASTIN +5-FU ou capecitabine (n=300) 8,6 mois (IC95% [8,0 ; 9,8])

La médiane de survie globale a été de 22,7 mois (IC95% [21,7 ; 23,8]).

- AVASTIN + FOLFOX (n=552) OS = 25,9 mois (IC_{95%} [22,4 ; 28,1])
- AVASTIN + FOLFIRI (n=503) OS = 23,7 mois (IC_{95%} [21,7 ; 25,9])
- AVASTIN + XELOX (n=346) OS = 23,0 mois (IC_{95%} [20,6 ; 26,1])
- AVASTIN + 5-FU ou capecitabine (n=300) OS = 18,0 mois (IC_{95%} [15,8 ; 20,6])

Une résection des métastases hépatiques a été effectuée chez 145 patients (7,6% de la population totale) dont 114 patients (6%) ont eu une résection complète (R0).

Chez les patients avec métastases hépatiques seules à l'inclusion (704 patients), le taux de résection a été de 15,2% (107 patients) dont 12,1% de résection R0 (N=85)

On notera les points suivants :

- aucune donnée sur la méthodologie de sélection des médecins et des patients dans l'étude n'est disponible ; un biais de sélection ne peut donc être écarté.
- dans cette étude, AVASTIN a été associé en première ligne à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (protocole FOLFOX ou XELOX) dans près de la moitié des cas alors que son association à la chimiothérapie à base d'irinotécan (protocole FOLFIRI) a été seulement dans un quart des cas et par conséquent ces données d'utilisation ne reflètent pas l'état de la pratique actuelle où ces deux protocoles partagent la même place dans la stratégie thérapeutique.

Etude AVIRI

Il s'agit d'une étude de phase IV, ouverte, réalisée chez 209 patients dans 5 pays (Australie, Canada, Italie, Espagne et la Chine), entre avril et novembre 2005, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'AVASTIN + FOLFIRI, chez des patients traités en 1^{ère} ligne pour un cancer colorectal métastatique.

Le schéma d'administration d'AVASTIN a été de 5 mg/kg à J1 toutes les 2 semaines) associé à un protocole FOLFIRI, pour un minimum de 6 cycles de traitement.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression. Les critères secondaires étaient : la survie globale, le taux de réponse, la durée de la réponse et la tolérance.

Résultats d'efficacité

Un total de 209 patients a été inclus et l'âge médian des patients était de 62 ans.

La médiane de survie sans progression a été de 11,1 mois (IC95% [10,3 ; 12]) et la médiane de survie globale de 22,2 mois (IC95% [20,5 ; 25,9]).

Le taux de réponse globale a été de 53,1% dont 3,8% de réponse complète. Le temps médian jusqu'à la réponse a été de 4,5 mois et la durée médiane de réponse a été de 9 mois.

Etude ARIES

L'étude ARIES (AVASTIN Registry – Investigation of Effectiveness and Safety) est une étude de phase IV, américaine, prospective, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité

d'AVASTIN associé à une chimiothérapie standard, chez les patients traités en 1^{ère} ou 2^{nde} ligne d'un cancer colorectal métastatique. Seuls les résultats de première ligne seront présentés.

Schéma d'administration : il n'y avait pas de modalité de traitement spécifiée au protocole : la dose et la fréquence d'administration d'AVASTIN et de la chimiothérapie étaient laissées au choix du médecin.

Les critères de jugement étaient : la survie sans progression (PFS), la survie globale (OS), les modalités de traitement et la tolérance.

Résultats d'efficacité

La médiane de survie sans progression a été de 10,2 mois et la médiane de survie globale de 23,2 mois. On notera cependant que :

- l'étude a inclus des patients dont le traitement par AVASTIN a été débuté durant les 4 mois précédents la date d'entrée dans l'étude, l'effectif concerné n'est pas précisé. Par conséquent, un biais de sélection ne peut être écarté.
- le calendrier des consultations de suivi pour l'évaluation de la survie sans progression n'était pas précisé et les critères définissant une progression de la maladie ne sont pas connus. De ce fait, un biais de mesure ne peut être éliminé.

Cohorte allemande

Cette étude observationnelle allemande a été mise en place sur la base d'un registre. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'AVASTIN associé à une chimiothérapie standard, chez des patients traités en 1^{ère} ligne d'un cancer colorectal métastatique. Une analyse en sous-groupe a été menée chez les patients âgés de 75 ans et plus.

L'efficacité des traitements a été appréciée sur la base des critères de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale.

Résultats :

Un total de 1 777 patients a été inclus avec un âge médian de 64 ans.

La médiane de survie sans progression a été de 10,2 mois et la médiane de survie globale de 24,8 mois. Le meilleur taux de réponse a été évalué à 60% (10% de réponse complète et 51% de réponse partielle).

A noter qu'un traitement de maintenance par AVASTIN associé au 5-FU ou par AVASTIN seul a été administré à une partie de la population de l'étude (n=274) alors que l'AVASTIN ne dispose pas d'AMM dans le traitement d'entretien du cancer colorectal.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des nouvelles études comparatives

Etude ITACA

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 17% des patients du groupe bevacizumab + chimiothérapie et 12,9% des patients du groupe chimiothérapie seule.

Les EI liés au bevacizumab ont été observés avec une incidence plus élevée dans le groupe chimiothérapie + bevacizumab, en particulier : les hémorragies (17% versus 4,6%, p=0,0001), l'hypertension (27,8% versus 10,8%, p<0,0001), la protéinurie (22,2% versus 13,4%, p=0,027) et la thrombose (21% versus 12,9%, p=0,037).

La toxicité hématologique de grades ≥ 3 a été similaire dans les 2 groupes (anémie, neutropénie, thrombopénie, neutropénie fébrile). Il a été observé une incidence plus élevée de fatigue de grades ≥ 3 (10,3% versus 3,1%, p=0,031) dans le groupe chimiothérapie + bevacizumab.

Les événements indésirables (EI) ayant conduit au décès chez 4 patients (2,3%) dans le groupe bevacizumab + chimiothérapie étaient : sepsis associé à une neutropénie de grade 4 (n=1), colite neutropénique (n=1), anémie sévère et anasarque (n=1) et embolie pulmonaire (n=1). Aucun décès relatif à un EI n'est survenu dans le groupe chimiothérapie.

Etude AVEX

L'incidence des EI et des EI liés au traitement étaient similaires entre les deux groupes. Une proportion plus élevée de patients du groupe bevacizumab + capecitabine ont présenté des EI de grades ≥ 3 et des EI de grades ≥ 3 liés au traitement.

L'incidence des EI graves a été de 30% (40/134) chez les patients du groupe bevacizumab + capecitabine et de 31% (42/136) chez les patients du groupe capecitabine. L'incidence des EI graves liés au traitement a été respectivement de 14% et 8% des patients.

Etude FIRE-3

L'incidence des effets indésirables de grades ≥ 3 a été similaire entre les deux groupes : 71% dans le groupe cetuximab versus 64% dans le groupe bevacizumab.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 15% des patients du groupe cetuximab et 11% des patients du groupe bevacizumab.

Cinq décès ont été rapportés durant le traitement dans le groupe bevacizumab + FOLFIRI, dont les causes ont été les suivantes : arythmie, sepsis, événement thromboembolique, infection avec neutropénie. Deux de ces décès ont été jugés imputables au traitement (arythmie et infection avec neutropénie).

9.2.2 Données issues des rapports périodiques de pharmacovigilance

Les données disponibles de pharmacovigilance à l'international ont porté sur la période allant du 26 février 2009 au 25 février 2014. Les trois classes de systèmes d'organes ayant le plus d'événements indésirables graves ont été les « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (25%), « Affections gastro-intestinales » (15%) et « Affections vasculaires et affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » (8%).

9.2.3 Données issues du plan de gestion des risques

La dernière version (version 21) a été actualisée le 12 février 2015 et inclut dans le profil de sécurité l'identification d'un nouveau risque important par rapport à la version antérieure du PGR : trouble du développement embryofœtal.

09.3 Résumé & discussion

Dans le cadre de la réévaluation du SMR et l'ASMR d'AVASTIN en association à la chimiothérapie dans le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique, quatre nouvelles études comparatives réalisées après l'étude pivot sont disponibles dont une comparative versus un anti-EGFR (étude FIRE-3).

Dans l'étude pivot AVF2107g (avis de la CT du 8 juin 2005) qui a évalué l'intérêt du rajout de l'AVASTIN à la chimiothérapie (Irinotécan + 5FU administré en bolus + acide folinique) versus cette même chimiothérapie administrée seule, la médiane de survie globale (critère 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 ; $p < 0,0001$).

Le gain en survie globale observé dans l'étude pivot concernant l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie versus la chimiothérapie seule, n'a été confirmé dans aucune des nouvelles études comparatives retenues [NO16966, ITACA, AVEX] ainsi qu'une absence de supériorité versus un antiEGFR tous deux associés à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine [FIRE-3 et CALGB/SWOG 80405]. La survie sans progression a été améliorée dans deux études sur trois (gain de 1,4 mois dans l'étude NO16966, pas de gain dans l'étude ITACA et gain de 4 mois dans l'étude AVEX).

Les résultats issus d'études observationnelles ou de registre disponibles n'ont pas valeur de démonstration et ne permettent pas de quantifier l'apport thérapeutique d'AVASTIN dans cette indication. L'étude observationnelle CONCERT a permis de répondre aux questions de la

Commission portant sur notamment les modalités d'utilisation d'AVASTIN, sa tolérance, les protocoles utilisés, les caractéristiques des patients traités. Cependant, du fait d'un nombre trop important de questionnaires manquants, en particulier au cours du suivi, les données de qualité de vie ne peuvent être exploitées.

Les principales toxicités observées sous AVASTIN dans les études ont été : une hypertension artérielle, des hémorragies, une protéinurie, des thromboembolies artérielles et des perforations gastro-intestinales.

09.4 Programme d'études

Etude de phase II, multicentrique, randomisée et contrôlée, en ouvert, évaluant en groupes parallèles un traitement d'entretien par AVASTIN guidé par biomarqueurs en première ligne du cancer colorectal métastatique.

AVASTIN possède un plan de gestion des risques qui est commun à l'ensemble des indications du produit. La dernière version approuvée par les Autorités de Santé (CHMP) est la version 17 datée de juin 2014.

Depuis juin 2014, d'autres versions ont été soumises, incluant les résultats d'études portant sur des nouvelles indications, qui sont en cours d'évaluation.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE¹⁷

Trois anticorps monoclonaux sont actuellement indiqués dans le traitement de première 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, selon les recommandations actuelles¹⁸, 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, qui sera :

- 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.

¹⁷ Moreau P, San Miguel J, Ludwig H et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24 (Suppl 6):vi133-7.

¹⁸ Thésaurus de cancérologie digestive SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie), cancer du côlon métastatique. Mis à jour le 18/02/2014

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer colorectal métastatique est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer colorectal métastatique à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Le cancer colorectal est une situation clinique grave et fréquente qui constitue un poids de santé publique majeur. Le poids représenté par le cancer colorectal métastatique est important. Celui représenté par la population de patients susceptibles de bénéficier de cette spécialité peut aussi être considéré comme important.

L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan Cancer 2014-2019).

Au vu des données disponibles (un gain en survie globale observé dans l'étude pivot concernant l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie versus la chimiothérapie seule, non confirmé dans aucune des nouvelles études comparatives retenues [NO16966, ITACA, AVEX] ainsi qu'une absence de supériorité versus un antiEGFR [FIRE-3 et CALGB/SWOG 80405]), il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie pour cette spécialité dans cette population. La spécialité AVASTIN ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'impact d'AVASTIN dans cette indication sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AVASTIN reste important dans l'indication traitement de 1^{ère} ligne du cancer colorectal.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des résultats des nouvelles études cliniques disponibles, la Commission considère qu'un traitement par AVASTIN, associé à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine :

- n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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).
- 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).

011.3 Population cible

La population cible d'AVASTIN est constituée des patients atteints de cancer colorectal métastatique en première ligne de traitement.

En 2012, l'incidence du cancer colorectal a été de 42 152 nouveaux cas de cancers par an en France¹⁹. Les stades métastatiques sont observés dans approximativement 20 à 25% des cas soit 8 400 à 10 500 patients. De plus en cas de diagnostic à un stade précoce, l'évolution vers un stade métastatique survient dans près de la moitié des cas^{20, 21} (soit 24 200 à 27 300 patients).

Parmi les patients ayant un cancer colorectal métastatique, on estime que 64,5 % des patients auront une chimiothérapie, d'après une étude de l'assurance maladie²² réalisée à partir des données de 4 273 cas incidents de cancer colorectal métastatique diagnostiqués entre avril et septembre 2009 en France, ce qui aboutit à une estimation de 16 500 patients par an.

La population cible d'AVASTIN dans cette indication peut être estimée à 16 500 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication.

La Commission précise qu'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.

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

¹⁹ Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Juillet 2013- Institut de veille sanitaire

²⁰ Schmoll HJ, Van CE, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 2012;23: 2479–516

²¹ INCa. Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux. Avril 2010

²² Etude dirigée par le Pr Guillemot et le Pr Mitry réalisée à partir des données de la CNAMTS avec son soutien dans le cadre de la fédération de recherche RISE (Recherche Innovation Santé Environnement), unité INSERM U657, au sein de l'université de Versailles-St-Quentin