

**Haute Autorité de santé**  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

08 juin 2005

**AVASTIN 25mg/ml, solution à diluer pour perfusion, flacon de 4 ml  
(B/1)**

**AVASTIN 25mg/ml, solution à diluer pour perfusion, flacon de 16 ml  
(B/1)**

**PRODUITS ROCHE**

bevacizumab

Liste I  
Réserve hospitalière

Date de l'AMM : 12 janvier 2005

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

bevacizumab

### 1.2. Originalité

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal qui se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) dont il inhibe la liaison à ses récepteurs situés à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF réduit la vascularisation des tumeurs, inhibant ainsi la croissance tumorale.

### 1.3. 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.

### 1.4. Posologie

Avastin est recommandé à la posologie de 5mg/kg de poids corporel, administré une fois tous les 14 jours en perfusion intraveineuse. La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, une deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes.

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

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

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2004

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

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1 Médicaments de comparaison

Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- par voie parentérale :
  - fluoro-uracile (FLUORO-URACILE ICN solution pour perfusion) et les spécialités à base de fluoro-uracile
  - acide folinique indiqué en association au fluoro-uracile (ELVORINE ; FOLINATE DE CALCIUM DAKOTA PHARM ; FOLINATE DE CALCIUM AGUETTANT ; NAFOLINE)
  - oxaliplatine (ELOXATINE)
  - irinotécan (CAMPTO)
  - raltitrexed (TOMUDEX)
  - mitomycine C (AMETYCINE)
  - cetuximab (ERBITUX)
  
- par voie orale :
  - capécitabine (XELODA)
  - tegafur (UFT)

Note :

Deux chimiothérapies cytotoxiques, l'irinotécan et l'oxaliplatine sont indiquées dans le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique en association à du 5-FU/acide folinique.

Le 5FU en association à l'acide folinique a l'indication « adénocarcinomes digestifs évolués ». Il existe sur le marché 2 prodrogues du 5FU en prise orale : le tegafur indiqué en traitement de première intention dans le cancer colorectal métastatique en association avec l'acide folinique, et la capécitabine en monothérapie dans le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Trois études cliniques ont été déposées par le laboratoire :

- une étude de recherche de dose AVF0780g.
- une étude de phase II AVF 2192g
- une étude de phase III AVF 2107g

#### **Etude de recherche de dose AVF0780g**

Etude de phase II randomisée, contrôlée, ouverte à 3 bras évaluant deux doses d'Avastin (5 et 10 mg/kg toutes les 2 semaines ) associées à une chimiothérapie de type FUFOL (protocole Roswell Park : 5FU en bolus + acide folinique) comparativement au protocole FUFOL administré seul, en première ligne chez un total de 104 patients ayant un cancer du colon métastatique.

Les résultats ont montré que l'administration d'Avastin à la dose de 5 mg/kg toutes les deux semaines associé à une chimiothérapie par FUFOL avait augmenté la durée de survie sans progression : 9 mois contre 5,2 mois sous FUFOL seul ( $p=0.0049$ ) et le taux de réponse objective : 40% et 16.7% ;  $p=0,029$ .

#### **Etude AVF2192g**

Etude de phase II, randomisée, contrôlée en double aveugle ayant comparé FUFOL associé à AVASTIN (5mg/kg) versus FUFOL seul chez 209 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, non éligibles pour un traitement de première ligne par irinotécan (soit à cause d'une suspicion de survenue d'une toxicité importante<sup>1</sup> ou mauvais état général).

Critère principal : survie globale définie comme le temps entre la date de randomisation et le décès du patient.

Critères secondaires : survie sans progression, taux de réponses objectives (réponses complètes et partielles), durée de la réponse, qualité de vie déterminée par le temps jusqu'à détérioration, tolérance.

Résultats :

Les caractéristiques des patients inclus étaient homogènes entre les groupes. L'âge moyen des patients était de 71 ans. L'indice de performance ECOG était égal à 0 chez 28,2%, à 1 chez 65,1% et égal à 2 chez 6,7% des patients.

La médiane de survie globale (critère principal) n'a pas différencié entre les deux groupes : 16,6 mois sous FUFOL associée à AVASTIN et 12,9 mois sous FUFOL seul.

---

<sup>1</sup> âge >65 ans, antécédents de radiothérapie du bassin

La survie sans progression a été de 9,2 mois dans le groupe FUFOL associée à AVASTIN et 5,5 mois dans le groupe FUFOL seul ( $p=0,0002$ ). Les résultats sur les autres critères secondaires n'ont pas été différents dans les deux groupes.

### **Etude AVF 2107g**

Etude de phase III, randomisée, contrôlée en double aveugle ayant comparé une chimiothérapie par IFL Saltz (Irinotécan + 5FU en bolus+ acide folinique) associée à AVASTIN versus IFL Saltz seul chez 923 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, en première ligne.

Les patients ont été randomisés en trois groupes :

- 411 dans le groupe IFL seul
- 402 dans le groupe IFL + AVASTIN
- 110 dans le groupe 5 FU/ acide folinique + AVASTIN

Il avait été décidé de faire évaluer par un comité indépendant la tolérance de l'association Avastin - protocole de chimiothérapie de type Saltz, après l'inclusion d'environ 100 patients dans chaque bras. Si celle-ci était acceptable, le groupe 3 serait arrêté et les patients seraient ensuite randomisés entre les groupes 1 et 2. Si elle ne l'était pas, le groupe 2 serait arrêté et les patients seraient randomisés entre les groupes 1 et 3.

Les schémas thérapeutiques de l'étude :

- 5-fluorouracile  $500 \text{ mg/m}^2$  IV / acide folinique  $20 \text{ mg/m}^2$  IV / irinotécan  $125 \text{ mg/m}^2$  une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives, toutes les 6 semaines.
- AVASTIN  $5 \text{ mg/kg}$  IV une fois toutes les deux semaines.

#### **Note :**

Le mode d'administration du 5-FU en bolus (dans le schémas IFL) n'est pas de pratique courante en Europe où l'on préfère l'administration du 5-FU en perfusion continue (type FOLFIRI : 5FU  $400 \text{ mg/m}^2$  iV bolus puis perfusion de  $600 \text{ mg/m}^2$  J1, J2, / AF :  $200 \text{ mg/m}^2$  à J1, / Irinotécan :  $180 \text{ mg/m}^2$  J1, les 3 produits sont administrés toutes les 2 semaines), dont l'efficacité semble légèrement supérieure et dont le profil de tolérance est différent comme cela est suggéré dans une analyse comparative indirecte entre deux études (Saltz LB, Douillard JY, et al., Oncologist. 2001;6(1):81.

Critère principal : survie globale définie comme le temps entre la date de randomisation et le décès du patient.

Critères secondaires : survie sans progression, taux de réponses objectives (réponses complètes et partielles), durée de la réponse, qualité de vie déterminée par le temps jusqu'à détérioration, tolérance.

## Résultats :

L'âge moyen des patients était de 59,4 ans et l'indice de performance était de 0 chez 56,6%, de 1 chez 43% et de 2 chez 0,43% des patients. 15,5% des patients avaient reçu précédemment une radiothérapie et 28,4% une chimiothérapie.

La médiane de survie globale (critère principal) a été plus prolongée sous IFL + AVASTIN (20,3 mois) que sous IFL seul (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 ;  $p = 0,58$ )

### 3.2. Effets indésirables

Dans l'étude pivot AVF 2107g, la toxicité de grades 3-4 a été plus importante dans le groupe IFL + AVASTIN (85%) que dans le groupe IFL seul (74%) ( $p < 0,01$ ).

Les principaux effets indésirables ont été :

- diarrhée grade 3-4 : (32% contre 25% sous IFL seul)
- leucopénie grade 3-4 (37% contre 31% IFL seul).
- hypertension artérielle (22,4% contre 8,3% sous IFL seul)
- thromboembolies artérielles (3,3% contre 1,3% sous IFL seul)
- perforation digestive (six patients : 1,5%) uniquement dans le bras AVASTIN
- saignement post-opératoire et retard de cicatrisation (chez quatre parmi les 40 patients ayant subi une intervention chirurgicale pendant le traitement par AVASTIN/IFL).
- hémorragies : les épistaxis ont été les événements hémorragiques les plus fréquents dans le groupe traité par IFL+AVASTIN (35,3% contre 10,2%).

Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont été comparables entre les deux groupes : 8,4% sous AVASTIN/IFL contre 7,1% sous IFL seul.

### 3.3. Conclusion

Dans une étude de phase III, Avastin en association à une chimiothérapie par IFL Saltz (Irinotécan + 5FU+AF), administré en première ligne, a prolongé la survie globale des patients ayant un cancer du colon métastatique de près de 5 mois par rapport à ceux qui ont reçu la seule chimiothérapie par IFL Saltz (20,3 mois et 15,6 mois).

Le mode d'administration du 5-FU en bolus dans le schémas 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).

Dans une étude de phase II, AVASTIN en association à une chimiothérapie 5FU + acide folinique, la médiane de survie globale (critère principal) n'a pas différé entre les deux groupes : 16,6 mois sous FUFOL associée à AVASTIN et 12,9 mois sous FUFOL seul. La survie sans progression a été prolongée de 3,7 mois dans le groupe AVASTIN.

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.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **4.1. Service médical rendu**

Le cancer colorectal métastatique est une affection grave engageant le pronostic vital ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important ;

Il existe des alternatives thérapeutiques ;

Il s'agit d'un traitement à visée palliative ;

Il s'agit d'un traitement de première ligne ;

Impact de Santé Public Attendu :

Le cancer colorectal métastatique est une situation clinique grave et relativement fréquente qui constitue un poids de santé publique important.

Compte tenu du pronostic actuel associé à la prise en charge habituelle, il existe un besoin thérapeutique important en termes de santé publique.

D'après les résultats des essais, AVASTIN devrait avoir un impact modéré sur la morbi-mortalité associée aux cancer colo-rectaux métastatiques.

Cependant, compte tenu du contexte particulier de réalisation des essais, la transposabilité des données des essais à la pratique clinique n'est pas assurée.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité AVASTIN mais cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par AVASTIN est important.

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

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.

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

La chimiothérapie du cancer colorectal métastatique a longtemps reposé sur l'association 5FU-acide folinique. Depuis les années 1990, deux chimiothérapies associant chacune 5FU en perfusion /acide folinique à l'irinotécan (schémas dit FOLFIRI) ou à l'oxaliplatine (schémas dit FOLFOX), ont montré un gain comparable d'efficacité (amélioration de la survie globale) par rapport à l'association 5FU-acide folinique, en première ligne métastatique.

Dans une étude de phase III, l'adjonction d'Avastin, au protocole associant une chimiothérapie à base de 5FU, acide folinique et irinotécan (schémas IFL), a induit un allongement de la survie globale de 4,7 mois.

En cas de contre-indication à l'irinotécan, l'Avastin peut être administré avec du 5FU et de l'acide folinique seuls, mais la supériorité de cette combinaison sur l'association oxaliplatine-5FU-acide folinique (FOLFOX) reste à démontrer.

#### **4.4. Population cible**

En 2000, l'incidence du cancer colorectal a été d'environ 36 000 cas<sup>2</sup>.

Les stades métastatiques sont observés dans près de la moitié des cas.

La population cible d'AVASTIN serait de 18 000 patients par an.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

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

La Commission de 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 :

- 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

La Commission demande à revoir le produit lorsque les données des études en cours seront disponibles.

---

<sup>2</sup> Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)