

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVASTIN (bevacizumab), anticorps monoclonal

CANCER DU COL DE L'UTERUS

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge du cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique

L'essentiel

- AVASTIN a l'AMM chez les adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique, en association au paclitaxel et au cisplatine (ou en association au paclitaxel et au topotécan chez celles ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine).
- L'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie a démontré un effet modéré sur la survie globale, avec cependant des réserves sur la robustesse des résultats et au prix d'une toxicité accrue, en particulier les fistules recto-vaginales, par rapport à la chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel.

Indications préexistantes*

AVASTIN a également l'AMM dans d'autres tumeurs malignes (ovaire, sein, rein, colorectum, poumon).

Stratégie thérapeutique

Le traitement du stade avancé du cancer du col utérin (stade II à IV) est fondé sur la radiothérapie et la radiochimiothérapie par sensibilisation au cisplatine. La combinaison optimale de chimiothérapie n'est pas définie, néanmoins l'association comprenant le cisplatine est considérée comme un traitement standard en Europe. Le traitement à base de carboplatine ou de médicaments autres qu'un sel de platine notamment par paclitaxel ou par topotécan, sont considérés comme des options thérapeutiques chez les patientes ne pouvant pas tolérer le cisplatine.

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Le choix de prescrire du bevacizumab nécessite de prendre en considération la fréquence élevée d'événements indésirables, notamment de grades ≥ 3 (76% avec l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie par rapport à 58% avec la chimiothérapie seule) et d'événements indésirables d'intérêt particulier tels que fistules gastro-intestinales/vaginales (8,3% avec AVASTIN versus 0,9% sans AVASTIN), majoritairement recto-vaginales. Cette information devrait être communiquée à la patiente avant l'instauration du traitement.

Données cliniques

- Une étude de phase III, ouverte, randomisée à 4 bras, en groupes parallèles, a évalué, selon un schéma factoriel 2x2, l'efficacité et la tolérance d'AVASTIN en association à une chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule, chez 452 patientes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus, persistant, en rechute ou métastatique. Cette étude n'a pas inclus spécifiquement des patientes correspondant à l'indication de l'AMM pour l'association de AVASTIN au topotécan/paclitaxel dans la mesure où le libellé de l'indication restreint cette association aux patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine (ce qui n'est pas superposable aux critères d'inclusion de cette étude).

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

La médiane de survie globale (critère de jugement principal) n'était pas différente entre la chimiothérapie sans sels de platine (topotécan-paclitaxel ± bevacizumab) et la chimiothérapie avec sels de platine (cisplatine-paclitaxel ± bevacizumab) : 13,3 mois pour l'association topotécan-paclitaxel (± bevacizumab) versus 15,5 mois pour l'association cisplatine-paclitaxel (± bevacizumab) ; HR stratifié=1,15, IC95% [0,91 ; 1,46], p=0,2326.

La médiane de survie globale a été améliorée de 3,9 mois entre le groupe AVASTIN + chimiothérapie et le groupe chimiothérapie seule : 16,8 mois versus 12,9 mois (HR stratifié=0,74, IC95% [0,58 ; 0,94], p=0,0132 < seuil recalculé 0,0140). Mais cette valeur (3,9 mois) est probablement surestimée du fait d'un arrêt prématuré de l'étude. Des réserves sont émises quant à la robustesse des résultats.

- La fréquence des arrêts de traitement liés à des événements indésirables a été de 26,1% dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie (allant jusqu'à 33% dans le sous-groupe AVASTIN + cisplatine-paclitaxel) versus 18% dans le groupe chimiothérapie seule.

La fréquence des événements indésirables d'intérêt particulier (tous grades) a été plus élevée dans le groupe AVASTIN + chimiothérapie par rapport au groupe chimiothérapie seule avec notamment une hypertension artérielle de grade ≥ 3 (respectivement, 11,5% et 0,5%), des perforations gastro-intestinales de tous grades (respectivement, 3,2% et 0%), des fistules gastro-intestinales/vaginales de tous grades (respectivement 8,3% et 0,9%) avec majoritairement des fistules recto-vaginales, des saignements de grade ≥ 3 (respectivement 7,3% et 4,5%), des événements thromboemboliques veineux de grade ≥ 3 (respectivement, 10,6% et 6,3%).

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Médicament de prescription réservée aux spécialistes en cancérologie et oncologie médicale.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par AVASTIN est important.

- Compte tenu :

- d'un gain modéré en survie globale lié à l'adjonction d'AVASTIN (bevacizumab) à la chimiothérapie chez des patientes ayant majoritairement un carcinome du col de l'utérus persistant ou en rechute,
- avec cependant des réserves sur la robustesse de ces résultats (cf paragraphe 8.3 Résumé et discussion),
- de la toxicité accrue, en particulier les fistules recto-vaginales, liée à l'adjonction d'AVASTIN,

l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie par paclitaxel et cisplatine (ou topotécan en cas d'inéligibilité aux sels de platine) apporte une amélioration mineure du service médical rendu** (ASMR IV) par rapport à cette chimiothérapie.

- Avis favorable 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 6 juillet (CT-15038) 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 »