

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVASTIN (bevacizumab), anticorps monoclonal **CANCER DU SEIN**

Intérêt clinique faible sans avantage clinique démontré en association au paclitaxel par rapport au paclitaxel seul dans la prise en charge du cancer du sein métastatique HER2 négatif en 1^{ère} ligne.

Intérêt clinique insuffisant en association à la capecitabine dans la prise en charge du cancer du sein métastatique HER2 négatif en 1^{ère} ligne.

L'essentiel

- ▶ AVASTIN a l'AMM dans le cancer du sein métastatique HER2 négatif en première ligne en association au paclitaxel ou en association à la capecitabine chez les patients pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié.
- ▶ **En association au paclitaxel**, l'ajout du bevacizumab au paclitaxel (ou taxane/anthracycline) a amélioré la survie sans progression de façon modeste par rapport au paclitaxel seul, sans démonstration de l'amélioration de la survie globale. Les nouvelles données observationnelles n'ont pas démontré avec un niveau de preuve suffisant, l'avantage sur la survie globale de l'ajout du bevacizumab au paclitaxel par rapport à paclitaxel seul.
- ▶ En association au paclitaxel, le bevacizumab reste une alternative en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2 négatif.
- ▶ Sa place dans la sous-population des patientes HER2 négatif et RH négatif (triple négatif) ne peut être précisée en l'absence de donnée.
- ▶ **En association à la capecitabine**, l'intérêt clinique de cette association est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement du cancer du sein métastatique en 1^{ère} ligne est à base de chimiothérapie, associée ou non à une thérapie ciblée, et/ou d'une hormonothérapie lorsque la tumeur est hormonosensible. Le choix du traitement systémique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute.
 - Si la tumeur est HER2 positive, trastuzumab (HERCEPTIN) et pertuzumab (PERJETA) sont utilisés et non le bevacizumab.
 - Si la tumeur est HER2 négative, le traitement repose sur des chimiothérapies utilisées seules ou en association à base d'anthracyclines et/ou de taxanes. Des protocoles de polychimiothérapie à base de capecitabine, vinorelbine ou gemcitabine peuvent également être utilisés. Les recommandations mentionnent également l'association paclitaxel + bevacizumab mais cette association fait l'objet de réserves en raison de l'avantage modéré observé en termes d'allongement de survie sans progression et de l'absence d'avantage démontré en termes de survie globale
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
AVASTIN + paclitaxel est une alternative en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2 négatif. Cette association pourrait avoir un intérêt en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2 négatif et RH négatif (triple négatif) en raison du besoin thérapeutique important. Néanmoins, à ce jour, aucune donnée spécifique et méthodologiquement recevable n'est disponible pour le préconiser.
AVASTIN + capecitabine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer du sein métastatique en 1^{ère} ligne.
La Commission rappelle qu'AVASTIN n'a pas de place dans le traitement de 1^{ère} ligne de chimiothérapie du cancer du sein métastatique HER2 positif.

Données cliniques

AVASTIN + paclitaxel

- Les données initiales reposent sur 2 études de phase III, randomisées : études E2100 (versus paclitaxel) et RIBBON-1 (versus une chimiothérapie à base d'anthracycline ou de taxanes). L'étude E2100 a démontré que l'ajout du bevacizumab au paclitaxel améliorait la survie sans progression (critère de jugement principal) de + 5,9 mois en valeur absolue : 11,8 mois versus 5,9 mois avec paclitaxel seul (HR=0,48 ; IC95% [0,39; 0,61]; $p < 0,0001$). L'étude RIBBON-1 a démontré que l'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie par taxane/anthracycline améliorait la survie sans progression (critère de jugement principal) de + 1,2 mois en valeur absolue : 9,2 versus 8 mois avec taxane/anthracycline seul ($p < 0,0001$). Aucune amélioration de la survie globale n'a été démontrée dans ces 2 études.
- Les nouvelles données reposent sur une étude observationnelle comparative (réseau des 20 centres français de lutte contre le cancer). Le risque relatif de décès a été réduit de 33% dans le groupe P+B (paclitaxel+bevacizumab) au comparativement au groupe P (paclitaxel) (HR=0,672 ; IC95% [0,601 ; 0,752], $p < 0,001$). Les médianes de survie globale ajustées ont été de 27,7 mois dans le groupe P+B versus 19,8 mois dans le groupe P, soit un gain absolu de + 7,9 mois. Cette estimation n'est pas exempte de biais compte-tenu de l'histoire médicale relativement longue qui sépare la première ligne de traitement par P+B ou P de la survenue du décès dans un contexte où 80,6% (n=2 175) des patients de l'étude ont reçu au moins une 2^{ème} ligne.
- Malgré une méthodologie pertinente et robuste pour limiter les biais de confusion et tenter d'assurer la comparabilité des groupes en l'absence de randomisation, elle ne permet pas à elle seule de démontrer avec un niveau de preuve suffisant l'avantage sur la survie globale de l'ajout du bevacizumab au paclitaxel par rapport à paclitaxel seul.

AVASTIN + capecitabine : Aucune nouvelle donnée pertinente permettant d'évaluer l'apport de l'association capecitabine + bevacizumab dans l'indication validée par l'AMM n'a été déposée.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à l'utilisation hospitalière
- Médicament de prescription réservée à certains spécialistes.

Intérêt du médicament

AVASTIN + paclitaxel

- Le service médical rendu* par AVASTIN en association au paclitaxel est faible.
- AVASTIN en association au paclitaxel n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au paclitaxel seul dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein métastatique en 1^{ère} ligne, compte tenu de l'efficacité modeste observée sur la survie sans progression, sans impact démontré sur la survie globale (résultats non significatifs dans les essais cliniques randomisés).
- Avis favorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital.

AVASTIN + capecitabine

- Le service médical rendu* par AVASTIN en association à la capecitabine est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 13 avril 2016 (CT-14879)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »