



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 mai 2008

AVASTIN 25 mg/ml

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

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

Laboratoires ROCHE

bévacizumab

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie.

L01XC07

Dates de l'AMM et rectificatifs:

AMM centralisée : 12 janvier 2005 : cancer colorectal métastatique

Rectificatifs d'AMM :

27 mars 2007, extension d'indication : cancer du sein métastatique

21 août 2007, extension d'indication : à évaluer

Motif de la demande : Inscription collectivités dans l'extension d'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 ».

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Bévacizumab

1.2. Originalité

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois.

1.3. Indications

- « Avastin (bévacizumab) 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.
- 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. »**

1.4. 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.

Populations particulières :

Enfant et adolescent : la tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les enfants et chez les adolescents. L'utilisation d'Avastin n'est pas recommandée dans cette population, du fait du manque de données de tolérance et d'efficacité.

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

Insuffisant rénal : la tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisant hépatique : la tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants hépatiques. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique dans le cancer bronchique non à petites cellules

Cytotoxiques utilisés seuls ou en association :

- GEMZAR (gemcitabine)
- NAVELBINE (vinorelbine)
- TAXOTERE (docétaxel)
- TAXOL (paclitaxel), et ses génériques
- ADRIBLASTINE (doxorubicine)
- TARCEVA (erlotinib)
- ALIMTA (pemetrexed)
- HOLOXAN (ifosfamide)

Cytotoxiques utilisés en association :

- CISPLATYL (cisplatine), et ses génériques
- CARBOPLATYL (carboplatine), et ses génériques

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans l'extension d'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 », le laboratoire a versé au dossier l'étude E4599^[1] ainsi que l'étude AVAIL (BO17704) ; pour cette dernière, les analyses intermédiaires ont été présentées.

3.1. Etude E4599

Objectif :

Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association paclitaxel/carboplatine (PAC/CAR) + bévacicumab (BEV) *versus* PAC/CAR seule, en traitement de première ligne du cancer pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) récidivant ou avancé, en stade IIIB avec épanchement pleural malin ou stade IV, n'ayant pas été traité précédemment par chimiothérapie systématique.

Méthodologie :

Il s'agit d'une étude ouverte de phase II/III, contrôlée randomisée^[2]. Le groupe BEV a été traité à la dose 15 mg/kg de poids en intra-veineux toutes les 3 semaines, pendant 90 minutes (434 patients), immédiatement après CAR. Les posologies des chimiothérapies associées ont été les suivantes : 200 mg/m² de PAC en perfusion IV pendant 3 heures; CAR à une dose calculée pour produire une aire sous la courbe de 6 mg/ml/min administrée par voie IV, pendant 15-30 minutes immédiatement après PAC.

La chimiothérapie a été répétée tous les 21 jours pour un total de 6 cycles, sauf en cas de progression de la maladie ou de survenue d'événements indésirables intolérables. Il s'agit d'un schéma usuel de chimiothérapie.

Dans le groupe CAR/PAC, l'évaluation de la tumeur a été réalisée aux semaines 7, 13 et après la fin du traitement tous les 3 mois jusqu'à progression.

Dans le groupe comprenant BEV, l'évaluation de la tumeur a été réalisée à la semaine 7 et 13, et tous les 3 cycles (9 semaines) jusqu'à progression.

Pour les 2 groupes, après arrêt du traitement, les événements indésirables ont été collectés tous les 3 mois pendant les 2 premières années puis tous les 6 mois pendant les 3 années suivantes si les patients avaient eu un effet indésirable sévère à long terme (grade \geq 3) non rapporté précédemment.

Critères de jugement :

Le critère principal d'efficacité a été la survie globale, définie comme le temps entre la date de la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires d'efficacité ont été : le taux de réponse objective^[3], la durée de la réponse objective, la survie sans progression, la survenue d'événements indésirables. La

¹ Sandler A, Gray R, Perry M *et al.*, *Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bévacicumab for Non-Small-Cell Lung Cancer*, N Engl J Med 2006;355:2542-50.

² Il est à signaler que le protocole de l'étude E4599 a été amendé 9 fois

³ Rapport entre le nombre de patients répondeurs et le nombre total de patients évaluables pour ce critère

réponse objective (partielle⁴ +complète⁵) au traitement a été évaluée selon le *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST^[6, 7]).

Critères d'inclusion :

- patients adultes d'au moins 18 ans
- ayant une tumeur histologiquement et cytologiquement confirmée non à petites cellules;
- n'ayant pas déjà été traités par chimiothérapie pour récurrence locale ou cancer bronchique métastatique (traitement de première ligne).

Critères de non inclusion :

- patients atteints de cancer de type épidermoïde (prédominant dans le cas de tumeurs mixtes) ;
- chimiothérapie préalable ou concomitante ;
- antécédent d'hémoptysie importante (> ½ cuillère à soupe) ;
- dysfonction organique ;
- statut de performance ECOG^[8] >1 ;
- métastase cérébrale ;
- maladie de la coagulation, traitement anticoagulant, anti-inflammatoires non stéroïdiens, usage régulier d'aspirine, inhibiteur de la fonction plaquettaire ;
- maladie cardio-vasculaire, HTA ;
- grossesse ou allaitement ;
- traitement par radiothérapie, hormonothérapie ou immunothérapie au cours des 3 semaines précédant la randomisation.

Résultats :

o *Efficacité*

Un total de 878 patients a été inclus :

- 444 patients dans le groupe paclitaxel/carboplatine (groupe PAC/CAR).
- 434 ont reçu le traitement PAC/CAR+BEV.

A l'inclusion, les caractéristiques des patients entre les 2 groupes étaient similaires. Dans la population étudiée, 40% des patients avaient un indice de performance ECOG de 0, 12,3 % avaient un stade IIIB et 69 % étaient des adénocarcinomes.

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.

⁴ définie comme une diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres

⁵ définie comme la disparition de toutes les lésions cibles

⁶ James K, Eisenhauer E, Christian M et al. *Measuring response in solid tumors : unidimensional versus bidimensional measurement*. J Natl Cancer Inst 1999;91:523-8

⁷ Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E et al. *New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors*. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-16

⁸ Échelle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) : 4 grades sont définis : Grade 0 = Pleinement actif - Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction ; Grade 1 = Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais ambulatoire pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes (activité domestique légère, bureau, etc.) ; Grade 2 = Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée ; Grade 3 = Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée. Grade 4 = Complètement handicapé, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.

Le taux de survie estimé à 2 ans a été de 23 % dans le groupe PAC/CAR+BEV contre 15 % dans le groupe PAC/CAR.

La survie médiane sans progression a été de 6,4 mois dans le groupe PAC/CAR+BEV contre 4,8 mois dans le groupe PAC/CAR.

Le taux de réponse objective a été de 29 % dans le groupe PAC/CAR+BEV contre 12,9 % dans le groupe PAC/CAR.

Il n'avait pas été prévu d'évaluer la qualité de vie dans cette étude.

- Tolérance

La durée de suivi de tolérance a été de 12,1 mois dans le groupe BEV+PAC/CAR contre 9,6 mois dans le groupe PAC/CAR.

Tableau 1 : Effets indésirables principaux dans l'étude E4599

N	PAC/CAR+BEV		PAC/CAR	
	427		441	
	Grade ≥3	Grade 5	Grade ≥ 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 thrombo-embolique veineux	20 (4,7 %)	1 (0,2 %)	14 (3,2 %)	0
Événement thrombo-embolique 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

Les effets indésirables de grade 5 ont été observés plus fréquemment dans le groupe BEV+CAR/PAC. Les plus fréquents ont été des hémorragies dont 1,9 % ont conduit au décès dans le groupe BEV+CAR/PAC. Quatre patients sur 427 (0,9 %) dans le groupe BEV+CAR/PAC ont eu une perforation gastro-intestinale dont 3 ont été confirmées comme étant des perforations ; un cas a été associé à un sepsis fatal. Il n'y a pas eu de perforation gastro-intestinale dans le groupe témoin. L'incidence des hyponatrémies de grade ≥3 a été de 3,5 % dans le groupe BEV+PAC/CAR contre 1,1 % dans le groupe CAR/PAC; l'incidence des neutropénies fébriles a été de 4,4 % contre dans le groupe BEV+PAC/CAR contre 1,8%. Les autres effets indésirables sont consignés dans le tableau 1.

3.2. Étude AVAIL (BO17704)

Objectif et méthodologie :

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant évalué BEV en association au cisplatine (CIS) et à la gemcitabine (GEM) *versus* placebo en association au CIS et à 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.

L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression.

Les analyses intermédiaires prévues dans le protocole sont présentées.

Schéma d'étude :

Un total de 1043 patients ont été randomisés dans 150 centres de 20 pays, essentiellement en Europe:

- 347 patients ont reçu l'association cisplatine/gemcitabine+ placebo,
- 345 patients ont reçu l'association cisplatine/gemcitabine + bévacicumab 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines et,
- 351 patients ont reçu l'association cisplatine/gemcitabine + bévacicumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines.

Les patients ont été traités par BEV+CIS/GEM toutes les 3 semaines pour un maximum de 6 cycles puis par BEV seul jusqu'à progression de la maladie. BEV a été administré à la dose de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg.

Placebo+CIS/GEM ont été administrés toutes les 3 semaines pour un maximum de 6 cycles. CIS a été administrée à raison de 80 mg/m² IV, J1
GEM a été administrée à raison de 1250 mg/m² IV, J1 et J8.

Critères d'inclusion :

- patients adultes de 18 ans et plus
- ayant une tumeur histologiquement et cytologiquement confirmée, non opérable;
- avec tumeur localement avancée de stade IIIB (avec métastases ganglionnaires supra-claviculaires ou épanchement pleural malin ou péricardique) ou stade IV
- fonctions hépatique, rénale et hématologique normales
- performance ECOG= 0 ou 1.

Critères de jugement :

- *Critère principal* : survie sans progression (critère principal d'évaluation) ;
- *Critères secondaires* : survie globale, délai de rechute sous traitement, taux de réponse objective au traitement selon le critère RECIST, durée de réponse au traitement, qualité de vie (critères secondaires), survenue d'événements indésirables.

Résultats :

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les 3 groupes de traitement. Près de 40 % des patients avaient un indice de performance ECOG= 0 ; 77 % des patients avaient un CBNPC de stade IV ; 85 % avaient un adénocarcinome. Environ 30% des patients avaient plus de 65 ans.

○ *Efficacité :*

Les principaux résultats, sont présentés dans le tableau 2.

L'étude BO17704 a montré que BEV administré aux posologies de 7,5 mg/kg et 15 mg/kg toutes les 3 semaines augmentaient la survie sans progression et le taux de réponse. L'analyse des résultats intermédiaires de survie globale n'a pas permis de conclure en termes de bénéfice sur la survie globale faute de recul suffisant (résultats promis pour novembre 2008). 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 BO17704 ne permet aucune conclusion relative au bénéfice sur la survie globale.

Tableau 2 : Résultats de l'efficacité en analyse intermédiaire étude AVAIL

Critères	Placebo+CIS/GEM N=347	BEV 7,5+CIS/GEM N=345	BEV 15+CIS/GEM N=351
Survie sans progression			
Temps médian	6,1 mois	6,7 mois (p=0,0026)	6,5 mois (p=0,0301)
Hazard Ratio		0,75 [0,62-0,91]	0,82 [0,68-0,98]
Meilleur taux de réponse globale*	20,1 %	34,1 % (p<0,0001)	30,4 % (p=0,0023)
Survie globale (HR 95 %)**		0,88 [0,68-1,14]	1,02 [0,79-1,31]

* patients dont la maladie était mesurable lors de l'entrée dans l'étude

**analyse exploratoire fondée sur approximativement 50 % des 709 décès requis pour l'analyse finale dans le protocole.

o *Tolérance :*

Pour les patients ayant reçu le traitement par BEV, les effets indésirables les plus fréquents ont été les hémorragies et l'hypertension artérielle. Le taux d'hémorragies pulmonaires de grade ≥ 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 grade ≥ 3 ont été, une neutropénie, thrombocytémie, anémie, hypertension, vomissement, asthénie, nausée, thrombose veineuse profonde, épistaxis (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : étude AVAIL - Evénements indésirables de grade ≥ 3

	CIS/GEM + Placebo n = 327	CIS/GEM + BEV 7,5 mg/kg n = 330	CIS/GEM + BEV 15 mg/kg n = 329
Tous événements indésirables grade ≥ 3 (%)	75	76	81
Neutropénie (%)	32	40	36
Thrombocytopénie (%)	23	27	23
Anémie (%)	13	10	10
Hypertension (%)	2	6	9
Vomissement (%)	4	7	9
Asthénie (%)	3	5	5
Nausée (%)	2	4	4
Thrombose veineuse profonde (%)	1	1	3
Epistaxis (%)	<1	2	3

Les autres événements de grade ≥ 3 non hémorragiques, dont l'incidence a été élevée dans le groupe bévacizumab ont été les événements thrombo-emboliques artériels et veineux, l'hypertension artérielle et la protéinurie.

Conclusion :

L'étude E4599 a montré que les patients atteints d'un CBNPC, traités en première ligne par l'association paclitaxel/carboplatine et bévacizumab ont eu un gain absolu de 2 mois de la médiane de survie globale par rapport à celle des patients traités par paclitaxel/carboplatine seuls : 12,3 mois *versus* 10,3 mois (*hazard ratio* : 0,80 [0,69-0,93] ; p=0,0003). La médiane

de survie sans progression a été de 6,4 mois dans le groupe paclitaxel/carboplatine et bévacizumab contre 4,8 mois dans le groupe chimiothérapie seule. Il n'y a pas de donnée de qualité de vie.

Le principal événement indésirable dont l'incidence a été élevée dans le groupe comprenant le bévacizumab a été l'hémorragie de grade ≥ 3 (19/427), dont 8 (1,9 %) ont conduit au décès. Les autres événements de grade ≥ 3 dont l'incidence a été élevée dans le groupe bévacizumab ont été les événements thrombo-emboliques artériels et veineux, l'hypertension artérielle et la protéinurie.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection qui engage le pronostic vital ;

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Compte tenu d'une quantité d'effet limitée (gain absolu de 2 mois sur la survie globale), d'une tolérance modeste principalement liée au risque hémorragique, et d'une absence de données de qualité de vie, le rapport efficacité/effets indésirables est moyen ;

Cette spécialité est un médicament de première ligne ;

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Intérêt de santé publique

En termes de santé publique, le fardeau 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 du cancer bronchique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (GTNDO⁹ sur la prise en charge du cancer). 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.

Le service médical rendu par AVASTIN est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

⁹ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le CBNPC reste à l'heure actuelle de mauvais pronostic. En effet la chirurgie, à visée curative, reste uniquement indiquée chez des patients opérables (stades I, II ou IIIA) et n'est envisageable que lorsque les fonctions respiratoire et cardiovasculaire permettent une intervention.

Dans la plupart des cas, le diagnostic est posé à un stade tardif localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV). Dans cette situation, les recommandations de l'ASCO ainsi que celles des SOR de la FNCLCC sont que le traitement standard proposé en première ligne pour des patients atteints d'un CBNPC métastatique (stade IV) ou inopérable (stade IIIB) consiste en une bi-chimiothérapie qui associe 2 agents dont en général un dérivé de platine, chez les patients ayant un *performance status* ≤ 2 . Une méta-analyse^[10] n'a pas permis de mettre en évidence l'avantage d'une trithérapie sur une bithérapie. Les combinaisons les plus fréquemment utilisées sont l'association du cisplatine (ou carboplatine en cas de contre-indication au cisplatine) avec la vinorelbine, la gemcitabine, le paclitaxel ou le docetaxel^[11]. Le pemetrexed est également utilisé en deuxième ligne chez des patients ayant progressé après une première ligne de chimiothérapie à base de sel de platine. L'efficacité de produits ciblés tels que l'erlotinib reste très modeste et son utilisation est réservée au delà de la deuxième ligne. La survie globale à ces stades reste aux alentours de 15% à 5 ans^[12].

Le bévécizumab est un traitement anti-angiogénique qui, administré avec une chimiothérapie contenant un sel de platine, en première ligne, représente une nouvelle option thérapeutique ; sa toxicité n'est pas anodine et il est impératif d'exclure de son champ thérapeutique les patients ayant une tumeur située au contact de gros vaisseaux thoraciques, à histologie épidermoïde, ayant des métastases cérébrales ou une pathologie cardiovasculaire associée.

4.4. Population cible

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

En 2000, le nombre de patients incidents atteints de cancer du poumon a été de 27 743 en France (rapport de la Commission d'orientation sur la cancer 2003).

Le CBNPC représente près de 80% à 85% des cas, soit 22 194 à 23 582 patients. Les CBNPC épidermoïdes sont exclus de la population cible, ils représentent 30 à 35 % des CBNPC ; les CBNPC non épidermoïdes représentent donc 15 500 à 16 500 patients^{[13], [14]}.

¹⁰ Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD004569 *Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease*. Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP

¹¹ Schiller *et al.* *Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. Vol. 346 N°2. January 10,2002

¹² Quinn M, Babb P, Brock A, Kirby L, Jones J. *Cancer trends in England and Wales 1950-1999. Studies on medical and population subjects n°66*, London: The Stationery Office

¹³ Molinié F, Velten M, Remontet L *et al.* *Evolution de l'incidence du cancer bronchopulmonaire en France (1978-2000)*. Rev Mal Respir, 2006, 23, 127-34

¹⁴ Blanchon F, Grivaux M, Collon T, *et al.* *Épidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux français. Étude KBP-2000-CPHG du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux*. Rev Mal Respir/ 2002; 19: 727-34.

Les stades localement avancés ou métastatiques correspondent aux stade 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%¹⁵. La présence de métastases cérébrales représenterait 34 % des patients ayant un CBNPC et constitue une contre-indication à AVASTIN^{16, 17}. Sur ces bases, la population cible d'AVASTIN dans cette extension indication serait de 6500 à 6900 cas 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 l'extension d'indication.

¹⁵ Etude KBP- 2000 Rev Mal Respir, 2002, 19, 727-734

¹⁶ Cox JD, Yesner RA. *Adenocarcinoma of the lung: recent results from the Veterans Administration Lung Group.* Am Rev Respir Dis 1979 ; 120 : 1025-9

¹⁷ Sperduto PW. *A review of stereotactic radiosurgery in the management of brain metastasis.* Technol Cancer Res Treat 2003 ; 2 : 105-9.