



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 MARS 2020

bévacizumab

MVASI 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Mise à disposition d'un biosimilaire

► L'essentiel

Avis **favorable** au remboursement dans les indications de l'AMM à l'exception :

- de l'association au carboplatine et au paclitaxel, 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 bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (bévacizumab).

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité MVASI 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (bévacizumab).

Cette spécialité est un biosimilaire de la spécialité de référence AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (bévacizumab).

A noter que les indications de MVASI (bévacizumab) sont restreintes par rapport à celles d'AVASTIN (bévacizumab). Un comparatif des indications entre les deux spécialités ainsi qu'un rappel des évaluations antérieures d'AVASTIN (bévacizumab) est présenté en annexe.

Le laboratoire sollicite le remboursement de la spécialité MVASI (bévacizumab) uniquement dans les indications communes à AVASTIN (bévacizumab) pour lesquelles la Commission a rendu un avis favorable, à savoir (cf. annexe) :

- en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique ;
- en association au paclitaxel, en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique ;
- en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, 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 ;
- en association à l'interféron alfa-2a, en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique ;
- en association au carboplatine et au paclitaxel, en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) III B, III C et IV) de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif chez des patientes adultes ;
- en association au carboplatine et à la gemcitabine, en première récurrence, chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF ;
- en association au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, en rechute, chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux lignes antérieures de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF ;
- 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, adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES¹

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

MVASI en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique. Pour une information complémentaire concernant le statut du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), référez-vous à la rubrique 5.1 du RCP.

¹ Les indications figurant en gras sont les indications pour lesquelles le laboratoire sollicite le remboursement.

MVASI, 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.

MVASI, 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.

MVASI, 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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

MVASI, en association au carboplatine et à la gemcitabine ou en association au carboplatine et au paclitaxel, 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 bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

MVASI, en association 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 bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF (voir rubrique 5.1 du RCP).

MVASI, 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 (voir rubrique 5.1 du RCP). »

03 POSOLOGIE

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire de bévacizumab (MVASI) par rapport à la biothérapie bévacizumab de référence (AVASTIN US et UE) a été démontrée dans une étude de phase I d'équivalence pharmacocinétique en dose unique chez 202 volontaires sains (étude 20110216).

La similarité clinique de MVASI par rapport au bévacizumab (AVASTIN), a été démontrée dans une étude d'équivalence d'efficacité (20120265) de phase III, randomisée, en double aveugle réalisée chez 642 patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde, de stade IV ou en rechute métastatique. Dans cette étude, les patients recevaient en première ligne de traitement soit le biosimilaire de bévacizumab (n=328) soit AVASTIN UE (n=314), en association à une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel. La phase de traitement était de 18 semaines, suivie par une évaluation à la semaine 19. L'analyse dans la population ITT a montré que le risque relatif du taux de réponse objective évalué selon les critères RECIST par un CRI (critère de jugement principal) était de 0,93 IC_{95%} [0,77 ; 1,12] avec un taux de réponse objective de 39,0 % dans le groupe traité avec le biosimilaire de bévacizumab (MVASI) et de 41,7% avec le bévacizumab (AVASTIN). Ce résultat est compris dans l'intervalle d'équivalence prédéfini [0,67 ; 1,5].

La tolérance de MVASI (bévacizumab), incluant l'immunogénicité, a été jugée comparable à celle d'AVASTIN (bévacizumab).

Le CHMP a considéré que la similarité entre MVASI (bévacizumab) et AVASTIN (bévacizumab) avait été démontrée sur la base des données disponibles, et l'AMM de MVASI (bévacizumab) a été étendue à certaines indications d'AVASTIN (bévacizumab, cf. tableau en annexe) en prenant en compte le mécanisme d'action du bévacizumab commun à toutes les indications thérapeutiques, les données précliniques, de bioéquivalence pharmacocinétique et d'équivalence d'efficacité dans le cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde, ayant permis d'établir la biosimilarité de MVASI (bévacizumab) à AVASTIN (bévacizumab).

A noter qu'en l'absence de donnée fournie et conformément à l'évaluation rendue par la Commission pour la spécialité de référence AVASTIN (bévacizumab)², la Commission ne peut évaluer l'indication suivante de MVASI (bévacizumab) : « en association au carboplatine et au paclitaxel, [...] 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 bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF. »

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

05.1 Service Médical Rendu

Conformément à l'évaluation rendue par la Commission pour la spécialité de référence AVASTIN (bévacizumab), la Commission considère que le service médical rendu par MVASI (bévacizumab) est :

- **important** :
 - **en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine**, chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique ;
 - **en association à une chimiothérapie à base de sels de platine**, 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 ;
 - **en association à l'interféron alfa-2a**, en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique ;
 - **en association au carboplatine et au paclitaxel**, 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 ;
 - **en association au carboplatine et à la gemcitabine**, 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 bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF ;
 - **en association au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée**, 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

² Avis de la Commission du 11 octobre 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16501_AVASTIN_PIS_EI_NON_DEMANDEE_Avis2_CT16501.pdf [accédé le 03/03/2020]

de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacicumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF ;

- 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.

- faible en association au paclitaxel, en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique ;

Conformément à l'évaluation rendue par la Commission pour la spécialité de référence AVASTIN (bévacizumab)² et en absence de donnée fournie, la Commission ne peut se prononcer sur l'indication suivante de MVASI (bévacizumab) : « en association au carboplatine et au paclitaxel, en première récurrence, chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacicumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF ». Ainsi, comme AVASTIN (bévacizumab)², la spécialité MVASI (bévacizumab) n'est pas agréée aux collectivités dans l'indication précitée.

Conformément à l'évaluation rendue pour la spécialité de référence AVASTIN (bévacizumab), la Commission donne un avis favorable à l'inscription de MVASI (bévacizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications suivantes :

- en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique ;
- en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, 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 ;
- en association à l'interféron alfa-2a, en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique ;
- en association au carboplatine et au paclitaxel, en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) III B, III C et IV) de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif chez des patientes adultes ;
- en association au carboplatine et à la gemcitabine, en première récurrence, chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacicumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF ;
- en association au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, en rechute, chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux lignes antérieures de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacicumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF ;
- 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, adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique ;
- en association au paclitaxel, en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique.

05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un biosimilaire qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation AVASTIN (bévacizumab) 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion déjà inscrite.

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 18 mars 2020 Date d'adoption : 20 mars 2020
Présentations concernées	MVASI 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 661 9 4) 1 flacon en verre de 16 ml (CIP : 34009 550 662 0 0)
Demandeur	AMGEN
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15/01/2018 Article 10(4) : biosimilaire
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier (RH) Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
Code ATC	L01XC07

07 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES INDICATIONS DE MVASI (BEVACIZUMAB) ET AVASTIN (BEVACIZUMAB) ET RAPPEL DES EVALUATIONS ANTERIEURES D'AVASTIN (BEVACIZUMAB) PAR LA COMMISSION

Indications MVASI (bévacizumab)	Indications AVASTIN (bévacizumab)	Evaluations antérieures d'AVASTIN par la CT (motif et date de l'avis)
Indications communes MVASI et AVASTIN pour lesquelles le laboratoire sollicite le remboursement		
<p><u>En association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine</u>, est indiqué chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique.</p>		<p><u>En 1^{ère} ligne</u> : SMR important En cas de tumeur RAS non muté : ASMR V par rapport à des anti-EGFR associés à une chimiothérapie En cas de tumeur RAS muté : ASMR IV par rapport à la chimiothérapie seule (Réévaluation - 20/04/2016)</p> <p><u>En 2^{ème} ligne</u> : SMR important, ASMR V dans la prise en charge (Réévaluation - 20/04/2016)</p>
<p><u>En association au paclitaxel</u>, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique.</p>		<p>SMR faible ASMR V par rapport au paclitaxel seul (Réévaluation - 13/04/2016)</p>
<p><u>En association à une chimiothérapie à base de sels de platine</u>, 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.</p>		<p>SMR important ASMR V dans la prise en charge (Réévaluation - 25/05/2016)</p>
<p><u>En association à l'interféron alfa-2a</u>, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.</p>		<p>SMR important ASMR V dans la prise en charge (Réévaluation - 02/03/2016)</p>
<p><u>En association au carboplatine et au paclitaxel</u>, 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 péritonéal primitif chez des patientes adultes.</p>		<p>SMR important ASMR IV dans la stratégie thérapeutique (Réévaluation - 29/06/2016)</p>
<p><u>En association au carboplatine et à la gemcitabine</u>, 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 bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.</p>		<p><u>En association au carboplatine et à la gemcitabine</u> : SMR important ASMR V dans la stratégie thérapeutique (EI - 01/04/2015)</p>
<p><u>En association au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée</u>, 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</p>		<p>SMR important ASMR V dans la stratégie thérapeutique (EI - 01/04/2015)</p>

préalablement traitées par du bévacicumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.		
<u>En association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan</u> 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 important ASMR IV par rapport à la chimiothérapie par paclitaxel et cisplatine (EI - 06/07/2016)
Indications communes MVASI et AVASTIN pour lesquelles le laboratoire ne sollicite pas le remboursement		
<u>En association au carboplatine et au paclitaxel</u> , 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 bévacicumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.		Indication non évaluée par la CT (EI - 11/10/2017) Inscription non sollicitée
Indications présentes uniquement pour la spécialité AVASTIN (bévacizumab)		
NC	<u>En association au paclitaxel</u> , 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 bévacicumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.	SMR important ASMR V dans la stratégie thérapeutique (EI - 01/04/2015)
NC	<u>En association à la capécitabine</u> , 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 bévacicumab en association à la capécitabine.	SMR insuffisant (réévaluation - 13/04/2016)
NC	<u>En association à l'erlotinib</u> , est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, et présentant des mutations activatrices de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)	Indication non évaluée par la CT (EI - 11/07/2018)

ASMR : amélioration du service médical rendu, EI : extension d'indication, NC : non concerné, SMR : service médical rendu