

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
2 mars 2016***Date d'examen par la Commission : 17 février 2016****bevacizumab*****AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 566 2007 4)

Boîte de 1 flacon de 16 ml (CIP : 34009 566 2013 5)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	<b>L01XC07 (Anticorps monoclonaux)</b>
Motif de l'examen	<b>Réévaluation du Service Médical Rendu et de 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.</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« AVASTIN en association à l'interféron alpha-2a est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique. »</b>

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence de donnée comparative versus les comparateurs cliniquement pertinents et notamment le sunitinib,</li> <li>- et les seules données disponibles comparatives versus interféron en monothérapie, qui n'est plus une stratégie de référence,</li> </ul> <p>la Commission considère qu'AVASTIN (bevacizumab), associé à l'interféron, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la prise en charge de 1ere ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>AVASTIN (bevacizumab), en association à l'interféron, est une option de traitement dans la prise en charge du cancer du rein avancé et/ou métastatique en première ligne et en situation de pronostic bon ou intermédiaire.</p> <p>La Commission regrette l'absence de comparaison d'AVASTIN (bevacizumab) + interféron aux inhibiteurs de tyrosine (sunitinib et pazotinib), seuls comparateurs cliniquement pertinents.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale le 12 janvier 2005 (procédure centralisée) dans le traitement du cancer colorectal métastatique puis : <ul style="list-style-type: none"><li>- 27 mars 2007 : EI dans le cancer du sein en association au paclitaxel (indication faisant l'objet du présent avis)</li><li>- 21 août 2007 : EI dans le cancer bronchique non à petites cellules</li><li>- <b>14 décembre 2007 : EI dans le cancer du rein</b></li><li>- 25 janvier 2008 : EI dans le cancer colorectal</li><li>- 29 juin 2011 : EI dans le cancer du sein en association à la capecitabine (indication faisant l'objet du présent avis)</li><li>- 19 décembre 2011 : EI dans le cancer de l'ovaire en 1ère ligne</li><li>- 24 octobre 2012 : EI dans le cancer de l'ovaire en rechute, sensible aux sels de platine</li><li>- 31 juillet 2014 : EI dans le cancer de l'ovaire en rechute, résistant aux sels de platine</li><li>- 30 mars 2015 : EI dans le cancer du col de l'utérus.</li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et oncologie médicale Médicament réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents 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 SMR et l'ASMR de plusieurs spécialités dont la spécialité **AVASTIN 25 mg/ml dans le cancer du rein avancé et/ou métastatique**, objet du présent avis.

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).

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF de type "humanisé" utilisé dans plusieurs indications en oncologie dont le cancer du rein avancé et/ou métastatique en association à l'interféron alpha-2a. Son mécanisme d'action permet la neutralisation de l'activité biologique du VEGF et ainsi la régression des vaisseaux tumoraux et l'inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.

### Rappel des évaluations par la Commission dans le cancer du rein métastatique

Dans son avis du 3 septembre 2008, sur la base des résultats intermédiaires de l'étude AVOREN, la commission de la Transparence avait attribué à l'association AVASTIN + interféron :

- un SMR important ;

- et une ASMR IV par rapport à l'interféron alfa seul en termes d'efficacité au regard des résultats disponibles et compte tenu des limites méthodologiques de l'étude pivot.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

- **« AVASTIN, 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.**

- AVASTIN en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique. Pour une information complémentaire concernant le statut du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), référez-vous à la rubrique 5.1 du RCP.

- AVASTIN en association à la capecitabine, 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 capecitabine. Pour une information complémentaire concernant le statut du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), référez-vous à la rubrique 5.1 du RCP.

- AVASTIN en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique.

- 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.

- AVASTIN, 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 2 C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes.

- AVASTIN, 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 AVASTIN ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

- AVASTIN, 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 lignes de chimiothérapies antérieures et qui n'ont pas été préalablement traitées par AVASTIN ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

- AVASTIN, en association au paclitaxel et au cisplatine, ou, en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant 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 du rein avancé et/ou métastatique (CRm)** »

AVASTIN est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines, en perfusion intraveineuse.

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. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

En 2012, l'incidence du cancer du rein en France a été estimée à 11 573 cas (7 781 cas chez l'homme avec un taux d'incidence de 14,5% et 3 792 chez la femme, taux d'incidence de 5,8%)<sup>1,2</sup>. Il représente 3,9% des tumeurs malignes chez l'homme (6ème rang) et 2,4% chez la femme (9ème rang). L'âge moyen du diagnostic est de 65 ans.

La forme la plus fréquente est le cancer à cellules rénales, dont la forme histologique la plus commune est le cancer du rein à cellules claire (85% des cas) ; la deuxième forme est dite « papillaire » (15% des cas).

Depuis l'avènement des thérapies dites ciblées, la médiane de survie du cancer du rein métastatique est estimée à 40 mois<sup>3</sup>.

L'objectif d'un traitement du cancer du rein au stade avancé et/ou métastatique est l'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie.

Le traitement du cancer du rein au stade métastatique est fonction des critères pronostiques définis par la classification du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) qui prend en compte l'état général (index de Karnofsky), le délai entre le diagnostic initial et le traitement de première ligne, le taux de LDH et d'hémoglobine et la calcémie corrigée. Selon ces critères, les patients sont classés en 3 catégories : bon pronostic (0 critère présent), pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères) et mauvais pronostic (> 3 critères).

Le traitement de première ligne repose principalement sur le sunitinib (SUTENT), et dans une moindre mesure l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron alfa (ROFERON-A) ou le pazopanib (VOTRIENT) chez les patients en situation de pronostic bon ou intermédiaire et sur le temsirolimus (TORISEL), inhibiteur de mTOR, chez les patients en situation de mauvais pronostic.

---

<sup>1</sup> Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. INCA

<sup>2</sup> INCa. Les cancers en France – Edition 2014. Janvier 2015.

<sup>3</sup> Thuret R, Maurinc C, Suna M et al. Traitement du carcinome rénal métastatique. Progrès en Urologie 2011 ; 21 : 233-244

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les médicaments indiqués en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du cancer du rein avancé/métastatique sont les suivants (cf. tableau ci-dessous) :

- Inhibiteurs de tyrosines kinases :
  - SUTENT (sunitinib) indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques.
  - TORISEL (temsirrolimus) indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique du MSKCC.
  - VOTRIENT (pazopanib) indiqué en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des cancers du rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.
  
- Cytokines :
  - ROFERON-A (interféron alfa-2a) indiqué dans le traitement du cancer du rein à un stade avancé.
  - PROLEUKIN (aldesleukine) indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique (cf. RCP).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
SUTENT (sunitinib) <i>Pfizer</i>	Non	Traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatique.	23 mai 2007 <i>(modif. libellé d'indication)</i>	Important	SUTENT apporte une amélioration du service médical rendu importante ( <b>ASMR II</b> ) par rapport à l'interféron en termes d'efficacité, dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques.	Oui (SS/Coll)
TORISEL (temsirrolimus) <i>Pfizer</i>	Non	Traitement de première intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.	6 février 2008 <i>(inscription coll.)</i>	Important	Compte tenu de la démonstration dans une population de pronostic défavorable et de la quantité d'effet observée, la Commission de la transparence considère que TORISEL apporte une amélioration du service médical rendu importante ( <b>ASMR II</b> ) par rapport à l'interféron alpha (ROFERON-A) chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé et présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.	Oui (Coll)
VOTRIENT (pazopanib) <i>GlaxoSmithKline</i>	Non	Traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne des cancers du rein avancés	23 septembre 2015 <i>(réévaluation SMR)</i>	Important	VOTRIENT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> , inexistante) dans la prise en charge du cancer du rein au stade avancé en première ligne (avis du 26 juin 2013).	Oui (SS/Coll)

ROFERON-A (interféron alfa-2a) <i>Roche</i>	Non	Traitement du cancer du rein à un stade avancé	18 juillet 2012 ( <i>renouvellement d'inscription</i> )	Important	--	Oui (SS/Coll)
PROLEUKIN (Aldesleukine) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Il existe des facteurs de risque associés à une diminution du taux de réponse et de la médiane de survie [...]	29 octobre 2014 ( <i>réévaluation ASMR</i> )	Faible	Compte tenu : - des données disponibles limitées (études anciennes, non comparatives), - de l'absence de données spécifiques dans la population de l'AMM actuelle et aux posologies validées, mais considérant que PROLEUKIN peut avoir une place, marginale, dans la stratégie thérapeutique, la Commission estime que ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> , inexistante) dans la prise en charge actuelle des patients ayant un adénocarcinome rénal métastatique.	Oui (Coll)

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

### Conclusion

**En raison de la place très limitée des cytokines en monothérapie et de la restriction d'indication de TORISEL aux patients de mauvais pronostic, les comparateurs cliniquement pertinents de l'association AVASTIN (bevacizumab) + interféron alfa-2a sont SUTENT (sunitinib) et VOTRIENT (pazopanib).**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
UNION EUROPEENNE	Oui <b>sauf</b> Norvège, Pologne, Portugal, Slovaquie, Slovénie et Royaume-Uni	
AUSTRALIE	Non	
ETATS UNIS	Oui	

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	3 septembre 2008 Inscription
<b>Indication</b>	AVASTIN, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.
<b>SMR</b> (libellé)	Important
<b>ASMR</b> (libellé)	Au regard des résultats disponibles et compte tenu des limites méthodologiques de l'étude pivot, la Commission de la Transparence estime que l'association AVASTIN + interféron alfa présente une amélioration du service médical rendu mineure ( <u>niveau IV</u> ) par rapport à l'interféron alfa seul en termes d'efficacité.



## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Dans le cadre de la présente réévaluation d'AVASTIN (bevacizumab), en association à l'interféron alfa-2a, dans le cancer du rein avancé et/ou métastatique, le laboratoire a fourni les études suivantes :

- une actualisation des données de l'étude pivot AVOREN<sup>4</sup> avec les résultats de l'analyse finale de la survie globale (les résultats intermédiaires<sup>5</sup> ont déjà été analysés par la Commission dans son avis du 03/09/2008) ;
- une étude de phase III (étude CALGB 90206<sup>6,7</sup>) randomisée, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de bevacizumab + interféron par rapport à l'interféron seul.

Le dossier fait également état d'une analyse rétrospective post-hoc de l'étude AVOREN<sup>8</sup> ayant étudié l'évolution des patients selon les traitements ultérieurs reçus en 2ème ligne, notamment les inhibiteurs de tyrosines kinases. Compte tenu de la méthodologie de cette analyse, les résultats n'en seront pas détaillés dans le présent avis.

### 09.1 Efficacité

#### 9.1.1 Rappel des données cliniques initiales (avis d'inscription du 3 septembre 2008)

##### ► Etude BO17705 (étude AVOREN)<sup>5</sup>

Dans le cadre de l'inscription (avis du 3 septembre 2008), la Commission avait analysé les résultats intermédiaires de l'étude BO17705/AVOREN de phase III randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité de bevacizumab + interféron versus placebo + interféron.

L'étude a inclus 649 patients atteints d'un cancer du rein avancé et/ou métastatique en 1ère ligne. Les résultats étaient issus d'une analyse intermédiaire réalisée après la survenue de 251 décès sur les 445 (56%) requis pour l'analyse finale.

Les résultats de survie globale (critère de jugement principal) n'étaient pas interprétables car la médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le groupe bevacizumab + interféron au moment de l'analyse intermédiaire.

Le gain absolu sur la médiane de survie sans progression (critère de jugement secondaire) avait été de + 4,8 mois avec l'association bevacizumab + interféron par rapport à l'interféron seul (10,2 mois versus 5,4 mois ; HR=0,63 ; IC<sub>95%</sub> [0,52 ; 0,75] ; p=0,0001).

Le gain absolu sur le temps jusqu'à progression de la maladie a été de + 4,7 mois avec l'association bevacizumab + interféron par rapport à l'interféron seul (10,2 mois versus 5,5 mois ; HR=0,61 ; IC<sub>95%</sub> [0,51 ; 0,73] ; p<0,0001).

La Commission avait souligné les limites suivantes :

- la levée de l'aveugle a été décidée sur un test de significativité observé sur des critères secondaires (survie sans progression, pourcentage de réponse) lors d'une analyse

---

<sup>4</sup> Escudier B., Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol 2010;28(13):2144-50

<sup>5</sup> Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007 ;370(9605):2103-11.

<sup>6</sup> Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a compared with interferon alfa-2a monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol 2008;26(33):5422-8.

<sup>7</sup> Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a versus interferon alfa-2a monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010;28(13):2137-43.

<sup>8</sup> Bracarda S., Bellmunt J, Melichar B et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon- $\alpha$ 2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. BJU Int 2011;107(2):214-9.

intermédiaire alors que la supériorité sur le critère principal, survie globale, n'avait pas été démontrée.

- le pourcentage d'arrêts de traitement liés à des événements indésirables a été deux fois plus fréquent dans le groupe bevacizumab + interféron que dans le groupe interféron seul (28% vs 12%).

### 9.1.2 Nouvelles données

#### ► Données de suivi d'efficacité de l'étude AVOREN (analyse finale de la survie globale avec un recul de 23 mois environ) <sup>4</sup>

L'analyse finale de la survie globale de l'étude pivot AVOREN, prévue au protocole, a été réalisée en septembre 2008, après un suivi médian de 23 mois dans le groupe bevacizumab + interféron et de 21 mois dans le groupe interféron, soit après la survenue de 444 décès.

Cette analyse a été effectuée après la levée d'aveugle, décidée par le comité indépendant, en septembre 2006, suite à l'arrivée sur le marché de nouvelles thérapies de deuxième intention pour le carcinome rénal.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur la médiane de survie globale : 23,3 mois dans le groupe bevacizumab + interféron versus 21,3 mois dans le groupe interféron seul (HR=0,91, IC<sub>95%</sub> [0,76 ; 1,10], NS).

Une analyse pré-spécifiée au protocole et stratifiée sur les facteurs de risque et la région géographique a confirmé ces résultats (HR stratifié=0,86, IC<sub>95%</sub> [0,72 ; 1,04], NS).

Ces résultats ont été observés alors que 55% des patients du groupe bevacizumab + interféron et 63% de ceux du groupe interféron seul ont reçu au moins un traitement ultérieur et plus de 35% ont été traités par sunitinib ou sorafenib, limitant l'interprétation des résultats.

#### ► Etude CALGB 90206 <sup>6,7</sup>

Il s'agit d'une étude randomisée réalisée chez 732 patients atteints d'un cancer du rein localement métastatique et naïfs de traitement, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de bevacizumab + interféron alfa-2a versus interféron alfa-2a seul (période d'inclusion : octobre 2003 - juillet 2005). Le critère de jugement principal était la survie globale.

Le bevacizumab était administré à la posologie de 10 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à progression de la maladie, problème de tolérance ou retrait du consentement. L'interféron alfa-2a était administré à une posologie initiale recommandée de 9 MUI trois fois par semaine, une réduction de la dose à 3 MUI trois fois par semaine, en deux paliers, était autorisée.

Sur les 732 patients randomisés (362 dans le groupe bevacizumab + interféron alfa-2a et 347 dans le groupe interféron alfa-2a seul), 85% avaient subi une néphrectomie et 9 à 10% avaient reçu un traitement antérieur par radiothérapie. L'âge médian des patients était de 61,5 ans. Dans 64% des cas, les patients avaient un pronostic intermédiaire selon la classification MSKCC.

La médiane de survie globale (critère principal de jugement) a été de 18,3 mois dans le groupe bevacizumab + interféron alfa-2a versus 17,4 mois dans le groupe interféron alfa-2a seul, (HR ajusté=0,86 ; IC<sub>95%</sub> [0,73 ; 1,01], NS).

La médiane de survie sans progression a été 8,5 mois dans le groupe bevacizumab + interféron alfa-2a versus 5,2 mois dans le groupe interféron alfa-2a seul, soit un gain absolu de + 3,3 mois (HR=0,72 ; IC<sub>95%</sub> [0,61 ; 0,83], p<0,0001).

## 09.2 Tolérance/Effets indésirables

### 9.2.1 Données issues des études cliniques

#### ► Données de suivi de l'étude AVOREN

Après un suivi médian de 23 mois dans le groupe bevacizumab + interféron et de 21 mois dans le groupe interféron, l'incidence des événements indésirables (EI) a été comparable à celle observée au moment de l'analyse intermédiaire (avis du 03/09/2008).

Les deux EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquemment observés ont été : fatigue (13% dans le groupe bevacizumab + interféron et 8% dans le groupe interféron seul) et asthénie (11% et 7%, respectivement), ces deux EI étaient liés à l'interféron alfa.

Protéinuries (8%) et hypertensions (6%) ont été les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquemment associés au traitement par bevacizumab.

Les arrêts de traitement de bevacizumab ou placebo liés à des événements indésirables ont été de 23% dans le groupe bevacizumab + interféron et de 5% dans le groupe interféron seul.

#### ► Etude CALGB 90206

L'évaluation de la tolérance a porté sur 362 patients traités par bevacizumab + interféron et 347 patients traités par interféron seul.

Parmi ces patients, 290 (80%) patients du groupe bevacizumab + interféron et 217 (63%) patients du groupe interféron seul ont présenté au moins un événement indésirable de grade  $\geq 3$  ( $p < 0,001$ ).

Les principaux effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 observés avec une fréquence plus élevée dans le groupe bevacizumab + interféron que dans le groupe interféron seul ont été : hypertension (11% versus 0%), anorexie (17% versus 8%), fatigue (37% versus 30%) et protéinurie (15% versus  $< 1\%$ ).

Trois décès liés au traitement ont été observés dans le groupe bevacizumab + interféron et 4 dans le groupe interféron seul.

### 9.2.2 Données issues des PSUR

Les données disponibles de pharmacovigilance internationales ont porté sur la période allant du 26 février 2014 au 25 février 2015. Elles concernent les effets indésirables rapportés sous AVASTIN, toutes indications et formes confondues.

Durant la période considérée, un total de 10 692 cas 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 30039 effets indésirables, dont 5810 (19,3%) effets graves.

Les trois classes de systèmes d'organes ayant le plus d'événements indésirables graves ont été :

- les « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (25%) avec principalement la « progression de la maladie » (31,8%) et « décès » (16,3%).
- les affections gastro-intestinales » (16%) avec principalement des « diarrhées » (13,6%) et « nausées » (13,0%).
- et les « affections vasculaires et affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » (8%) avec principalement la « vision trouble » (9,2%) et une « acuité visuelle réduite » (8,6%).

### 9.2.3 Données issues du plan de gestion des risques

La dernière version (version 21) a été actualisée le 12 février 2015, et inclut, dans le profil de sécurité, l'identification d'un nouveau risque important par rapport à la version antérieure du PGR : trouble du développement embryono-fœtal.

Le plan de pharmacovigilance comporte, outre les activités de routine, des activités additionnelles ciblant certains risques pour en préciser l'incidence, la réversibilité et les facteurs de risque :

- Effets à long terme dans la population pédiatrique : Etude BO20924 (BERNIE)
- Perforation gastro-intestinale : analyse cumulative dans le PSUR.
- Complications de la cicatrisation des plaies : Etude MO18725 (OLIVIA), et Etude BO21990 (AVAglio)
- Insuffisance cardiaque congestive : mise en œuvre d'un plan de surveillance dans toutes les études en cours pour le cancer du sein avec un suivi régulier séquentiel de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).

### 09.3 Données d'utilisation/de prescription

D'après les données de marché du laboratoire, l'utilisation d'AVASTIN dans la prise en charge du cancer du rein à un stade avancé et/ou métastatique est limitée.

### 09.4 Résumé & discussion

Dans le cadre de la réévaluation du SMR et de l'ASMR d'AVASTIN (bevacizumab) en association à l'interféron dans le traitement de 1<sup>ere</sup> ligne du cancer du rein métastatique et/ou avancé, les nouvelles données reposent sur les résultats de 2 études randomisées ayant évalué l'efficacité et la tolérance de bevacizumab + interféron par rapport à l'interféron seul (résultats finaux de l'étude AVOREN et étude CALGB 90206).

Les résultats intermédiaires de la première étude (étude AVOREN) ont déjà été analysés par la Commission dans son avis du 03/09/2008. Pour rappel, le gain absolu sur la médiane de survie sans progression (critère de jugement secondaire) avait été de + 4,8 mois avec l'association bevacizumab + interféron (10,2 mois versus 5,4 mois ; HR=0,63 ; IC<sub>95%</sub> [0,52 ; 0,75] ; p=0,0001) et les résultats de survie globale (critère principal de jugement) n'étaient pas interprétables car la médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le groupe bevacizumab + interféron au moment de cette analyse intermédiaire.

Les résultats de l'analyse finale, effectuée après la levée de l'aveugle, n'ont pas montré que l'adjonction de bevacizumab à l'interféron apportait un bénéfice sur la survie globale : médiane de 23,3 mois dans le groupe bevacizumab + interféron versus 21,3 mois dans le groupe interféron seul (HR=0,91 ; IC<sub>95%</sub> [0,76 ; 1,10], NS).

L'étude CALGB 90206, randomisée, réalisée chez 732 patients atteints d'un cancer du rein localement métastatique en 1<sup>ere</sup> ligne, n'a pas montré que l'adjonction de bevacizumab à l'interféron apportait un bénéfice sur la survie globale (critère de jugement principal) par rapport à l'interféron seul : 18,3 mois versus 17,4 mois (HR ajusté=0,86 ; IC<sub>95%</sub> [0,73 ; 1,01], NS). La survie sans progression a été améliorée de + 3,3 mois en valeur absolue : 8,5 mois versus 5,2 mois (HR=0,72 ; IC<sub>95%</sub> [0,61 ; 0,83], p<0,0001).

Les principaux effets indésirables observés sous AVASTIN dans les études ont été : hypertension artérielle sévère et protéinurie. L'actualisation des données de tolérance de l'étude AVOREN avec un suivi médian de 22 mois a montré que les arrêts de traitement liés à des événements indésirables ont été plus fréquents avec bevacizumab qu'avec l'interféron (23% versus 5%).

Au total, ces nouvelles données d'efficacité comparatives versus interféron seul, qui n'est plus une stratégie de référence, ne permettent pas de quantifier l'apport thérapeutique d'AVASTIN (bevacizumab) dans la prise en charge actuelle du cancer du rein avancé et/ou métastatique en 1<sup>ere</sup> ligne.

### 09.5 Programme d'études

Une extension d'indication dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est en cours de développement.

La prise en charge des cancers du rein métastatiques repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la pathologie. Elle permet de définir trois groupes pronostiques (favorable, intermédiaire ou mauvais) en fonction de critères cliniques et biologiques.

Les recommandations internationales<sup>9,10,11</sup> et nationales<sup>12</sup> actualisées mentionnent l'association bevacizumab + interféron alfa dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer du rein localement avancé ou métastatique en première ligne. Ces recommandations s'appliquent principalement aux cancers du rein à cellules claires.

Chez les patients en situation de pronostic bon ou intermédiaire, les traitements de première ligne sont :

- sunitinib (SUTENT)
- l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron.
- pazopanib (VOTRIENT)

Les cytokines en monothérapie demeurent une option de traitement possible en première ligne dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires.

Chez les patients en situation de mauvais pronostic, le traitement recommandé est le temsirolimus (TORISEL), inhibiteur de mTOR.

#### Place de l'association AVASTIN + interféron

AVASTIN (bevacizumab), en association à l'interféron, est une option de traitement dans la prise en charge du cancer du rein avancé et/ou métastatique en première ligne et en situation de pronostic bon ou intermédiaire.

La Commission regrette l'absence de comparaison d'AVASTIN (bevacizumab) + interféron aux inhibiteurs de tyrosine (sunitinib et pazotinib), seuls comparateurs cliniquement pertinents.

---

<sup>9</sup>Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (suppl. 7):65-71

<sup>10</sup> Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology 2014 [http://www.uroweb.org/gls/pdf/10%20Renal%20Cell%20Carcinoma\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/10%20Renal%20Cell%20Carcinoma_LR.pdf)

<sup>11</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney cancer 2016, consulté en janvier 2016.

<sup>12</sup> Patard J-J, Baumert H, Bensalah K, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer du rein. Prog Urol 2013; (suppl. 2): S177-S204

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

## 011.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le cancer du rein métastatique est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▀ Ce médicament entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▀ Intérêt de santé publique : En France, l'incidence du cancer du rein est estimée à environ 11 500 nouveaux cas par an (INCA 2014, projections InVs 2010). Il représente 3,9% des cancers incidents chez l'homme (et 2,4% chez la femme). En 2005, il était la 12ème cause de décès par cancer et représentait 2,5% de l'ensemble des décès par cancer<sup>13</sup>.

Avec 3 957 décès par an en France en 2012, il représentait 3,1% des décès par cancer chez l'homme et 2,1% chez la femme.

Le poids sur la santé publique du cancer du rein peut être considéré comme modéré. Celui concernant la sous-population des patients atteints d'un cancer du rein avancé et/ou métastatique est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2009-2013 2014-2019, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011).

Au vu des données disponibles, issues de deux études randomisées de phase III versus interféron alfa seul (qui n'est plus un traitement de référence) montrant un bénéfice d'AVASTIN en association à l'interféron alfa sur la survie sans progression sans bénéfice en survie globale, il est difficile d'apprécier l'impact supplémentaire de l'ajout de la spécialité AVASTIN en termes de réduction de la morbi-mortalité dans la stratégie thérapeutique

De plus aucune donnée ne permet d'apprécier l'impact de cette spécialité en termes de qualité de vie ni d'impact sur l'organisation des soins.

Ainsi, il est difficile d'apprécier la réponse que la spécialité AVASTIN a pu apporter au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, la spécialité AVASTIN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication (en traitement de 1ère ligne des cancers du rein avancés et/ou métastatiques).

- ▀ Il s'agit d'une option de traitement en première ligne de traitement en situation de pronostic bon ou intermédiaire.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AVASTIN, en association à l'interféron alpha-2a, reste important en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités d'AVASTIN, en association à l'interféron alpha-2a, dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

---

<sup>13</sup> Belot A *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Sante Publique. 2008 Jun;56(3): 159-75. Epub 2008 Jun 10.  
[http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations\\_cancers/default.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm) [Accès 22 01 2012].



## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- l'absence de donnée comparative versus les comparateurs cliniquement pertinents et notamment le sunitinib,
- et les seules données disponibles comparatives versus interféron en monothérapie, qui n'est plus une stratégie de référence,

la Commission considère qu'AVASTIN (bevacizumab), associé à l'interféron, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1ere ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique.