



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 mars 2009

AVASTIN 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 4 ml (CIP : 566 200-7)

Boîte de 1 flacon de 16 ml (CIP : 566 201-3)

Laboratoires ROCHE

Bevacizumab

Liste I

Réserve hospitalière

L01XC07

Date de l'AMM centralisée : 12 janvier 2005

Rectificatifs d'AMM : 27 mars 2007 (cancer du sein) – 21 août 2007 (cancer bronchique)

14 décembre 2007 (cancer du rein) – 25 janvier 2008 (indication à évaluer)

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication en deuxième ligne de traitement du cancer colorectal métastatique et analyse des données d'actualisation pour l'indication en première ligne.

L'ancien libellé d'indication dans le traitement du cancer colorectal était limité à la première ligne « 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. ». Il a été élargi à la deuxième ligne « Avastin (bevacizumab) est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. »

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

bevacizumab

1.2 Indications

« Avastin (bevacizumab) est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

Avastin est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel.

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

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

1.3 Posologie

« Cancer colorectal métastatique:

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. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Cytotoxiques indiqués dans le traitement du cancer colorectal :

- FLUORO-URACILE ICN solution pour perfusion (fluoro-uracile) et les spécialités à base de fluoro-uracile
- ELVORINE (acide folinique) et les spécialités à base d'acide folinique indiqué en association au fluoro-uracile.
- XELODA (capécitabine)
- UFT (tegafur)
- ELOXATINE (oxaliplatine)
- CAMPTO (irinotécan)
- TOMUDEX (raltitrexed)
- AMETYCINE (mitomycine C)

Anticorps monoclonaux « thérapies ciblées » indiqués dans le traitement du cancer colorectal métastatique :

- ERBITUX (cetuximab)
- VECTIBIX (panitumumab)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Depuis janvier 2005, Avastin est indiqué en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. Cette indication a été évaluée par la commission de la transparence le 8 juin 2005.

Le 25 janvier 2008, cette indication a été étendue au traitement de deuxième ligne du cancer colorectal sur la base d'une étude pivot (E3200) qui sera analysée ci-après.

Le laboratoire a fourni également des données d'actualisation pour l'indication en première ligne. Ces données seront synthétisées au paragraphe B.

A/ Indication en deuxième ligne du cancer colorectal :

L'efficacité et la tolérance d'AVASTIN en traitement de deuxième ligne du cancer colorectal métastatique, après échec d'une chimiothérapie à base de 5-FU et d'irinotécan, ont été évaluées dans une étude pivot de phase III (E3200) randomisée en ouvert, ayant comparé Avastin en association au protocole FOLFOX 4 (5-FU, acide folinique et oxaliplatine) vs FOLFOX 4 seul vs Avastin monothérapie.

Le critère principal était la survie globale, définie comme le délai entre la randomisation et le décès quel qu'en soit la cause.

Les critères secondaires étaient :

- la survie sans progression définie comme le temps entre la randomisation et la progression de la maladie dans un délai de 60 jours, ou le décès quelle qu'en soit la cause survenant dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement.
- le taux de réponse objective (complète ou partielle confirmée selon les critères RECIST¹)
- la durée de la réponse objective définie comme le temps entre la 1ère évaluation de la tumeur et la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause, et ce, dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement.
- la tolérance.

La dose d'Avastin était de 10 mg/kg au jour 1 de chaque cycle, avant l'administration de la chimiothérapie (pour les patients du groupe Avastin + FOLFOX-4), à raison d'une administration toutes les deux semaines.

Le protocole de chimiothérapie FOLFOX-4 était administré toutes les deux semaines et associait :

- oxaliplatine : 85 mg/m² IV au jour 1
- acide folinique : 200 mg/m² IV au jour 1 et 2
- 5-FU : 400 mg/m² suivis par 600 mg/m² IV au jour 1 et 2.

Les traitements étaient administrés jusqu'à progression de la maladie ou la constatation d'une toxicité inacceptable.

¹ Correspondent aux critères utilisés pour évaluer la réponse dans les tumeurs solides et sont résumés comme suit :

Réponse complète : disparition de toutes les lésions tumorales

Réponse partielle : réduction de 30% du diamètre le plus élevé des lésions

Progression de la maladie : augmentation de 20% du diamètre le plus élevé des lésions

Maladie stable : modifications de la taille tumorale ne remplissant pas les conditions décrites précédemment.

Résultats :

Les 829 patients randomisés (293 sous Avastin + FOLFOX-4, 292 sous FOLFOX-4 seul et 244 sous Avastin monothérapie) avaient un âge médian de 61 ans. Plus de 90% des patients étaient un bon état général (score ECOG 0 à 1). Environ 97% des patients étaient en échec à une chimiothérapie de première ligne à base de 5-FU.

Environ 80% des patients avaient reçu une chimiothérapie adjuvante et 26% un traitement antérieur par radiothérapie.

Note : les patients de l'étude étaient en échec à une chimiothérapie de première ligne (à base de 5-FU) seule. Depuis 2005, Avastin est reconnu comme un standard pour le traitement de première ligne en association à une chimiothérapie à base de 5-FU.

Le groupe Avastin monothérapie a été arrêté, aux vues des résultats d'une analyse intermédiaire ayant montré une survie globale inférieure à celle des groupes ayant reçu un traitement à base de chimiothérapie.

Les résultats présentés sont ceux d'une analyse finale ayant concerné 585 patients des groupes Avastin + FOLFOX et FOLFOX seul à l'issue de la survenue de 525 décès.

Dans le groupe AVASTIN + FOLFOX-4 par rapport au FOLFOX-4 seul :

- la survie globale a été supérieure de 2,2 mois (13 mois vs 10,8 mois, $p=0,0012$) soit un gain de 2,2 mois.
- la médiane de survie sans progression a été supérieure (7,5 mois vs 4,5 mois, $p<0,0001$).
- le taux de réponse objective, essentiellement des réponses partielles, a été supérieur (22,2% vs 8,6%, $p<0,0001$).
- la durée médiane de la réponse objective n'a pas différencié (6,2 mois dans vs 6 mois).

On ne dispose pas de donnée de qualité de vie dans cette étude.

3.1. Tolérance

La fréquence des arrêts de traitement liés à des événements indésirables ont été de 23,6% dans le groupe FOLFOX-4 seul et de 22,5% dans le groupe Avastin + FOLFOX-4.

La fréquence des événements indésirables graves a été de 43% dans le groupe Avastin + FOLFOX-4 comparé à 38% dans le FOLFOX-4 seul.

Les événements indésirables de grades 3 à 5 rapportés avec une fréquence plus élevée dans le groupe Avastin + FOLFOX-4 que dans le groupe FOLFOX-4 seul étaient principalement : protéinurie (0,7% vs 0%), hypertension artérielle (6,3% vs 1,8%), hémorragies (4,9% vs 0,7%) et perforations gastro-intestinales (2,1% vs 0%).

3.2. Conclusion

L'efficacité et la tolérance d'Avastin associé au protocole FOLFOX-4 en deuxième ligne de traitement du cancer colorectal métastatique ont été évaluées dans une étude de phase III comparative, randomisée versus FOLFOX 4 seul, ayant inclus 829 patients.

La survie globale (critère principal) a été de 13 mois dans le groupe Avastin + FOLFOX-4 vs 10,8 mois dans le groupe FOLFOX-4 seul ($p=0,0012$) soit un gain de 2,2 mois.

La médiane de survie sans progression a été de 7,5 mois dans le groupe Avastin + FOLFOX-4 versus 4,5 mois dans le groupe FOLFOX-4 seul ($p<0,0001$).

Le taux de réponse objective, essentiellement des réponses partielles, a été de 22,2% dans le groupe Avastin + FOLFOX-4 versus 8,6% dans le groupe FOLFOX-4 seul ($p<0,0001$).

La durée médiane de la réponse n'a pas différé entre les deux groupes : 6,2 mois dans le groupe Avastin + FOLFOX-4 versus 6 mois dans le FOLFOX-4 seul.

On ne dispose pas de donnée de qualité de vie dans cette étude.

Les événements indésirables de grade 3 à 5 rapportés avec une fréquence plus élevée dans le groupe Avastin + FOLFOX-4 que dans le groupe FOLFOX-4 seul étaient principalement : protéinurie (0,7% vs 0%), hypertension artérielle (6,3% vs 1,8%), hémorragies (4,9% vs 0,7%) et perforations gastro-intestinales (2,1% vs 0%).

B/ Actualisation des données en première ligne.

Le dossier fait état d'une étude de phase III randomisée (NO16966²) réalisée chez des 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 (XELOX³ ou 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 vs 8 mois, $p=0,0023$).

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

Contrairement à l'étude d'enregistrement (étude AVF 2107g⁴) analysée en 2005, cette étude n'a pas confirmé le gain de survie (qui était de 5 mois) observé après adjonction d'Avastin à la chimiothérapie chez les patients en première ligne de traitement du cancer colorectal.

La commission prend acte de ces données et réévaluera Avastin lors de l'examen des spécialités indiquées dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

² 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 (April) 26:2013-2019

³ Association Xeloda + Oxaliplatine

⁴ Avastin en association à une chimiothérapie par IFL Saltz (Irinotécan + 5FU+AF) vs cette même chimiothérapie seule

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer colorectal est une affection grave qui engage le pronostic vital ;
Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} ligne ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;
Le rapport efficacité / effets indésirables est important ;
Intérêt de santé publique attendu :

Le cancer colorectal est une situation clinique grave et fréquente qui constitue un fardeau de santé publique majeur. Le fardeau représenté par le cancer colorectal métastatique est important. Celui représenté par la population (restreinte) de patients susceptibles de bénéficier de cette spécialité (en seconde ligne après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et n'ayant pas reçu AVASTIN en première ligne) peut-être considéré comme faible.

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 (GTNDO⁵ : prise en charge du cancer).

Au vu des données disponibles (amélioration de la survie globale de 2 mois lors d'un essai en ouvert), un impact faible peut être attendu pour la spécialité AVASTIN en termes de morbi-mortalité pour ces patients.

Toutefois, la transposabilité des résultats de l'essai à la pratique clinique n'est pas assurée. En effet, dans l'essai les patients auraient pu être éligibles à un traitement par AVASTIN en première ligne, ce qui ne sera pas le cas en conditions réelles de traitement (patients n'ayant pas reçu AVASTIN en 1^{ère} ligne en raison d'une contre-indication). Aussi, il n'est pas possible de savoir si AVASTIN, dans cette indication, répondra au besoin de santé publique identifié.

La spécialité AVASTIN ne devrait donc pas être en mesure de répondre au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité AVASTIN dans cette extension d'indication

Le service médical rendu par AVASTIN est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

AVASTIN en association au protocole FOLFOX-4 apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport au protocole FOLFOX-4 administré seul.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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-fluoro-uracile (5FU) et l'acide folinique (AF) sous la forme LV5FU2, associations dénommées

⁵ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (2003)

respectivement Folfiri et Folfox. Une étude avait montré en première et deuxième ligne que les séquences Folfiri – Folfox et Folfox – Folfiri avaient une efficacité équivalente⁶.

Depuis l'apparition des thérapies ciblées, l'intérêt de l'association d'une chimiothérapie et d'une thérapie ciblée semble acquis en première et en seconde ligne⁷.

En première ligne, l'anticorps anti-VEGF bevacizumab (AVASTIN) et l'anticorps anti-EGFR cetuximab ont été évalués. Le gain de durée de vie sans progression apporté par l'association au Folfiri est de 47% avec du bevacizumab et de 11% seulement avec le cetuximab⁸. Le bevacizumab demeure par conséquent le produit de choix à associer à une chimiothérapie en première ligne. Actuellement, aucun facteur prédictif de réponse au bevacizumab n'a été identifié.

En seconde ligne, en cas de progression sous irinotecan plus bevacizumab, le choix est soit de modifier la chimiothérapie en remplaçant l'irinotecan par l'oxaliplatine, soit de changer de thérapie ciblée en introduisant le cetuximab, un anticorps anti-EGFR. Il n'est plus recommandé de tester le statut d'EGFR par immunohistochimie car la méthode n'est pas fiable et n'est pas prédictive de réponse mais ce choix passe par la recherche d'une absence de mutation du gène KRAS (type sauvage) au sein de la tumeur.

Selon les experts, la place du bevacizumab (AVASTIN) serait à réserver aux patients en échec à une chimiothérapie de première ligne n'ayant pas contenu AVASTIN en raison d'un risque hémorragique notamment la présence d'une carcinose péritonéale ou d'une tumeur en place.

4.4. Population cible

La population cible d'AVASTIN correspond à celles des patients en échec à une chimiothérapie de première ligne n'ayant pas contenu de l'AVASTIN.

Selon les experts, la chimiothérapie de première ligne sans adjonction d'AVASTIN concerne les patients ayant un risque hémorragique du fait notamment d'une carcinose péritonéale associée ou une tumeur en place. Cette sous population représente environ 20% des cas.

En 2000, l'incidence du cancer colorectal a été d'environ 36 000 cas.⁹

Les stades métastatiques sont observés dans près de la moitié des cas.¹⁰

En prenant comme hypothèse que tous les patients traités en première ligne rechuteront et reçoivent par la suite un traitement de deuxième ligne, la population cible d'AVASTIN dans cette extension d'indication serait de 3 600 patients par an.

La commission note que cette estimation peut être maximaliste du fait de l'introduction récente de la thérapie ciblée par cetuximab en première ligne (AMM datant de juillet 2008) et qui réduirait de 8% (selon une enquête non publiée fournie par la firme) la population estimée ci-dessus. La population cible d'AVASTIN serait donc de 3 300 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 dans cette extension d'indication.

⁶ 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 Jan 15;22(2):229-37

⁷ Thésaurus de cancérologie digestive SNFGE, 2007

⁸ Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2005 ; 352 : 476-87.

⁹ Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)

¹⁰ EPAR Erbitux 2004