

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
25 mai 2016**

Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 2 mars 2016 a fait l'objet d'une audition le 25 mai 2016

bevacizumab**AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion****B/1 flacon 4 ml (CIP : 34009 566 200 7 4)****B/1 flacon 16 ml (CIP : 34009 566 201 3 5)**

Laboratoire ROCHE

Code ATC	L01XC07 (anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu 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
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« AVASTIN, 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. »

SMR	Important
ASMR	Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'AVASTIN, en association à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>L'association d'AVASTIN (bevacizumab) à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (carboplatine + paclitaxel préférentiellement) est recommandée (en l'absence : d'hémoptysie supérieure à 2,5 mL, de chirurgie lourde dans les 28 jours précédents, de tumeur au contact des gros vaisseaux thoraciques et de pathologie cardio-vasculaire) chez les patients ayant un indice de performance 0-1. Avant toute instauration d'AVASTIN, le choix de ce traitement dans la population des patients de plus de 70 ans, devrait être discuté en consultation d'oncogériatrie.</p> <p>Au total, AVASTIN est une option thérapeutique en 1^{ère} ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde.</p>
Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge	La Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde, ayant un indice de performance 0-1 (en l'absence : d'hémoptysie supérieure à 2,5 mL, de chirurgie lourde dans les 28 jours précédents, de tumeur au contact des gros vaisseaux thoraciques et de pathologie cardio-vasculaire) sans associer le bevacizumab à une chimiothérapie à base de sels de platine. Cet avis tient compte des alternatives restreintes dans la prise en charge de cette maladie et de l'apport de ce médicament dans la stratégie thérapeutique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 12/01/2005 (cancer colorectal métastatique) (procédure centralisée) Date d'extension de l'AMM (Cancer bronchique non à petites cellules) : 21/08/2007 (procédure centralisée) PGR Européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux 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 HAS afin qu'elle se prononce sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de spécialités, dont la spécialité AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans son indication « traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde », objet du présent avis.

AVASTIN (bevacizumab) est un anticorps monoclonal de type "humanisé" dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF (Vascular Epidermal Growth Factor), facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse. Il inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales. Son utilisation a pour objectif de faire régresser les vaisseaux tumoraux, normaliser les vaisseaux tumoraux restants, et inhiber ainsi la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, et ainsi inhiber la croissance tumorale.

La spécialité AVASTIN 25 mg/ml, 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

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

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

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

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

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 bronchique non à petites cellules (CBNPC)

AVASTIN est administré en association à une chimiothérapie à base de sels de platine jusqu'à 6 cycles de traitement, suivis d'AVASTIN en monothérapie jusqu'à progression de la maladie.

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

Le bénéfice clinique chez les patients atteints de CBNPC a été démontré aux posologies de 7,5 mg/kg et 15 mg/kg.

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

Populations particulières

Patients âgés : aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Patients en insuffisance rénale : la tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants rénaux.

Patients en insuffisance hépatique : la tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants hépatiques.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du bevacizumab chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. AVASTIN n'est pas autorisé chez des patients de moins de 18 ans. Il n'y a pas d'utilisation justifiée du bevacizumab dans la population pédiatrique pour les indications autorisées. Pour des raisons d'efficacité, AVASTIN ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 3 à moins de 18 ans atteints d'un gliome de haut grade en récurrence ou en progression.

Une réduction de dose n'est pas recommandée en cas de survenue d'effets indésirables. Si nécessaire, le traitement doit être soit arrêté de façon définitive, soit suspendu de façon temporaire. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le cancer du poumon constitue en France le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme, ainsi que la 1^{ère} cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 1^{ère} cause de mortalité par cancer toutes populations confondues.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente 75 à 80% de l'ensemble des cancers bronchiques (source INCa¹). Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont :

- l'adénocarcinome bronchique (40%)
- le carcinome épidermoïde (40%)
- le carcinome à grandes cellules (20%)

Il s'agit ainsi d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France.

Les recommandations professionnelles nationales (INCa 2015²) et européennes (ESMO 2014^{3,4}) indiquent que la stratégie thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer bronchique inopérable doit être orientée, dès la 1^{ère} ligne de traitement, en fonction de la présence ou non de la mutation EGFR ou de translocation ALK (le crizotinib ayant obtenu l'AMM en 1^{ère} ligne de traitement) détectée au niveau tumoral.

En cas de mutation activatrice de l'EGFR, le traitement recommandé est un inhibiteur de tyrosine-kinase (erlotinib, gefitinib, afatinib).

¹ INCa. Cancer du poumon. Disponible en ligne : [URL] : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-tumeurs-du-poumon/Cancers-non-a-petites-cellules>

² INCa. Cancer bronchique non à petites cellules – Référentiel national de RCP. 2015

³ Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. Ann Oncol 2014;25:1475-84.

⁴ Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25:iii27-39.

En cas de translocation ALK, le traitement recommandé (avis d'expert) est également un inhibiteur de tyrosine-kinase, il s'agit du crizotinib qui vient d'obtenir une AMM européenne en 1^{ère} ligne de traitement. Ce médicament n'a, à ce jour, pas été évalué par la Commission.

En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR, ou si le statut mutationnel de la tumeur n'est pas disponible ou incertain, le traitement standard de première ligne des patients à un stade avancé, non opérable, ou métastatique de la maladie repose sur une bithérapie à base de sels de platine. Dans le cas d'un CBNPC de type non épidermoïde, les doublets de chimiothérapie recommandés associent cisplatine ou en cas de contre-indication carboplatine à la gemcitabine, à la vinorelbine, au paclitaxel, au docetaxel ou au pemetrexed.

L'association d'AVASTIN (bevacizumab) à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (carboplatine + paclitaxel préférentiellement) est recommandée (en l'absence de contre-indication) chez les patients ayant un indice de performance 0-1

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les traitements recommandés en 1^{ère} ligne de traitement des cancers bronchiques non à petites cellules non épidermoïdes.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
GEMZAR (gemcitabine) <i>Lilly</i>	Antimétabolites - Antipyrimidiniques	En association avec le cisplatine : traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique. Un traitement par gemcitabine en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2.	-	-	-	Oui
ALIMTA (pemetrexed) <i>Lilly</i>	Antimétabolites - Antifoliques	Alimta, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (cf Pharmacodynamie).	26/11/2008	Important	Dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, si l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, en 1 ^{ère} ligne de traitement et en association au cisplatine, Alimta n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à gemcitabine (GEMZAR).	Oui
NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Poisons du fuseau – vinca-alcaloïdes	Cancer du poumon non à petites cellules	29/04/2009	Important	NAVELBINE capsule molle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du cancer bronchique non à petites cellules.	Oui
TAXOL (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Agents du fuseau - taxanes	TAXOL, en association avec le cisplatine est indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie.	-	-	-	Oui

TAXOTERE (docetaxel) <i>Sanofi-Aventis</i>	Agents du fuseau - taxanes	Taxotere en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.	21/07/2004	Important	En association au cisplatine dans le cancer du poumon localement avancé ou métastatique, TAXOTERE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine -cisplatine.	Oui
carboplatine	Dérivés du platine	-	-	-	-	Oui
cisplatine	Dérivés du platine	-	-	-	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AVASTIN en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le 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, est pris en charge dans tous les états membres de l'Union Européenne excepté en Belgique, République Tchèque, Estonie, Slovénie, Lettonie (évaluation en cours), Portugal et Royaume-Uni.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	14/05/2008 (Demande d'inscription aux collectivités)
Indication	« Traitement de première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en stade de rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine. »
SMR	« Le service médical rendu par AVASTIN est important. »
ASMR	« Dans le traitement de première ligne des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé et non opérable, métastatique ou en stade de rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, l'apport thérapeutique d'AVASTIN en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est limité dans une population pourtant très sélectionnée de patients (en bon état général, n'ayant pas d'antécédent d'hémoptysie, de troubles de la coagulation, de maladie cardio-vasculaire ou de localisation secondaire cérébrale) en regard d'un risque hémorragique et d'une absence de données de qualité de vie. En l'état actuel des données et dans l'attente des résultats définitifs de l'étude AVAIL, la commission considère qu'AVASTIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle. »

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des principales données déjà évaluées par la CT

➤ Avis de la CT du 14 mai 2008

Etude E4599

Il s'agit d'une étude ouverte, randomisée contrôlée, de phase II/III dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association carboplatine/paclitaxel (PAC/CAR) + bevacizumab 15 mg/kg (BEV) versus PAC/CAR seule, en traitement de première ligne du cancer pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde récidivant ou avancé, en stade IIIB avec épanchement pleural malin ou stade IV, n'ayant pas été traité précédemment par chimiothérapie systématique.

Un total de 878 patients a été inclus :

- 444 patients dans le groupe PAC/CAR.

- 434 ont reçu le traitement PAC/CAR+BEV.

La médiane de survie globale (critère principal) a été de 12,3 mois pour le groupe PAC/CAR+BEV et de 10,3 mois dans le groupe PAC/CAR (hazard ratio : 0,80 [0,69-0,93] ; p=0,003), soit un gain absolu de deux mois.

Le taux de survie estimé à 1 an a été de 51 % dans le groupe PAC/CAR+BEV contre 44 % dans le groupe PAC/CAR.

Etude AVAiL

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant évalué le bevacizumab (BEV) aux doses de 7,5 mg/kg et 15 mg/kg en association au cisplatine et à la gemcitabine (CIS/GEM) versus placebo + CIS/GEM, en première ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde localement avancé (stade IIIB avec métastases ganglionnaires supraclaviculaires ou épanchement pleural ou péricardique malin), métastatique ou en rechute.

Un total de 1 043 patients a été inclus :

- 347 patients dans le groupe CIS/GEM + placebo,
- 345 patients dans le groupe CIS/GEM + BEV 7,5,
- 351 patients dans le groupe CIS/GEM + BEV 15.

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 6,7 mois dans le groupe CIS/GEM + BEV 7,5 versus 6,1 mois dans le groupe placebo + CIS/GEM HR=0,75 ; IC95%= [0,62-0,91] ; p=0,0026.

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 6,5 mois dans le groupe CIS/GEM + BEV 15 versus 6,1 mois dans le groupe placebo + CIS/GEM HR=0,82 ; IC95%= [0,68-0,98] ; p=0,0301.

Au moment de l'analyse 356 patients sur 1043 étaient décédés ce qui représente seulement la moitié du nombre de décès nécessaires attendus selon les hypothèses retenues en vue de l'analyse finale de la survie globale (709 décès). La courte durée du suivi de l'étude AVAIL ne permet aucune conclusion relative au bénéfice sur la survie globale.

9.1.2 Nouvelles données disponibles

9.1.2.1 Données issues d'études comparatives

Etude E4599

Il s'agit d'une analyse en sous-groupes (selon le sous-type histologique) de l'étude E4599 détaillée dans l'avis de la Commission du 14/05/2008 et dont les résultats ont été rappelés ci-dessus. Les résultats de cette analyse en sous-groupe ne seront pas présentés pour les raisons suivantes :

- le risque alpha n'est pas contrôlé dans les analyses en sous-groupe, il n'est donc pas possible de conclure de manière robuste ;
- l'ensemble des sous-groupes histologiques analysés correspond à la population totale de l'étude soit les patients atteints de CBNPC non épidermoïde, indication pour laquelle cette étude a déjà été évaluée dans l'Avis du 14/05/2008.

Etude AVAiL

Le laboratoire a fourni une actualisation des résultats de survie globale (critère secondaire) de l'étude AVAIL détaillée dans l'avis de la Commission du 14/05/2008 et dont les résultats ont été rappelés ci-dessus.

Au moment de cette nouvelle analyse, 715 patients étaient décédés parmi les 1 043 patients inclus : **la médiane de survie globale a été de 13,1 mois dans le groupe placebo + CIS/GEM, 13,6 mois dans le groupe BEV 7,5 + CIS/GEM et 13,4 mois dans le groupe BEV 15 + CIS/GEM.**

Ces résultats ne permettent pas de conclure sur la survie globale pour les raisons suivantes :

- la survie globale est un critère secondaire pour lequel le risque alpha n'a pas été contrôlé (absence d'analyse hiérarchique séquentielle ou partage du risque alpha avec critère principal),

- l'instauration potentielle de nouveaux traitements chez les patients considérés comme progresseurs était possible avant l'analyse finale de la survie globale.

Etude BEYOND

Le laboratoire a fourni le rapport de l'étude BEYOND, il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, réalisée en Chine, dont l'objectif évaluait l'efficacité et la tolérance de la stratégie thérapeutique bevacizumab 15 mg/kg + carboplatine/paclitaxel (BEV/CAR/PAC) versus placebo + carboplatine/paclitaxel (CAR/PAC) dans le CBNPC localement avancé, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde.

Schéma thérapeutique

La randomisation a été stratifiée selon : le statut fumeur/non-fumeur, le sexe et l'âge (<65 ans versus ≥65 ans).

Les patients du groupe BEV/CAR/PAC recevaient :

- paclitaxel : 175 mg/m² de surface corporelle ;
- carboplatine : aire sous la courbe concentration/temps de 6 mg/ml/min ;
- bevacizumab : 15 mg/kg de poids corporel ;

Les patients du groupe CAR/PAC recevaient :

- paclitaxel : 175 mg/m² de surface corporelle ;
- carboplatine : aire sous la courbe concentration/temps de 6 mg/ml/min ;
- Placebo en perfusion intraveineuse.

Les traitements étaient administrés toutes les trois semaines pendant un maximum de 6 cycles de chimiothérapie ou jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. A l'issue de 6 cycles complets ou en cas d'arrêt prématuré de la chimiothérapie, les patients sous BEV/CAR/PAC ou sous placebo/ CAR/PAC pouvaient continuer à recevoir respectivement AVASTIN ou le placebo en monothérapie.

Les patients du bras BEV/CAR/PAC pouvaient recevoir, dans le cadre d'une phase post-progression en ouvert prévue au protocole, AVASTIN en monothérapie jusqu'à progression de la maladie.

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion comprenaient notamment des patients :

- âgés de 18 ans ou plus ;
- CBNPC localement avancé (stade IIIb), métastatique (stade IV) ou en rechute et histologiquement ou cytologiquement confirmé, à l'exclusion des cancers épidermoïdes ;
- Indice de performance ECOG 0-1.

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment, les patients avec :

- Métastases cérébrales ;
- Tumeurs ayant envahi les gros vaisseaux sanguins à l'imagerie ;
- Antécédents d'hémoptysie importante (> ½ cuillère à café) ;
- Hypertension artérielle non contrôlée ;
- Maladie thrombotique ou troubles hémorragiques ;
- Traitement par des anticoagulants (à l'exclusion des traitements prophylactiques).

Critère principal de jugement

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) définie comme la durée entre la randomisation et la première survenue de l'un des événements suivants : progression de la maladie ou décès, quelle qu'en soit la cause.

Critères de jugement secondaires

- survie globale (SG), définie comme la durée entre la randomisation et le décès du patient.
- Pourcentage de survie à 1 an.

- Pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle), réponse évaluée selon les critères RECIST.

Analyse statistique

Population ITT : Tous les patients randomisés (n=276)

Il était prévu un total d'au moins 270 patients randomisés avec la survenue d'au moins 194 événements pour observer un hazard ratio < 0,83 en termes de survie sans progression entre les deux groupes de traitement, en supposant une médiane de SSP de 8 mois pour le groupe BEV/CAR/PAC et de 5,9 mois pour le groupe CAR/PAC, avec un risque alpha bilatéral de 0,05.

La comparaison entre les groupes de traitement sur le critère de jugement principal (SSP) a été réalisée selon la méthode de kaplan-meier, en utilisant un test log-rank bilatéral ajusté en fonction des 3 variables de stratification (Statut fumeur, sexe, âge). Le hazard ratio (HR) et son intervalle de confiance bilatéral correspondant ont été estimés en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox avec le bras de traitement pour unique co-variable et stratifié selon les facteurs précédemment cités.

Résultats

Au total, 276 patients ont été randomisés (population ITT) selon un ratio 1:1 soient 138 patients dans chaque groupe de traitement.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les différents groupes de traitement. L'âge moyen des patients était de 56,5 ans.

Caractéristiques de la maladie à l'inclusion

- Parmi les patients inclus, 22,5% avaient un indice de performance ECOG de 0 et 77,5% un indice de 1.
- Le pourcentage de patients fumeurs était de 47%.
- En termes d'histologie, 98,5% des patients avaient un adénocarcinome.

Critère de jugement principal

A la date d'analyse du 27 janvier 2013, 70% des patients du groupe BEV/CAR/PAC et 58 % du groupe CAR/PAC ont reçu les 6 cycles de traitement. La durée médiane de suivi était de 28,1 mois dans le groupe BEV/CAR/PAC et de 26,9 mois dans le groupe CAR/PAC.

La médiane de survie sans progression a été de 9,2 mois dans le groupe BEV/CAR/PAC versus 6,5 mois dans le groupe CAR/PAC : HR = 0,40 ; IC95% = [0,29-0,54] ; p<0,0001.

Critères de jugement secondaires

Aucune analyse hiérarchique séquentielle ou partage du risque alpha n'ont été prévus au protocole, ainsi les résultats présentés pour les critères secondaires peuvent uniquement être lu à titre informatif, aucune conclusion robuste n'étant possible.

- A la date d'analyse du 30 avril 2014, la médiane de survie globale a été de 24,3 mois dans le groupe BEV/CAR/PAC et de 17,7 mois dans le groupe CAR/PAC.

- A la date d'analyse du 27 janvier 2013, le pourcentage de réponse objective a été de 54% dans le groupe BEV/CAR/PAC et de 26% dans le groupe CAR/PAC. La durée médiane de réponse a été de 8,0 mois dans le groupe BEV/CAR/PAC et de 5,3 mois dans le groupe CAR/PAC.

Cette étude présente la problématique de la population étudiée. Les meilleures réponses observées lors de l'utilisation d'AVASTIN l'ont été chez les patients asiatiques. En parallèle la dose de carboplatine a été réduite de 50% en moyenne chez ces patients du fait d'une plus mauvaise tolérance.

Etude PRONOUNCE⁵

Le laboratoire a fourni la publication de l'étude PRONOUNCE⁵. Il s'agit d'une étude de phase III Américaine, ouverte, randomisée, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association pemetrexed/carboplatine (PEM/CAR) (n=182 patients) versus bevacizumab 15 mg/kg/paclitaxel/carboplatine (BEV/PAC/CAR) (n=179 patients), en traitement de première ligne du cancer pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde récidivant ou avancé, en stade IV, n'ayant pas été traité précédemment par chimiothérapie systématique.

Chaque groupe a reçu 4 cycles de chimiothérapie tous les 21 jours. Les patients n'ayant pas progressé pendant la phase d'induction ont reçu un traitement d'entretien par pemetrexed dans le groupe PEM/CAR et bevacizumab dans le groupe BEV/PAC/CAR.

Il n'y pas eu de démonstration d'une différence entre les deux groupes de traitement pour l'ensemble des critères de jugement :

- **La médiane de survie sans progression jusqu'au premier événement indésirable de grade 4** (critère de jugement principal) a été de 3,9 mois dans le groupe PEM/CAR versus 2,9 mois dans le groupe BEV/PAC/CAR : HR=0,85 ; IC90%= [0,7-1,04] ; p=0,176.

- **La médiane de survie sans progression** (critère de jugement secondaire) a été de 4,4 mois dans le groupe PEM/CAR versus 5,5 mois dans le groupe BEV/PAC/CAR : HR= 1,06; IC95% = [0,84–1,35]; p = 0,610.

- **La médiane de survie globale** (critère de jugement secondaire) a été de 10,5 mois dans le groupe PEM/CAR versus 11,7 mois dans le groupe BEV/PAC/CAR : HR= 1,07 ; IC95%= [0,83–1,36]; p = 0,615.

De plus cette étude présente les limites suivantes : le plan d'analyse statistique prévoyait un risque alpha de 10 % pour le critère de jugement principal (>5% méthodologiquement acceptable), et aucune analyse hiérarchique séquentielle pour les critères secondaires.

Les résultats observés en termes de survie sans progression et de survie globale dans le groupe BEV 15 + PAC/CAR ont donc un rôle informatif au regard des résultats observés dans les autres études présentées dans ce dossier.

Etude POINTBREAK⁶

Le laboratoire a fourni la publication de l'étude PointBreak⁶. Il s'agit d'une étude de phase III Américaine, ouverte, randomisée, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association bevacizumab 15 mg/kg/pemetrexed/carboplatine (BEV/PEM/CAR) (n=472 patients) versus bevacizumab 15 mg/kg/paclitaxel/carboplatine (BEV/PAC/CAR) (n=467 patients), en traitement de première ligne du cancer pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde récidivant ou avancé, en stade IIIB avec épanchement pleural malin ou en stade IV, n'ayant pas été traité précédemment par chimiothérapie systématique.

Chaque groupe a reçu 4 cycles de chimiothérapie tous les 21 jours. Les patients n'ayant pas progressé pendant la phase d'induction ont reçu un traitement d'entretien par bevacizumab + pemetrexed (hors AMM du bevacizumab) dans le groupe BEV/PEM/CAR et bevacizumab dans le groupe BEV/PAC/CAR.

Il n'y pas eu de démonstration d'une entre les deux groupes de traitement en termes de **survie globale** (critère de jugement principal) : la médiane de survie globale a été de 12,6 mois dans le groupe BEV/PEM/CAR versus 13,4 mois dans le groupe BEV/PAC/CAR ; HR= 1,00 ; IC95%= [0,86–1,16]; p = 0,949.

⁵ Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, Weaver RW, Beck JT, Waterhouse DM et al. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2015;10:134-42.

⁶ Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2013;31:4349-57.

Le pourcentage de survie à 12 mois a été de 52,7% dans le groupe BEV/PEM/CAR versus 54,1% dans le groupe BEV/PAC/CAR et le pourcentage de survie à 24 mois a été de 24,4% versus 21,2%.

- **La médiane de survie sans progression** (critère de jugement secondaire) a été de 6,0 mois dans le groupe BEV/PEM/CAR versus 5,6 mois dans le groupe BEV/PAC/CAR. La publication ne précise pas si le risque alpha a été contrôlé pour les critères de jugements secondaires, ainsi il n'est pas possible de conclure sur une véritable différence entre les 2 groupes de traitement et ces données de SSP doivent être lues à titre informatif.

Etude AVAPERL^{7,8}

Le laboratoire a fourni les publications de l'étude AVAPERL^{7,8}. Il s'agit d'une étude de phase III (n=467 patients), ouverte, randomisée, dont l'objectif était d'évaluer, après la phase d'induction (bevacizumab 7,5 mg/kg/cisplatine/pemetrexed tous les 21 jours, 4 cycles), l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'entretien associant bevacizumab 7,5 mg/kg au pemetrexed versus bevacizumab 7,5 mg/kg en monothérapie, en traitement de première ligne du cancer pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde récidivant ou avancé, en stade IIIB avec épanchement pleural malin ou en stade IV, n'ayant pas été traité précédemment par chimiothérapie systématique.

En traitement d'entretien, bevacizumab n'a pas d'AMM en association au pemetrexed. Son indication se limite à la monothérapie. Néanmoins les derniers référentiels nationaux mentionnent cette option en entretien. Cette étude n'apporte pas d'éléments supplémentaires permettant d'évaluer la valeur ajoutée du bevacizumab au regard de ses comparateurs en 1^{ère} ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde.

Ainsi et à titre informatif, les résultats observés dans le groupe traitement d'entretien par BEV 7,5 en monothérapie (n=120 patients) ont été les suivants :

- **La médiane de survie sans progression a été de 6,6 mois.**

- **La médiane de survie globale a été de 15,9 mois et le pourcentage de survie à 24 mois a été de 34,1%.**

9.1.2.2 Données issues d'études non comparatives

Etude BRAIN⁹

Il s'agit d'une étude de phase II, ouverte, non comparative dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bevacizumab 15 mg/kg (AVASTIN) en association au doublet carboplatine/paclitaxel en première ligne de traitement chez 67 patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde avec des métastases cérébrales ayant ou non une mutation activatrice de l'EGFR.

Cette étude ne sera pas développée dans le présent avis, il s'agit d'une étude non comparative ne permettant pas de déterminer l'apport du Bevacizumab par rapport aux autres schémas thérapeutiques disponibles chez les patients atteints de métastases cérébrales. De plus il n'y a pas eu de sélection des patients à l'inclusion selon le statut mutationnel EGFR, or le bevacizumab n'est pas recommandé en première ligne chez les patients mutés.

⁷ Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). J Clin Oncol 2013 ;31(24):3004-11.

⁸ Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. Ann Oncol 2014;25:1044-52.

⁹ Besse B, Le Moulec S, Mazières J, Senellart H, Barlesi F, Chouaid C et al. Bevacizumab in Patients with Non squamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Non randomized, Phase II Study. Clin Cancer Res 2015;21:1896-903.

A titre informatif, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 6,7 mois dans la population totale, ainsi que dans le sous-groupe de patients n'ayant pas de mutation activatrice de l'EGFR (34/67 patients). La médiane de survie globale (critère de jugement secondaire) a été de 16 mois dans la population totale et de 13,1 mois dans le sous-groupe de patients non mutés EGFR.

9.1.2.3 Données issues de méta-analyses

Méta-analyse de Soria et al.¹⁰

Il s'agit d'une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bevacizumab (AVASTIN) associé à une chimiothérapie à base de sels de platine par rapport à la chimiothérapie seule en première ligne de traitement du CBNPC localement avancé, métastatique ou en rechute. Un total de 4 études cliniques (2 études de phase II AVF-0757g et JO19907 et 2 études de phase III ECOG E4599 et AVAiL) ayant répondu aux critères de sélection a été retenu (la sélection des essais apparaît conforme aux recommandations) dans cette revue de la littérature. L'absence d'hétérogénéité significative entre les essais sur les critères de jugement principal et secondaire a été vérifiée.

Les études de phase III (E4599 et AVAiL) ont déjà été individuellement évaluées par la Commission ou dans ce présent avis.

Cette méta-analyse a inclus 2 194 patients, dont 1 313 dans le groupe bevacizumab + chimiothérapie et 881 dans le groupe chimiothérapie seule. Entre 75 à 80% des patients étaient atteints d'un adénocarcinome, 6 à 8% d'un carcinome à grandes cellules et entre 14 à 16% d'un autre type histologique. Parmi les patients inclus, 41% avaient un indice de performance ECOG de 0 et 59% un indice de 1.

Résultats

Au total, 1 563 décès sont survenus.

En termes de survie globale (critère de jugement principal), les résultats de cette méta-analyse suggèrent la supériorité de l'association bevacizumab + chimiothérapie (doublet à base de sels de platine) à la chimiothérapie seule : HR= 0,90 ; IC95%= [0,81-0,99] ; P=0,03.

En termes de survie sans progression (critère de jugement secondaire), les résultats de cette méta-analyse suggèrent la supériorité de l'association bevacizumab + chimiothérapie (doublet à base de sels de platine) à la chimiothérapie seule : HR=0,72, IC95%= [0,66-0,79] ; P<0,001.

Méta-analyse de Botrel et al.¹¹

Il s'agit d'une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bevacizumab (AVASTIN) associé à une chimiothérapie à base de sels de platine par rapport à la chimiothérapie seule en première ligne de traitement du CBNPC localement avancé, métastatique ou en rechute. Au total, les études retenues ont été les mêmes que celles observées dans la précédente méta-analyse de Soria et al¹⁰.

Les critères de jugement ont été : le pourcentage de réponse globale, la survie sans progression et la survie globale.

Les résultats ont été présentés selon le schéma posologique de bevacizumab administré (7,5 mg/kg et 15 mg/kg) (cf tableau 1).

¹⁰ Soria JC, Mauguén A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24:20-30.

¹¹ Botrel TE, Clark O, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2011;74:89-97.

Tableau 1 : Résultats

		Bevacizumab/chimiothérapie versus chimiothérapie			
		Bevacizumab à 7,5 mg/kg		Bevacizumab à 15 mg/kg	
		RR ou HR	p	RR ou HR	p
Taux de réponse globale, RR (IC_{95%})	Modèle à effet fixe	0,58 (0,46-0,74)	P<0,00001	0,53 (0,45-0,63)	P<0,00001
	Modèle à effet aléatoire	0,58 (0,46-0,74)	P<0,00001	0,54 (0,44-0,67)	P<0,00001
Survie sans progression, HR (IC_{95%})	Modèle à effet fixe	0,78 (0,68-0,90)	P=0,0005	0,72 (0,65-0,80)	P<0,00001
	Modèle à effet aléatoire	0,80 (0,66-0,97)	P=0,02	0,70 (0,58-0,85)	P=0,0003
Survie globale, HR (IC_{95%})	Modèle à effet fixe	0,92 (0,77-1,09)	P=0,33	0,89 (0,80-1,00)	P=0,04
	Modèle à effet aléatoire	0,92 (0,77-1,09)	P=0,33	0,90 (0,76-1,07)	P=0,23

9.1.2.4 Données issues de cohortes observationnelles

Le laboratoire a fourni 5 études de cohorte observationnelles.

Les études de cohorte issues de la base SEER-Medicare ne seront pas décrites. Celles-ci concernent un sous-groupe de patients, les patients âgés de plus de 65 ans, les données extraites ne représentent donc pas la population totale d'AMM.

L'étude ARIES¹², est une étude de cohorte observationnelle, réalisée au Etats-Unis (248 centres). L'objectif de cette étude était d'observer l'efficacité et la tolérance du bevacizumab associé à une chimiothérapie en 1^{ère} ligne de traitement systémique, en vie réelle et sur un grand échantillon de patients ayant un CBNPC en stade IIIB ou stade IV et n'ayant pas été traité précédemment par chimiothérapie systémique. Les patients pouvaient être inclus à condition d'être éligibles à un traitement par bevacizumab et être traités par bevacizumab depuis 4 mois maximum. Les inclusions se sont déroulées entre novembre 2006 et juin 2009.

Au total 1 967 patients ont été inclus, l'âge moyen des patients était de 65 ans (53% d'hommes). Parmi les chimiothérapies associées au bevacizumab, 91% étaient des bithérapies à base de sels de platine et 62% l'association carboplatine/paclitaxel, 24% carboplatine associée à une molécule différente du paclitaxel et 4% des doublets à base de cisplatine.

Au moment de l'analyse de l'étude, 1 723 patients étaient décédés.

La médiane de SSP a été de 6,6 mois (IC95% = [6,3–6,9]) et la médiane de SG a été de 13 mois (IC95% = [12,2–13,8]).

L'étude SAIL¹³, est une étude de cohorte observationnelle internationale (40 pays). L'objectif de cette étude était d'observer la tolérance (critère de jugement principal) et l'efficacité (SSP et SG : critères de jugements secondaires) du bevacizumab associé à une chimiothérapie en 1^{ère} ligne de traitement systémique, en vie réelle et sur un grand échantillon de patients ayant un CBNPC en stade IIIB, stade IV ou en rechute non épidermoïde et n'ayant pas été traité précédemment par chimiothérapie systémique. Les patients pouvaient être inclus à condition d'être éligibles à un

¹² Lynch TJ Jr, Spigel DR, Brahmer J, Fischbach N, Garst J, Jahanzeb M et al. Safety and effectiveness of bevacizumab-containing treatment for non-small-cell lung cancer: final results of the ARIES observational cohort study. J Thorac Oncol 2014;9:1332-9.

¹³ Crinò L, Dansin E, Garrido P, Griesinger F, Laskin J, Pavlakis N et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAIL, MO19390): a phase 4 study. Lancet Oncol 2010;11:733-40.

traitement par bevacizumab et être traités par bevacizumab depuis 4 mois maximum. Les inclusions se sont déroulées entre août 2006 et juin 2008.

Au total 2 212 patients ont été inclus, l'âge moyen des patients était de 58,8 ans (60% d'hommes). Les patients étaient traités par bevacizumab 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg en association à une chimiothérapie, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles maximum ou jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Parmi les chimiothérapies associées au bevacizumab, 49% étaient des doublets à base de carboplatine, 37% des doublets à base de cisplatine.

Au moment de l'analyse de l'étude, 1 489 patients (77%) étaient décédés.

La médiane de SSP a été de 7,8 mois (IC95% = [7,5–8,1]) et la médiane de SG a été de 14,6 mois (IC95% = [13,8–15,3]).

L'étude EOLE¹⁴, est une étude de cohorte observationnelle, réalisée en France (112 centres). L'objectif de cette étude était d'observer l'efficacité et la tolérance du bevacizumab associé à une chimiothérapie en 1ère ligne de traitement systémique, dans le cadre de la prise en charge médicale en France des patients ayant un CBNPC non épidermoïde en stade IIIB, stade IV ou en rechute et n'ayant pas été traité précédemment par chimiothérapie systématique.

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

Les critères de jugement secondaires comprenaient notamment :

- La description des caractéristiques des patients traités en première ligne d'un CBNPC localement avancé ou métastatique par l'association chimiothérapie/AVASTIN ;
- La description des modalités d'utilisation d'AVASTIN ;
- La survie globale (SG) définie comme le temps entre le début du traitement par AVASTIN et le décès du patient au plus tard lors de la visite du 18^{ème} mois ;
- La tolérance d'AVASTIN en association à la chimiothérapie.

Au total 407 patients ont été inclus et traités, l'âge moyen des patients était de 60 ans (68% d'hommes). Les inclusions se sont déroulées entre février 2010 et juillet 2011.

Résultats

- La médiane de SSP a été de 6,9 mois (IC95% = [6,0–7,5]).

- Le traitement par bevacizumab a été instauré à la dose de 7,5 mg/kg chez 274 patients (68%) et à la dose de 15 mg/kg chez 125 patients (31%). Parmi les chimiothérapies associées au bevacizumab les principales ont été les associations cisplatine/pemetrexed (48%), carboplatine/paclitaxel (24%) and carboplatine/pemetrexed (13%). La durée médiane de traitement par bevacizumab a été de 4,4 mois et le nombre médian de cycles a été de 5 cycles.

- Au moment de l'analyse finale de l'étude, 240 patients (59%) étaient décédés. La médiane de SG a été de 12,8 mois (IC95% = [10,4–14,7]).

09.2 Tolérance

9.2.1 Etudes E4599 et AVAIL

Les données de tolérance des études E4599 et AVAIL ont déjà été présentées dans l'Avis de transparence du 14/05/2008.

Pour rappel :

- Dans l'étude E4599, La durée de suivi de tolérance a été de 12,1 mois dans le groupe BEV/CAR/PAC contre 9,6 mois dans le groupe CAR/PAC.

¹⁴ Rapport de l'étude EOLE.

Tableau 2 : Effets indésirables principaux dans l'étude E4599

	PAC/CAR+BEV		PAC/CAR	
N	427		441	
	Grades ≥3	Grade 5	Grades ≥ 3	Grade 5
Effets indésirables n (%)				
Hémorragie	19 (4,4 %)	8 (1,9 %)	5 (1,1 %)	3 (0,7 %)
Hémoptysie	7 (1,6 %)	5 (1,2 %)	2 (0,5 %)	1 (0,2 %)
Événement thromboembolique veineux	20 (4,7 %)	1 (0,2 %)	14 (3,2 %)	0
Événement thromboembolique artériel	10 (2,3 %)	5 (1,2 %)	6 (1,4 %)	1 (0,2 %)
Hypertension artérielle	32 (7,5 %)	0	3 (0,7 %)	0
Protéinurie	13 (3 %)	0	0	0
Insuffisance cardiaque congestive	1 (0,2 %)	0	2 (0,5 %)	0

- Dans l'étude AVAIL, les effets indésirables les plus fréquents chez les patients ayant reçu le traitement par bevacizumab (BEV), ont été les hémorragies et l'hypertension artérielle.
- Le taux d'hémorragies pulmonaires de grades ≥ 3 a été respectivement de 2% (5/330), 1% (3/329) et 0,7 % (1/327) dans les groupes BEV 7,5 + CIS/GEM, BEV 15 + CIS/GEM et placebo + CIS/GEM.
 - Le taux d'hémorragies pulmonaires de grade 5 (fatales) a été respectivement de 1% (4/330) et <1% (2/329) dans les groupes BEV 7,5 + CIS/GEM et BEV 15 + CIS/GEM.
 - Une proportion similaire de patients a quitté l'étude pour des raisons de tolérance : respectivement 32 %, 31 % et 39 % dans les groupes Placebo + CIS/GEM, BEV 7,5 + CIS/GEM et BEV 15 + CIS/GEM.
 - Les autres effets indésirables de grades ≥ 3 ont été, une neutropénie (40% dans le groupe BEV 7,5 + CIS/GEM, 36% dans le groupe BEV 15 + CIS/GEM, 32% dans le groupe placebo + CIS/GEM), thrombocytopénie (27%, 23%, 23%), anémie (10%, 10%, 13%) hypertension (6%, 9%, 2%).

9.2.2 Tolérance chez les patients avec métastases cérébrales^{9,15}

Le laboratoire a fourni les publications de deux études non comparatives, une étude rétrospective de Besse et al.¹⁵ et l'étude BRAIN⁹, dont l'objectif était d'évaluer la survenue d'hémorragies cérébrales chez des patients atteints de CBNPC métastatiques avec métastases cérébrales et traités par bevacizumab. La contre-indication initiale (lors de la première AMM délivrée par l'EMA dans l'indication « cancer du sein ») d'utilisation du bevacizumab chez des patients atteints de métastases cérébrales a été levée le 23/03/2009 sur la base des résultats de l'étude rétrospective de Besse et al.¹⁵.

Cette étude rétrospective regroupe les données des patients traités par bevacizumab et atteints de métastases cérébrales. Ces patients ont été extraits de 13 études comparatives randomisées, 2 études observationnelles et 2 études prospectives pour lesquelles la présence de métastases cérébrales n'était pas un critère d'exclusion.

Au total, 7 patients sur 553 patients (1%) avec métastases cérébrales et traités par bevacizumab ont eu une hémorragie cérébrale de :

¹⁵ Besse B, Lasserre SF, Compton P, Huang J, Augustus S, Rohr UP. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. Clin Cancer Res 2010;16:269-78

- Grade 1 : 2 patients (15 jours et 151 jours après l'arrêt du traitement).
- Grade 2 : 1 patient (1 jour avant l'arrêt de son traitement).
- Grade 3 : 1 patient (8 jours après l'arrêt de son traitement).
- Grade 4 : 3 patients (10 jours, 12 jours et 21 jours avant l'arrêt de leur traitement).

L'étude BRAIN⁹ est une étude prospective, de phase II, ouverte et non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bevacizumab 15 mg/kg chez des patients ayant un CBNPC non épidermoïde et ayant des métastases cérébrales asymptomatiques (non-inclusion des patients ayant des métastases cérébrales symptomatiques, traitées ou hémorragiques ainsi que les patients ayant eu un précédent traitement anti-angiogénique). Le bevacizumab a été évalué dans deux groupes de traitement :

- groupe 1 : association au doublet carboplatine/paclitaxel en première ligne de traitement (n=67) ;
- groupe 2 : association à l'erlotinib en deuxième ligne de traitement chez les patients non mutés (n=34).

L'âge moyen des patients était de 61 ans (69% d'hommes).

Les patients recevaient 6 cycles de chimiothérapie au maximum selon une période d'un cycle de tous les 21 jours.

Dans le groupe 1, le pourcentage d'événements indésirables de grades ≥ 3 a été de 84% (56/67 patients), les principaux ont été la neutropénie (43%) et la thrombocytopénie (12%).

Parmi les EI d'intérêt, les principaux EI de grades ≥ 3 ont été la thromboembolie veineuse (10%, 7 patients), une protéinurie (4%, 3 patients), l'hypertension (3%, 2 patients) et la thromboembolie artérielle (2%, 1 patient).

Une hémorragie intracrânienne de grade 1 a été rapportée, 21 jours après l'arrêt du traitement.

Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement pour EI a été de 12% (8 patients).

9.2.3 Etudes observationnelles

Dans l'étude ARIES¹², le pourcentage d'événements indésirables (EI) et d'événements indésirables graves (EIG) a été respectivement de 19,7% et 10,9%.

Le traitement par bevacizumab a été interrompu temporairement pour des raisons de toxicité chez 124/1 967 patients (6,3%) et 269 (13,7%) l'ont arrêté de façon définitive.

Les principaux EI de grades ≥ 3 ont été : thromboembolies artérielles (2,2%) et veineuses (6,1%), perforation intestinale (1,1%), hypertension (4,4%) et hémorragies (4,1%).

Le pourcentage d'hémorragies pulmonaires sévères de grades 3-5 a été de 1,2% et d'hémorragies cérébrales de grades 3-5 a été de 0,2%.

Dans l'étude SAiL¹³

Le pourcentage d'EI de grades ≥ 3 a été de 11% (242/2212). Les principaux ont été : événements thromboemboliques (8%), hypertension (6%), saignements (4%), protéinurie (3%), et hémorragies pulmonaires (1%), perforation gastro-intestinale (1%).

Le pourcentage de patients décédés suite à la survenue d'un EI a été de 3% (57 patients), dont les principaux ont été les événements thromboemboliques (26 patients, 1%) et les saignements (17 patients, 1%).

Dans l'étude EOLE¹⁴ (cohorte observationnelle française), le bevacizumab a été interrompu chez 356 patients (89%). Les principales raisons ont été la progression de la maladie chez 180 patients (52%), et le bevacizumab a été arrêté suite à la survenue d'une toxicité chez 71 patients (21%).

Le pourcentage d'événements indésirables de grades 3 ou 4 a été de 36% (148/415).

Les EI de grades 3-4 considérés comme liés au bevacizumab étaient majoritairement de type embolie pulmonaire (1,2%), hypertension (1,0%), épistaxis (0,7%) et neutropénie (0,7%).

Au total, 6 décès ont été imputés au bevacizumab: perforation intestinale, tachycardie et dissociation atrio-ventriculaire, dyspnée, hématémèse et pancytopenie, arrêt respiratoire aigu et hémoptysie et anorexie.

9.2.4 Rapport des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 26/02/2014 au 25/02/2015 :

Durant cette période, le nombre de patients exposés à AVASTIN a été estimé à 320 548 patients. Un total de 10 692 cas de pharmacovigilance médicalement confirmés a été rapporté, dont 5 499 (51,4%) cas graves et 1 384 cas évoluant vers le décès du patient. Ces cas représentent un total de 30 039 effets indésirables, dont 5 810 (19,3%) événements graves.

Les événements indésirables les plus fréquemment déclarés ont été :

- « Affections oculaires » : 23,5 % des effets indésirables rapportés. Les effets le plus souvent rapportés ont été vision trouble (9,2%) et acuité visuelle réduite (8,6%).
- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » : 15,5% des effets indésirables rapportés. Les effets le plus souvent rapportés ont été « progression de la maladie » (31,8%) et « décès » (16,3%).
- « Affections gastro-intestinales » : 8,9 % des effets indésirables rapportés. Les effets le plus souvent rapportés ont été « diarrhée » (13,6%) et « nausée » (13,0%).

Des modifications ont été apportées au RCP :

- Mise à jour des données post-AMM sur la survenue d'anomalies fœtales chez des femmes traitées par bevacizumab seul ou en association à des chimiothérapies connues pour être embryotoxiques.
- Ajout du risque d'ostéonécrose non-mandibulaire observable dans la population pédiatrique (population hors-AMM).

9.2.5 Plan de gestion des risques

AVASTIN (toutes indications confondues) fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen. La dernière version date du 13 avril 2015 et a été fournie par le laboratoire.

Risques identifiés importants sont :

- Saignements / Hémorragies
- Hémorragie pulmonaire
- Protéinurie
- Accidents thromboemboliques artériels
- Hypertension artérielle
- Insuffisance cardiaque congestive
- Complications de la cicatrisation des plaies
- Perforation gastro-intestinale
- Syndrome de leuco-encéphalopathie postérieur réversible
- Neutropénie
- Accidents thromboemboliques veineux
- Fistule (autre que gastro-intestinales)
- Microangiopathie thrombotique
- Hypertension pulmonaire
- Insuffisance ovarienne
- Réaction d'hypersensibilité / réactions liées à la perfusion
- Perforation de la vésicule biliaire
- Neuropathie périphérique sensorielle
- Troubles cardiaques (autres que l'insuffisance cardiaque congestive et les accidents thromboemboliques artériels)
- Ostéonécrose de la mâchoire
- Fasciite nécrosante
- Utilisation hors AMM (utilisation intra-vitréenne)
- Troubles du développement embryo-fœtal
- Ostéonécrose chez les enfants

Les informations manquantes sont :

- Profil de sécurité du bevacizumab dans le traitement du cancer bronchopulmonaire non à petites cellules, en association avec différentes combinaisons de traitements
- Effets à long terme chez l'enfant
- Utilisation du bevacizumab chez les patients présentant une insuffisance rénale
- Utilisation du bevacizumab chez les patients présentant une insuffisance hépatique
- Allaitement

09.3 Résumé & discussion

Dans le cadre de la réévaluation du SMR et l'ASMR d'AVASTIN en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement de première ligne des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, le laboratoire a fourni : 6 études de phase III comparatives, 1 étude de phase II non comparative, 2 méta-analyses et 3 études de cohortes observationnelles.

9.3.1 Rappel des principales données déjà évaluées par la Commission dans son avis du 14/05/2008

- Deux études de phase III, randomisées, en double aveugle (E459 et AVAiL), déjà décrites dans l'avis d'inscription du 14 mai 2008, ainsi et pour rappel :

Dans l'étude E4599 :

- médiane de survie globale : 12,3 mois pour le groupe bevacizumab 15 mg/kg/paclitaxel/carboplatine versus 10,3 mois dans le groupe paclitaxel/carboplatine (*hazard ratio* : 0,80 [0,69-0,93] ; $p=0,003$), soit un gain absolu de 2 mois.

Dans l'étude AVAiL :

- médiane de survie sans progression : 6,7 mois dans le groupe bevacizumab 7,5 mg/kg/cisplatine/gemcitabine versus 6,1 mois dans le groupe placebo/cisplatine/gemcitabine HR=0,75 ; IC95%= [0,62-0,91] ; $p=0,0026$.
- médiane de survie sans progression a été de 6,5 mois dans le groupe bevacizumab 15 mg/kg/cisplatine/gemcitabine versus 6,1 mois dans le groupe placebo/cisplatine/gemcitabine HR=0,82 ; IC95%= [0,68-0,98] ; $p=0,0301$.

9.3.2 Nouvelles données d'efficacité

- Etude BEYOND

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée en double aveugle, réalisée en Chine chez 276 patients ayant un CBNPC non épidermoïde, localement avancé, métastatique ou en rechute.

La médiane de survie sans progression a été de 9,2 mois dans le groupe bevacizumab/carboplatine/paclitaxel versus 6,5 mois dans le groupe carboplatine/paclitaxel : HR = 0,40 ; IC95% = [0,29-0,54] ; $p<0,0001$.

A titre informatif (risque alpha non contrôlé sur les critères de jugements secondaires), la médiane de survie globale a été de 24,3 mois dans le groupe BEV/CAR/PAC et de 17,7 mois dans le groupe CAR/PAC

- Etude BRAIN⁹

Il s'agit d'une étude de phase II, ouverte, non comparative réalisée chez 67 patients atteints de CBNPC non épidermoïde et ayant des métastases cérébrales asymptomatiques.

Cette étude réalisée en ouvert est non comparative et ne permet donc pas de quantifier l'apport thérapeutique d'AVASTIN dans cette indication. A titre informatif : les médianes de SSP et SG ont été respectivement de 6,7 mois et 16 mois dans la population totale.

➤ Méta-analyses^{10,11}

Les 2 méta-analyses fournies par le laboratoire regroupent chacune les 4 mêmes études cliniques (2 études de phase II AVF-0757g et JO19907 et 2 études de phase III ECOG E4599 et AVAiL). Les patients inclus dans ces méta-analyses sont issues majoritairement des études E4599 et AVAiL déjà présentées.

Ces méta-analyses suggèrent un gain en survie sans progression de l'association bevacizumab + chimiothérapie versus chimiothérapie en 1^{ère} ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde localement avancé, métastatique ou en rechute.

La méta-analyse de Soria et al.¹⁰ suggère un gain en survie globale. La méta-analyse de Botrel et al.¹¹ suggère un gain en survie globale uniquement pour le dosage de bevacizumab 15 mg/kg.

Ces méta-analyses ne présentent pas de biais majeurs (sélection des essais apparaît conforme aux recommandations et absence d'hétérogénéité significative entre les essais sélectionnés sur l'ensemble des critères de jugement).

➤ Etude PRONOUNCE⁵

Il s'agit d'une étude de phase III Américaine, ouverte, randomisée, réalisée chez 361 patients ayant un CBNPC non épidermoïde récidivant ou avancé, en stade IV, n'ayant pas été traité précédemment par chimiothérapie systémique

Aucune différence n'a été observée en termes de survie sans progression ou de survie globale entre les groupes de traitement pemetrexed/carboplatine et bevacizumab 15 mg/kg/paclitaxel/carboplatine.

➤ Etude PointBreak⁶

Il s'agit d'une étude de phase III Américaine, ouverte, randomisée, réalisée chez 939 patients ayant un CBNPC non épidermoïde récidivant ou avancé, en stade IIIb ou IV, n'ayant pas été traité précédemment par chimiothérapie systémique

Aucune différence n'a été observée en termes de survie globale entre les groupes bevacizumab 15 mg/kg + pemetrexed/carboplatine et bevacizumab 15 mg/kg + paclitaxel/carboplatine (BEV/PAC/CAR).

➤ Etude AVAPERL^{7,8}

Il s'agit d'une étude de phase III (n=467 patients), ouverte, randomisée, ayant comparé en traitement d'entretien, après une première phase d'induction, l'association bevacizumab 7,5 mg/kg/pemetrexed au bevacizumab 7,5 mg/kg en monothérapie. Néanmoins, l'indication du bevacizumab en traitement d'entretien se limite à la monothérapie, ainsi cette étude n'apporte pas d'éléments supplémentaires permettant d'évaluer la valeur ajoutée du bevacizumab au regard de ses comparateurs en 1^{ère} ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde. A titre informatif, dans le groupe bevacizumab en monothérapie après une phase d'induction (bevacizumab 7,5 mg/kg/cisplatine/pemetrexed tous les 21 jours, 4 cycles), les médianes de survie sans progression et de survie globale ont été respectivement de 6,6 et 15,9 mois.

➤ Etudes de cohortes observationnelles ARIES¹² (Etats-Unis), SAiL¹³ (internationale) et EOLE¹⁴ (France)

Les résultats de ces études n'ont pas valeur de démonstration et ne permettent pas de quantifier l'apport thérapeutique d'AVASTIN dans cette indication. A titre informatif, les médianes de survie sans progression ont été respectivement de 6,6 mois, 7,8 mois et 6,9 mois, et les médianes de survie globale ont été respectivement de 13 mois, 14,6 mois et 12,8 mois.

En termes de tolérance, les principaux événements indésirables observés dans l'ensemble des études ont été les thromboembolies artérielles et veineuses, la neutropénie, la thrombocytopénie, l'hypertension artérielle, les hémorragies (pulmonaire, perforation intestinale, épistaxis) et la protéinurie.

Depuis le précédent avis du 14/05/2008, de nouvelles études de tolérance ont été publiées^{9,15} et les métastases cérébrales ne sont plus considérées comme une contre-indication à l'utilisation du bevacizumab.

Enfin et selon les experts :

- L'association d'AVASTIN à une chimiothérapie comportant des sels de platine améliore significativement le pourcentage de réponse, la survie sans progression voir la survie globale (selon les études) indépendamment de la dose d'AVASTIN ; il n'existe pas de relation dose-efficacité claire et la dose de 7,5 mg/kg peut être considérée comme la dose à utiliser dans cette indication.
- Les deux stratégies principalement à l'heure actuelle diffèrent selon les centres de référence. Le doublet de chimiothérapie à base de sels de platine le plus utilisé aujourd'hui est l'association CIS/PEM, 4 cycles suivi de pemetrexed comme traitement d'entretien s'il n'y a pas progression de la maladie. L'association d'AVASTIN et CAR/PAC suivie d'AVASTIN monothérapie en entretien a démontré une efficacité similaire chez les patients porteurs d'un adénocarcinome, cependant les deux stratégies n'ont pas été directement comparées dans une étude de phase III. L'association d'AVASTIN avec des doublets de platine autre que CAR/PAC (comme CIS/GEM ou CIS/Pem) est possible, cependant, compte tenu de l'efficacité de CIS/PEM chez les patients porteurs d'un adénocarcinome, si l'on ne souhaite pas utiliser le doublet CAR/PAC en association à AVASTIN, CIS/PEM est préférable à CIS/GEM.
- Les patients susceptibles de recevoir un traitement par AVASTIN sont bien définis : patients avec un bon état général (indice de performance ECOG 0-1), porteur d'un adénocarcinome métastatique avec ou sans métastases cérébrales (si elles n'ont pas saigné), et pas de contre-indication à recevoir l'AVASTIN. Les critères d'inéligibilité à l'AVASTIN sont désormais bien connus : hémoptysie supérieure à 2,5mL, chirurgie lourde dans les 28 jours précédents, tumeur au contact des gros vaisseaux thoraciques et pathologie cardio-vasculaire. L'âge est une variable que chaque médecin doit intégrer à l'indication d'AVASTIN, l'utilisation d'AVASTIN chez des patients de plus de 70 ans reste discuté.
- L'apport d'AVASTIN chez des patients ayant des métastases cérébrales est important, avec un pourcentage de réponses élevé. Il s'agit, en l'absence de contre-indication, du standard de traitement des métastases cérébrales non traitables par stéréotaxie.
- Les événements indésirables observés avec AVASTIN dans le traitement du CBNPC non épidermoïde sont des événements attendus et gérables par les médecins entraînés. Le risque de saignement est cliniquement non-significatif si on respecte les critères de prescription connus d'AVASTIN.
- Les différentes études de cohortes en vie réelle présentées confirment les résultats observés dans les essais cliniques, les durées de SSP et de SG sont similaires.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations professionnelles nationales (INCa 2015²) et européennes (ESMO 2014^{3,4}), la stratégie thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer bronchique inopérable doit être orientée, dès la 1ère ligne de traitement, en fonction de la présence ou non de la mutation EGFR détectée au niveau tumoral.

En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK, ou si le statut mutationnel de la tumeur n'est pas disponible ou incertain, le traitement standard de première ligne des patients à un stade avancé, non opérable, ou métastatique de la maladie repose sur une bithérapie à base de sels de platine.

Dans le cas d'un CBNPC de type non épidermoïde, les doublets de chimiothérapie recommandés associent cisplatine ou en cas de contre-indication carboplatine à la gemcitabine, à la vinorelbine, au paclitaxel, au docetaxel ou au pemetrexed.

L'association d'AVASTIN (bevacizumab) à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (carboplatine + paclitaxel préférentiellement) est recommandée (en l'absence : d'hémoptysie supérieure à 2,5 mL, de chirurgie lourde dans les 28 jours précédents, de tumeur au contact des gros vaisseaux thoraciques et de pathologie cardio-vasculaire) chez les patients ayant un indice de performance 0-1. Avant toute instauration d'AVASTIN, le

choix de ce traitement dans la population des patients de plus de 70 ans, devrait être discuté en consultation d'oncogériatrie.

Au total, AVASTIN est une option thérapeutique en 1^{ère} ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde.

Selon les experts, les deux stratégies principales utilisées en France sont l'association cisplatine/pemetrexed en association ou non à l'AVASTIN et l'association AVASTIN/carboplatine/paclitaxel. Il n'existe pas d'effet-dose clairement établi, par conséquent et en accord avec les experts le bevacizumab en association à un doublet à base de sels de platine doit être utilisé à la dose de 7,5 mg/kg, excepté lorsqu'il est associé au carboplatine/paclitaxel, stratégie pour laquelle seule la dose de 15 mg/kg a été évaluée dans les études cliniques.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules, est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer bronchique non à petites cellules, dont l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, 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 :

En termes de santé publique, le poids induit par le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, en particulier chez les patients qui relèvent de l'indication de l'AMM (notamment chimiothérapie de première ligne, cancer non à prédominance épidermoïde), est important. En effet, ce cancer, dont la fréquence est relativement élevée, est responsable d'une forte morbi-mortalité.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer est un besoin de santé publique inscrit dans le Plan cancer 2014-2019.

Malgré l'existence de nombreuses possibilités thérapeutiques, il existe un besoin thérapeutique important en termes de santé publique dans cette pathologie dans la mesure où les patients sont rapidement en échec.

Cependant, les données actuellement disponibles sont insuffisantes, et en l'état, ne permettent pas de conclure qu'AVASTIN puisse avoir un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité liée au CBNPC par rapport aux thérapeutiques existantes. De plus, aucune donnée ne permet d'apprécier l'impact de cette spécialité en termes de qualité de vie.

En l'état actuel des connaissances, il est donc difficile de présumer de la réponse qu'AVASTIN pourrait apporter au besoin de santé publique identifié.

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AVASTIN 25 mg/ml reste important dans l'indication « 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 ».

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'AVASTIN, en association à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.

011.3 Population cible

La population cible d'AVASTIN est représentée par les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique non porteur d'une mutation de l'EGFR et qui relèvent d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne.

En 2012, le nombre de patients incidents atteints de cancer du poumon a été de 39 495 en France (INCa¹⁶).

Le CBNPC représente près de 75% à 80% des cas¹, soit 29 621 à 31 596 patients. Les CBNPC épidermoïdes sont exclus de la population cible, ils représentent 40 % des CBNPC¹ ; les CBNPC non épidermoïdes représentent donc 17 772 à 18 957 patients.

Les stades localement avancés ou métastatiques correspondent aux stades IIIA, IIIB et IV. Les stades avancés IIIA, sont à exclure car ils relèveraient d'un traitement chirurgical.

Ainsi, parmi les CBNPC, les stades IIIB et IV représenteraient près de 63%¹⁷, soit 11 196 à 11 942 patients.

Enfin, les patients porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR devront être traités en première ligne respectivement par un ITK de l'EGFR, et ne pourront donc pas recevoir AVASTIN. La présence d'une mutation activatrice de l'EGFR est retrouvée en France pour environ 10% des cas de CBNPC¹⁸.

Sur ces bases, la population cible d'AVASTIN dans l'indication CBNPC non épidermoïde en 1^{ère} ligne serait de 10 080 à 10 750 cas par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde, ayant un indice de performance 0-1 (en l'absence : d'hémoptysie supérieure à 2,5mL, de chirurgie lourde dans les 28 jours précédents, de tumeur au contact des gros vaisseaux thoraciques et de pathologie cardio-vasculaire) sans associer le bevacizumab à une chimiothérapie à base de sels de platine. Cet avis tient compte des alternatives restreintes dans la prise en charge de cette maladie et de l'apport de ce médicament dans la stratégie thérapeutique.

¹⁶ INCa. Les cancers en France – Edition 2014. Janvier 2015.

¹⁷ Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Bénichou-Flurin M et al. Epidemiologic of primary bronchial carcinoma management in the general French hospital centers. Rev Mal Respir 2002;19:727-34.

¹⁸ INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014.