

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
13 avril 2016***Date d'examen par la Commission : 3 février 2016**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 17 février 2016
a fait l'objet d'une audition le 13 avril 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	L01XC07 (Anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	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.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« AVASTIN en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique. 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. »

AVASTIN + paclitaxel

SMR	Faible
ASMR	Compte tenu de l'efficacité modeste observée par l'ajout d'AVASTIN au paclitaxel sur la survie sans progression, sans impact démontré sur la survie globale (résultats non significatifs dans les essais cliniques randomisés), la Commission considère qu'AVASTIN (bevacizumab), 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 première ligne.
Place dans la stratégie thérapeutique	AVASTIN (bevacizumab), en association au paclitaxel, est une alternative thérapeutique en 1ère ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2 négatif. AVASTIN (bevacizumab), en association au paclitaxel pourrait avoir un intérêt en 1ère 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. La place dans la stratégie thérapeutique dans cette sous-population spécifique pourrait être précisée par la réalisation d'une étude démonstrative. La Commission rappelle qu'AVASTIN (bevacizumab), en association au paclitaxel, n'a pas de place dans le traitement de 1ère ligne de chimiothérapie du cancer du sein métastatique HER2 positif.
Recommandations	Afin de pouvoir situer la place d'AVASTIN (bevacizumab) chez les patients ayant un cancer du sein métastatique HER2 négatif et RH négatif (triple négatif) et en raison du besoin thérapeutique, la Commission souhaite la mise en place d'une étude démonstrative visant à évaluer l'association d'AVASTIN au paclitaxel dans cette sous population.

AVASTIN + capecitabine

SMR	Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	AVASTIN (bevacizumab), en association à la capecitabine, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer du sein métastatique en 1ère ligne.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>AMM initiale le 12 janvier 2005 (procédure centralisée) dans le traitement du cancer colorectal métastatique puis :</p> <ul style="list-style-type: none">- 27 mars 2007 : EI dans le cancer du sein en association au paclitaxel (indication faisant l'objet du présent avis)- 21 août 2007 : EI dans le cancer bronchique non à petites cellules- 14 décembre 2007 : EI dans le cancer du rein- 25 janvier 2008 : EI dans le cancer colorectal- 29 juin 2011 : EI dans le cancer du sein en association à la capecitabine (indication faisant l'objet du présent avis)- 19 décembre 2011 : EI dans le cancer de l'ovaire en 1ère ligne- 24 octobre 2012 : EI dans le cancer de l'ovaire en rechute, sensible aux sels de platine- 31 juillet 2014 : EI dans le cancer de l'ovaire en rechute, résistant aux sels de platine- 30 mars 2015 : EI dans le cancer du col de l'utérus. <p>Mise en place d'une étude pour évaluer des biomarqueurs appropriés (incluant le VEGF-A) et permettre l'identification et la sélection d'une population ciblée de patients plus susceptibles de bénéficier de l'association AVASTIN + paclitaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique en première ligne (rapport annuel prévu)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Prescription réservée aux spécialistes en cancérologie et oncologie médicale Médicament réservé à l'usage hospitalier</p>
Classification ATC	<p>2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC07 bevacizumab</p>

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 sein 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 la 1ère ligne du cancer du sein métastatique en association. 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 sein métastatique

En mars 2007, AVASTIN (bevacizumab) a obtenu une extension d'indication dans le traitement de 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel. Dans son avis du 5 décembre 2007, sur la base des résultats de l'étude E2100, la commission de la Transparence (CT) a conclu à un SMR important et une ASMR III dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein métastatique de statut HER 2 négatif ou non éligibles à un traitement par HERCEPTIN.

En juin 2009, AVASTIN a obtenu une extension d'indication dans le cancer du sein métastatique en association au docetaxel, qui a été suspendue en décembre 2010 sur recommandation du CHMP considérant que le bénéfice sur la survie sans progression observée dans l'étude AVADO était modeste et qu'il subsistait une incertitude sur la survie globale (liée aux résultats d'une analyse post-hoc du sous-groupe de patients traités par docetaxel dans l'étude RIBBON-1, montrant une tendance négative en termes de survie globale). Cette indication ne sera pas évoquée dans le présent avis.

En mai 2011, la CT a souhaité réévaluer AVASTIN dans le cancer du sein métastatique en 1^{ère} ligne, en association au paclitaxel suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque par la Commission Européenne. Sur la base des études AVADO (en association au docetaxel) et RIBBON-1 (en association aux anthracyclines/taxanes ou capecitabine), la Commission a considéré que l'ampleur de l'amélioration de la survie sans progression observée dans l'essai E2100 (en association au paclitaxel) n'a pas été confirmée. La Commission a conclu à :

- SMR faible du fait des incertitudes sur les performances de l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie par paclitaxel dans le cancer du sein métastatique ;
- ASMR V dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein métastatique, de statut HER 2 négatif ou non éligibles à un traitement par HERCEPTIN.

AVASTIN dispose également d'une indication dans le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique, en association à la capecitabine obtenue en 2011 suite aux résultats de l'étude RIBBON-1. Cette indication n'a jamais été évaluée par la Commission bien que l'étude RIBBON-1 ait été analysée dans le cadre de la réévaluation de l'indication en association au paclitaxel.

Le présent avis porte sur la réévaluation du SMR et de l'ASMR d'AVASTIN 25 mg/ml dans le cancer du sein métastatique en première ligne en association au paclitaxel, d'une part et en association à la capecitabine, d'autre part.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « **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 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 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

« AVASTIN doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents antinéoplasiques.

Cancer du sein métastatique

AVASTIN est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines ou à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 3 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 sein en France métropolitaine a été estimée à 48 763¹. Il représente 31,5% de l'ensemble des cancers incidents féminins² et l'âge moyen au diagnostic est de 63 ans. La mortalité par cancer du sein représente 18,8% des décès féminins par cancer.

Le traitement de 1^{ere} ligne du cancer du sein métastatique repose sur un traitement systémique à base de chimiothérapie (associées ou non à une thérapie ciblée) et/ou d'hormonothérapie en cas de récepteurs hormonaux positifs.

L'objectif est de maintenir ou améliorer la qualité de vie et la survie globale³.

Le choix du traitement dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2)³.

Environ 70% des patientes atteintes d'un cancer du sein sont HER2 négatif⁴ et le traitement en 1^{ere} ligne métastatique repose sur des chimiothérapies utilisées seules ou en association à base d'anthracyclines et/ou de taxanes. Des protocoles de polychimiothérapies à base capecitabine, vinorelbine ou gemcitabine peuvent également être utilisés^{5,6,7}.

Le cancer du sein métastatique HER2 négatif est actuellement incurable, et selon les données américaines, le taux de survie à 5 ans pour les patientes diagnostiquées entre 1999 et 2005 est de 23,3%².

Dans ce cadre, et bien que de nombreuses chimiothérapies cytotoxiques soient disponibles, il existe un besoin médical pour des traitements efficaces et bien tolérés en 1^{ere} ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2 négatif et tout particulièrement dans la sous population de patients ayant une tumeur HER2 négative et RH négative (triple négatif) agressive à forte angiogénèse.

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

² INCa. Les cancers en France – Edition 2014. Janvier 2015.

³ HAS/INCA - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

⁴ Avis de la commission de la Transparence de PERJETA en date du 24 juillet 2013.

⁵ Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast 2014;23(5):489-502

⁶ RPC Nice Saint Paul de Vence. Cancer du sein méta-analyse en première ligne : Mise à jour des traitements en première ligne métastatique. Oncologie 2011 ; 13:758-77

⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer 2016, consulté en janvier 2016.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique repose sur un traitement systémique à base d'une hormonothérapie (en présence de récepteurs hormonaux) et/ou d'une chimiothérapie (associées ou non à une thérapie ciblée) ³.

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, du site des localisations métastatiques et du délai avant la rechute³.

Si la tumeur est HER2 positive, les recommandations nationales⁶ et internationales^{5,7} préconisent l'utilisation des anticorps monoclonaux trastuzumab (HERCEPTIN) et pertuzumab (PERJETA) et non du bevacizumab (AVASTIN). En conséquence, HERCEPTIN et PERJETA ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents d'AVASTIN.

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 polychimiothérapies à base capecitabine, vinorelbine ou gemcitabine peuvent également être utilisés⁵.

En cas de cancer hormonosensible, une hormonothérapie (inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens) peut être prescrite en 1^{ere} ligne en association à d'autres médicaments ou en monothérapie dans certains cas.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identi que oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
TAXANES						
TAXOL (paclitaxel) BRISTOL- MYERS SQUIBB et génériques	Non	En traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique en association à une anthracycline.	15 mars 2006	Important	Dans le traitement du cancer du sein métastatique, TAXOL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à TAXOTERE.	Coll
TAXOTERE (docetaxel) SANOFI- AVENTIS et génériques	Non	en association à la capecitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline	21 juillet 2004	Important	En association à la capecitabine dans le cancer du sein, les résultats du plan expérimental ne sont pas de nature à modifier l'apport thérapeutique reconnu antérieurement comme important pour TAXOTERE par la Commission	Coll

ANTHRACYCLINES						
ADRIPLASTINE (doxorubicine) <i>PFIZER</i> et génériques	Non	Traitement du cancer du sein		Important		SS/Coll
CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) <i>JANSSEN-CILAG</i>	Non	En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté	10 décembre 2003	Important	Bien que les libellés d'indication de CAELYX et de doxorubicine dans le cancer du sein ne soient pas strictement superposables, CAELYX présente une ASMR modérée (de niveau III) chez les patients à risque cardiaque augmenté par rapport à la doxorubicine, en termes de tolérance cardiaque	Coll
FARMORUBICINE (épirubicine) <i>PFIZER</i> et génériques	Non	carcinomes mammaires	1990	Important		SS/Coll
AUTRES CHIMIOETHERAPIES						
NAVELBINE (vinorelbine) <i>PIERRE FABRE MEDICAMENT</i> et génériques		cancer du sein métastatique en monochimiothérapie et en polychimiothérapie (capsule molle)	14 décembre 2005	Important		SS/Coll
XELODA (capecitabine) <i>ROCHE</i>	Non	XELODA en association avec le docétaxel est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. Xeloda est également indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie paranthracycline n'est pas indiquée	19 février 2003	Important	Lorsque XELODA comprimé permet de conduire le traitement à domicile sans recours à une perfusion, cette spécialité apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante de niveau II dans l'extension d'indication par rapport à la prise en charge habituelle. A ce stade de la maladie, l'hospitalisation et la pénibilité des traitements sont à prendre en compte et les éviter présente un intérêt évident en termes de qualité de vie.	SS/Coll

GEMZAR (gemcitabine) LILLY	Non	Cancer du sein métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, en association au paclitaxel.	10 novembre 2004	Important	GEMZAR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer du sein métastaté	Coll
HORMONOTHERAPIE						
ARIMIDEX (anastrozole) ASTRAZENECA	Non	<p>Arimidex est indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. • Le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée. • Le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans. 	Dernier renouvellement : 02/11/2005	Important	Sans objet	SS/Coll
AROMASINE (exemestane) PFIZER	Non	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène. • Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes. <p>L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes dont les cellules tumorales ne possèdent pas de récepteurs aux estrogènes.</p>	Dernier renouvellement : 18/10/2006	Important	Sans objet	SS/Coll

<p>FEMARA (létrazole) NOVARTIS PHARMA</p>	<p>Non</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs. •Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormono-dépendant invasif chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par le tamoxifène pendant 5 ans. •Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée. •Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes. •Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée. 	<p>Dernier renouvellement : 02/12/2015</p>	<p>Important</p>	<p>Sans objet</p>	<p>SS/Coll</p>
---	------------	---	--	------------------	-------------------	----------------

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

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
AVASTIN + paclitaxel		
UNION EUROPEENNE	Oui sauf en Estonie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal, Slovénie et Royaume-Uni	
AUSTRALIE	Non pris en charge	
AVASTIN + capecitabine		
UNION EUROPEENNE	Oui sauf en Belgique, Croatie, Estonie, Hongrie, Italie, Lettonie, Portugal, Slovaquie, Slovénie, Suisse, Royaume-Uni et République Tchèque	

A noter que la FDA a retiré l'AMM d'AVASTIN en association au paclitaxel dans le cancer du sein métastatique suite à l'analyse des études AVADO et RIBBON-1 en 2011. AVASTIN en association à la capecitabine n'a pas d'AMM aux Etats Unis.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

08.1 AVASTIN en association au paclitaxel

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 5 décembre 2007 Inscription Collectivités dans l'extension d'indication « <i>Traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel</i> ».
Indication	AVASTIN est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique , en association au paclitaxel.
SMR (libellé)	Le service médical rendu par AVASTIN est important .
ASMR (libellé)	AVASTIN apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein métastatique, de statut HER 2 négatif ou non éligibles à un traitement par HERCEPTIN.

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 25 mai 2011 Réévaluation du SMR et ASMR dans l'indication « <i>Traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel</i> » en application de l'article R 163-21 du code de la Sécurité Sociale.
Indication	AVASTIN est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique , en association au paclitaxel.
SMR (libellé)	Du fait des incertitudes sur les performances de l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie par paclitaxel dans le cancer du sein métastatique, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu d'AVASTIN est faible .
ASMR (libellé)	En l'état actuel des données, la Commission de la transparence considère qu'AVASTIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau

V) dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein métastatique, de statut HER 2 négatif ou non éligibles à un traitement par HERCEPTIN.

08.2 AVASTIN en association à la capecitabine

Cette indication n'a jamais été évaluée par la Commission car elle n'a jamais été déposée par le laboratoire.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de la présente réévaluation d'AVASTIN (bevacizumab) dans le cancer du sein métastatique en 1^{ère} ligne, le laboratoire a fourni les études suivantes :

- dans l'indication associant paclitaxel + bevacizumab:
 - étude observationnelle ayant comparé, en conditions réelles d'utilisation, l'association paclitaxel + bevacizumab versus paclitaxel seul en terme de survie globale chez 3 426 patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 négatif ;
 - étude observationnelle AVAREG⁸, non comparative, ayant étudié l'efficacité de l'association paclitaxel + bevacizumab sur la survie sans progression chez 220 patients nouvellement diagnostiqués d'un cancer du sein métastatique.

Le dossier fait également état d'une étude de phase III randomisée (étude CALGB 40502⁹) en ouvert ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'association paclitaxel + bevacizumab versus nab-paclitaxel + bevacizumab versus ixabepilone + bevacizumab, en 1^{ère} ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique. Cette étude ne sera pas retenue pour l'analyse de l'apport thérapeutique de paclitaxel + bevacizumab car les 2 associations des groupes comparateurs (nab-paclitaxel + bevacizumab et ixabepilone + bevacizumab) ne disposent pas d'AMM dans l'indication considérée.

- dans l'indication associant capecitabine + bevacizumab :
 - étude de non infériorité TURANDOT¹⁰ ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'association bevacizumab + capecitabine versus bevacizumab + paclitaxel en 1^{ère} ligne de chimiothérapie chez 564 patients atteints de cancer du sein métastatique ou localement avancé HER2 négatif. L'indication de l'association capecitabine + bevacizumab dans le cancer du sein métastatique en 1^{ère} ligne est restreinte aux situations où les patients ne sont pas éligibles notamment aux taxanes (dont paclitaxel). Aussi, la comparaison de capecitabine + bevacizumab à paclitaxel + bevacizumab n'est pas appropriée. Cette étude est, néanmoins, présentée à titre informatif.

⁸ Dank M, Budi L, Piko B et al. First-line bevacizumab-paclitaxel in 220 patients with metastatic breast cancer: results from the AVAREG study. *Anticancer Res.* 2014;34(3):1275-80

⁹ Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A et al. Randomized Phase III Trial of paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015 20;33(21):2361-9.

¹⁰ Lang I, Brodowicz T, Ryvo L et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. *Lancet Oncol.* 2013 ;14(2):125-33

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données cliniques initiales (avis d'inscription du 5 décembre 2007 et avis de réévaluation du 25 mai 2011)

► Etude E2100 (paclitaxel + bevacizumab) dans l'avis d'inscription du 5 décembre 2007 et l'avis de réévaluation du 25 mai 2011

Dans le cadre de l'inscription du bevacizumab dans le cancer du sein métastatique en association au paclitaxel (avis du 5 décembre 2007), la Commission avait analysé les résultats de l'étude E2100 de phase III randomisée, ouverte ayant évalué l'efficacité de paclitaxel hebdomadaire (90 mg/m² toutes les 3 semaines) versus l'association bevacizumab (10mg/kg, toutes les 2 semaines) + paclitaxel selon le même schéma posologique que le groupe contrôle.

Un total de 722 patients atteints d'un cancer du sein métastatique en 1^{ere} ligne ou en rechute locale a été inclus :

- 368 patients dans le groupe paclitaxel + bevacizumab
- 354 patients dans le groupe paclitaxel seul. La posologie et le schéma d'administration du paclitaxel ont été identiques à ceux du groupe paclitaxel/AVASTIN.
- La durée moyenne de traitement a été de 9,6 mois dans le groupe paclitaxel + bevacizumab versus 5,8 mois dans le groupe paclitaxel seul.

Parmi les patients randomisés, près de 90% avaient un statut HER2 négatif, 65% avaient déjà été traités pour une tumeur localisée par une chimiothérapie adjuvante, dont 19% par des taxanes et 49% par des anthracyclines.

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 11,8 mois dans le groupe bevacizumab + paclitaxel versus 5,9 mois dans le groupe paclitaxel seul, soit un gain absolu de + 5,5 mois (HR=0,48 ; IC_{95%} [0,39; 0,61]; p<0,0001).

La médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes : 26,5 mois dans le groupe bevacizumab + paclitaxel versus 24,8 mois dans le groupe paclitaxel seul, NS.

La Commission avait notamment souligné les points suivants :

- les analyses radiographiques étaient absentes pour 10% des patients et 34% des patients n'ont pas été suivis jusqu'à la survenue de l'événement (progression ou décès) ou la fin de l'étude ;
- le résultat observé sur la survie sans progression est vraisemblablement surestimé compte tenu de l'arrêt de l'étude lors d'une analyse intermédiaire.

Au total, la Commission avait considéré que le niveau de preuve des résultats observés était modeste et avait attribué un SMR important et une ASMR III.

► Etude RIBBON-1 (nab-paclitaxel + bevacizumab et capecitabine + bevacizumab) dans l'avis de réévaluation du 25 mai 2011

Dans le cadre de la réévaluation du bevacizumab dans le cancer du sein métastatique en association au paclitaxel (avis du 25 mai 2011), la Commission avait analysé les résultats de l'étude RIBBON-1 de phase III randomisée en double aveugle, réalisée chez 1 237 patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant HER2 négatif non prétraités pour leur maladie métastatique.

Les patients éligibles ont été randomisés (2:1) pour recevoir AVASTIN ou un placebo en association à une anthracycline ou une chimiothérapie à base de taxanes ou en combinaison à la capecitabine. Le choix de la chimiothérapie était laissé à la discrétion de l'investigateur.

Cohorte anthracycline ou taxane (docétaxel ou nab-paclitaxel) :

- anthracycline ou taxane + placebo toutes les 3 semaines
- anthracycline/taxane + bevacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines

Cohorte capecitabine :

- capecitabine + placebo toutes les 3 semaines
- capecitabine + bevacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines

La survie sans progression (critère de jugement principal) a été de :

- 9,2 mois dans le groupe bevacizumab + taxane/anthracycline versus 8 mois dans le groupe placebo + taxane/anthracycline, soit un gain absolu de + 1,2 mois ($p < 0,001$).
- 8,6 mois dans le groupe capecitabine + bevacizumab versus 5,7 mois dans le groupe capecitabine + placebo, soit un gain absolu de + 2,9 mois ($p < 0,001$).

Aucun avantage sur la survie globale n'a été démontré par l'ajout du bevacizumab à la capecitabine (HR=0,88 ; IC_{95%} [0,69, 1,13], NS) ou à un taxane/anthracycline (HR=1,11 ; IC_{95%} [0,86; 1,43], NS).

La Commission avait souligné que les résultats de l'étude RIBBON-1 n'avaient pas confirmé l'ampleur de l'amélioration de la survie sans progression observée dans l'essai E2100 où bevacizumab a été associé au paclitaxel.

Au total, la Commission avait considéré que l'ampleur de l'amélioration de la survie sans progression observée dans l'essai E2100 n'a pas été confirmée. La Commission a conclu à :

- SMR faible du fait des incertitudes sur les performances de l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie par paclitaxel dans le cancer du sein métastatique ;
- ASMR V dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein métastatique, de statut HER2 négatif ou non éligibles à un traitement par HERCEPTIN.

9.1.2 Nouvelles données dans l'indication associant paclitaxel + bevacizumab

► Etude observationnelle comparative de paclitaxel + bevacizumab versus paclitaxel seul

Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de comparer, en conditions réelles d'utilisation, la survie globale (OS) de patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 négatif et traités en 1^{ère} ligne de chimiothérapie avec l'association paclitaxel + bevacizumab versus paclitaxel seul.

Critère principal de jugement : survie globale (OS) définie comme l'intervalle (calculé en mois) entre la date initiale (date d'initiation de la 1^{ère} ligne de traitement « chimiothérapie ») et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.

Principaux critères de jugement secondaires :

- survie sans progression (PFS) définie comme par l'intervalle (calculé en mois) entre la date de 1^{ère} ligne de traitement « chimiothérapie » et la date de 1^{ère} progression ;
- temps jusqu'à progression (TTP)
- persistance de l'effet du traitement définie comme la durée entre l'initiation du traitement (paclitaxel + bevacizumab ou paclitaxel) et la date d'arrêt du traitement.

Méthodologie : étude observationnelle comparative réalisée à partir de la base de données « ESME Cancer du Sein Métastatique » avec un suivi longitudinal rétrospectif, nationale, multicentrique, non interventionnelle.

La base ESME, gérée par UNICANCER, regroupe des données médicales de 14 014 patients (hommes ou femmes), âgés de plus de 18 ans et plus ayant été pris en charge pour un cancer du sein métastatique (première évolution métastatique ou maladie métastatique d'emblée) dans un Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC)¹¹ entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2013 (période de sélection). Il s'agit d'un recueil rétrospectif.

¹¹ Les centres de lutte contre le cancer (CLCC) sont des établissements de santé privés, à but non lucratif, exclusivement consacrés à la prise en charge, à la recherche et à l'enseignement en cancérologie. Ils prennent en charge plus de 100 000 patients par an, dont 30 000 femmes atteintes d'un cancer du sein, soit 30% des femmes ayant

La base rassemble les données combinées issues des outils informatisés (PMSI, dispensations réalisées par les pharmacies et du dossier patient informatisé) recueillies auprès des 20 sites des CLCC.

L'analyse principale de la survie globale est une analyse multivariée par modèle de Cox avec ajustement sur 11 facteurs pronostiques : âge en classes (<50 / [50-70] / >70 ans) ; SBR grade III (oui / non) ; triple négatif : (oui/non) ; statut métastatique d'emblée (oui/non) ; nombre de sites métastatiques (<3 / ≥3) ; localisation des métastases ; délai d'apparition de la maladie métastatique en classes (<6 / [6 - 24[/ ≥24 mois) ; prise en charge adjuvante (chimiothérapie : oui /non et hormonothérapie oui/non) ; période de prise en charge (2008-2010 / 2011-2013), période pré-chimio en classes (<2 / [2-6] / >6 mois) et niveau d'activité en nombre de patients sélectionnés par centre.

Des analyses complémentaires de la survie globale avec ajustement par un score de propension¹² ainsi que des analyses de sensibilité étaient prévues au protocole.

Population étudiée

La population d'analyse est une sous-population sélectionnée à partir de la base de données ESME (recueil rétrospectif) selon les critères ci-dessous :

- patients HER2 négatifs à la date de sélection ;
- chez lesquels un traitement en 1^{ère} ligne de traitement « chimiothérapie » (chimiothérapie/thérapie ciblée injectable ou orale) comprenant bevacizumab en association au paclitaxel est instauré entre le 01/01/2008 et le 31/12/2013
- ou chez lesquels un traitement en 1^{ère} ligne de traitement « chimiothérapie » (chimiothérapie/thérapie ciblée injectable ou orale) ne contenant pas bevacizumab est instauré entre le 01/01/2008 et le 31/12/2013.

Parmi les 14 014 patients inclus dans la base de données ESME, la majorité des patients avaient un statut HER2 négatif (n=10 605). Parmi ces 10 605 patients HER2 négatifs, 7 961 ont été inclus dans la population HER2 négatif sous chimiothérapie. Cette population représentait 56,8% de la population source et se répartissait en 3 groupes :

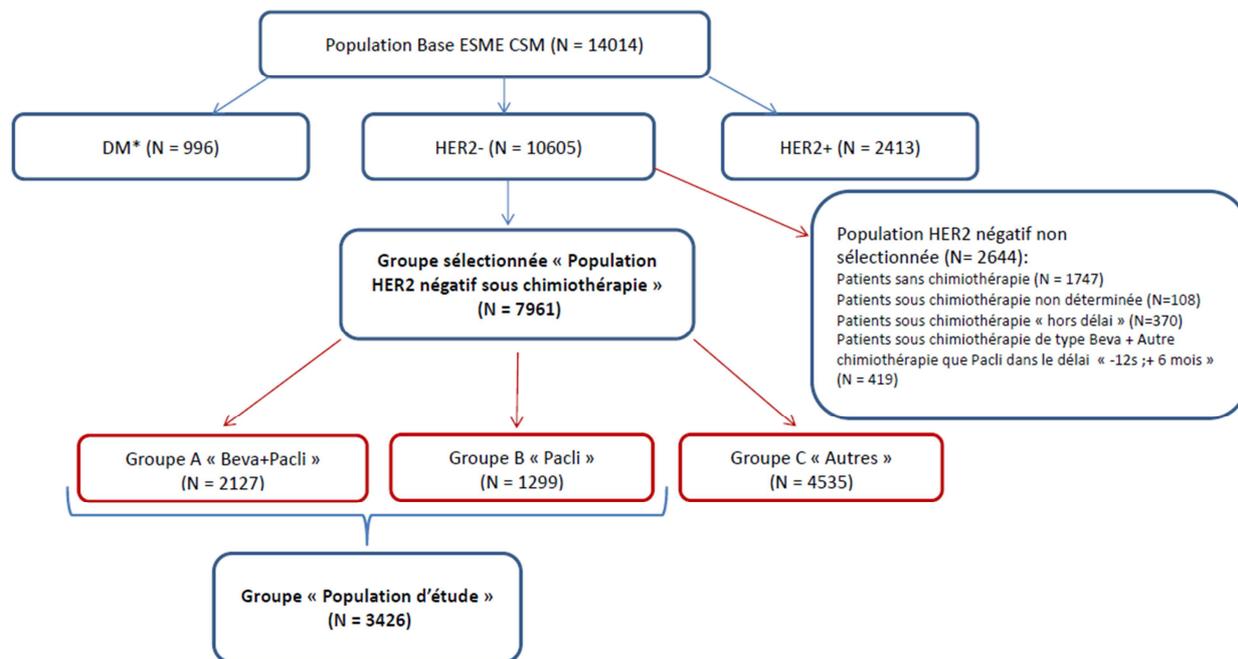
- groupe P+B (paclitaxel + bevacizumab) : 2 127 patients
- groupe P (paclitaxel) : 1 299 patients
- groupe C (autres) : 4 535 patients

Au total, la population d'analyse est de 3 426 patients (24% de la population de la base ESME) (cf. Figure 1).

un cancer du sein en France et 40% des femmes ayant un cancer du sein métastatique d'après les données du laboratoire.

¹² défini comme étant la probabilité d'attribution bevacizumab + paclitaxel, il permet de rassembler l'ensemble des caractéristiques initiales des patients sous la forme d'une seule variable.

Figure 1 : Schéma de sélection de la population d'analyse à partir de la base de données ESME



Caractéristiques des patients inclus (cf. Tableau 1)

Les patients du groupe paclitaxel + bevacizumab présentaient des caractéristiques similaires à ceux du groupe paclitaxel notamment en termes de sexe (99,2% de femme versus 98,6%, NS), de statut triple négatif (30% versus 27,3%, NS) ou de localisations métastatiques au diagnostic (58,3% de métastases osseuses versus 58,7%, NS)

Les groupes présentaient des différences statistiquement significatives sur des critères influençant la survie globale d'après l'analyse univariée des facteurs pronostiques (cf. annexe 1) et notamment :

- l'âge (54,2 ans en moyenne dans paclitaxel + bevacizumab versus 62,7 ans dans le groupe paclitaxel, $p < 0,001$) ;
- la présence de métastases viscérales (65,3% versus 62,9%, $p = 0,004$) ;
- le délai d'apparition de la maladie métastatique compris entre 6 et 24 mois (17,8% versus 11,7%, $p < 0,001$).

On note que 21,3% (454/2 127) des patients du groupe paclitaxel + bevacizumab ont été inclus dans un essai clinique au cours de la période de prise en charge versus 11,9% (155/1 299) dans le groupe paclitaxel seul.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion – population d'analyse – données issues de la base de données ESME.

		Population d'analyse (N= 3 426)	Groupe P+B Paclitaxel + Bevacizumab (N = 2 127)	Groupe P Paclitaxel (N = 1 299)	P P+B versus P
Age (années) au moment du diagnostic métastatique	Moyenne (ET)	57,4 (12,4)	54,2 (11,2)	62,7 (12,5)	<0,001
	Médiane [Q1-Q3]	58,0 [48-66]	55,0 [46-63]	63,0 [54-73]	
	Min-Max	26-92	26-83	29-92	
Sexe, n (%)	Hommes	35 (1,0%)	17 (0,8%)	18 (1,4%)	0,103
	Femmes	3 391 (99,0%)	2 110 (99,2%)	1 281 (98,6%)	
Type de métastases au moment du diagnostic métastatique, n (%)	Non-viscérales,	1 001 (29,2%)	626 (29,4%)	375 (28,9%)	0,004
	Viscérales et non-cérébrales	2 205 (64,4%)	1388 (65,3%)	817 (62,9%)	
	Cérébrales	220 (6,4%)	113 (5,3%)	107 (8,2%)	

		Population d'analyse (N= 3 426)	Groupe P+B Paclitaxel + Bevacizumab (N = 2 127)	Groupe P Paclitaxel (N = 1 299)	p P+B versus P
Localisation des métastases au moment du diagnostic métastatique, n (%)	SNC/LCR	220 (6,4%)	113 (5,3%)	107 (8,2%)	<0,001
	OS	2 000 (58,4%)	1 237 (58,2%)	763 (58,7%)	0,738
	Poumon/ Plèvre	1 311 (38,3%)	783 (36,8%)	528 (40,6%)	0,025
	Ganglions	1 133 (33,1%)	687 (32,3%)	446 (34,3%)	0,220
	Foie	1 335 (39,0%)	869 (40,9%)	466 (35,9%)	0,004
	Autres	807 (23,6%)	433 (20,4%)	374 (28,8%)	<0,001
Nombre de sites métastatiques au moment du diagnostic métastatique ¹³	Moyenne (ET)	2,1 (1,2)	2,0 (1,1)	2,2 (1,3)	0,005
	Médiane [Q1-Q3]	2,0 [1-3]	2,0 [1-3]	2,0 [1-3]	
	Min-Max	1-8	1-8	1-8	
Cancer métastatique d'emblée	Oui	663 (19,4%)	347 (16,3%)	316 (24,3%)	<0,001
	Non	2 763 (80,6%)	1 780 (83,7%)	983 (75,7%)	
Délai (en mois) entre le diagnostic initial et le diagnostic métastatique,	Moyenne (ET)	63,6 (71,3)	61,2 (65,7)	67,6 (79,4)	0,749
	Médiane [Q1-Q3]	38,9 [15-90]	38,6 [17-86]	40,9 [9-97]	
	<6	663 (19,4%)	347 (16,3%)	316 (24,3%)	<0,001
	[6-24[530 (15,5%)	378 (17,8%)	152 (11,7%)	
Statut RH au moment du diagnostic métastatique, n (%)	>=24	2 233 (65,2%)	1 402 (65,9%)	831 (64,0%)	
	Négatif	993 (29,0%)	638 (30,0%)	355 (27,3%)	0,233
	Positif	2 424 (70,8%)	1 483 (69,7%)	941 (72,4%)	
Inclusion dans un essai clinique au cours de la période de prise en charge	Non déterminé	9 (0,3%)	6 (0,3%)	3 (0,2%)	
		609 (17,8%)	454 (21,3%)	155 (11,9%)	<0,001
Type de prise en charge initiale du cancer métastatique, n (%)	Chimiothérapie	2 963 (86,5%)	1 878 (88,3%)	1 085 (83,5%)	<0,001
	Hormonothérapie	1 117 (32,6%)	650 (30,6%)	467 (36,0%)	0,001
	Radiothérapie	726 (21,2%)	409 (19,2%)	317 (24,4%)	<0,001
Période de prise en charge	Année 2008		260 (12,2%)	135 (10,4%)	<0,001
	Année 2009		322 (15,1%)	153 (11,8%)	
	Année 2010		317 (14,9%)	178 (13,7%)	
	Année 2011		418 (19,7%)	238 (18,3%)	
	Année 2012		414 (19,5%)	281 (21,6%)	
	Année 2013		396 (18,6%)	314 (24,2%)	

Données descriptives (cf. Tableau 2)

La durée médiane de traitement par bevacizumab était de 5,32 mois. La durée médiane de traitement par paclitaxel était de 5,05 mois dans le groupe paclitaxel + bevacizumab et de 3,71 mois dans le groupe paclitaxel seul.

Un total de 83% des patients (1 766/2 127) du groupe paclitaxel + bevacizumab et 71,7% (931/1 299) du groupe paclitaxel seul ont eu une première progression pendant la période de suivi. Chez ces patients, un traitement de 2ème ligne a été initié chez 82,9% (1464/1766) dans le groupe paclitaxel + bevacizumab et chez 76,4% (711/931) des patients du groupe paclitaxel seul.

Dans les 2 groupes, cette 2ème ligne était composée très majoritairement d'une chimiothérapie (86,4%, n=1 880) d'une durée moyenne de 4,5 mois.

¹³ Nombre de localisations différentes apparues dans les 3 mois suivant la date de sélection.

Tableau 2 : Données descriptives des patients – population d'analyse – données issues de la base de données ESME.

		Population d'analyse (N= 3 426)	Groupe P+B Paclitaxel + Bevacizumab (N = 2 127)	Groupe P Paclitaxel (N = 1 299)	p P+B vs. P
Durée de traitement par paclitaxel (mois)	Moyenne (ET)	4,809 (3,579)	5,23 (3,476)	4,092	<0,001
	Médiane	4,66	5,05	3,71	
	Min-Max	0,03-63,37	0,03-54,70	0,03-63,37	
Durée de traitement par bevacizumab (mois)	Moyenne (ET)	6,493 (5,44)	6,493 (5,44)	NA	NA
	Médiane	5,322	5,322		
	Min-Max	0,03-54,70	0,03-54,70		
1ere progression	Oui	2697 (78,7%)	1766 (83,0%)	931 (71,7%)	<0,001
	Non	729 (21,3%)	361 (17,0%)	368 (28,3%)	
Si oui, 2eme ligne de traitement	Oui	2175 (80,6%)	1464 (82,9%)	711 (76,4%)	<0,001
	Non	522 (19,4%)	302 (17,1%)	220 (23,6%)	
Si oui, caractéristique de la ligne	Chimiothérapie	1880 (86,4%)	1300 (88,8%)	580 (81,6%)	<0,001
	Hormonothérapie	453 (20,8%)	297 (20,3%)	156 (21,9%)	0,374
	Radiothérapie	427 (19,6%)	243 (16,6%)	184 (25,9%)	<0,001

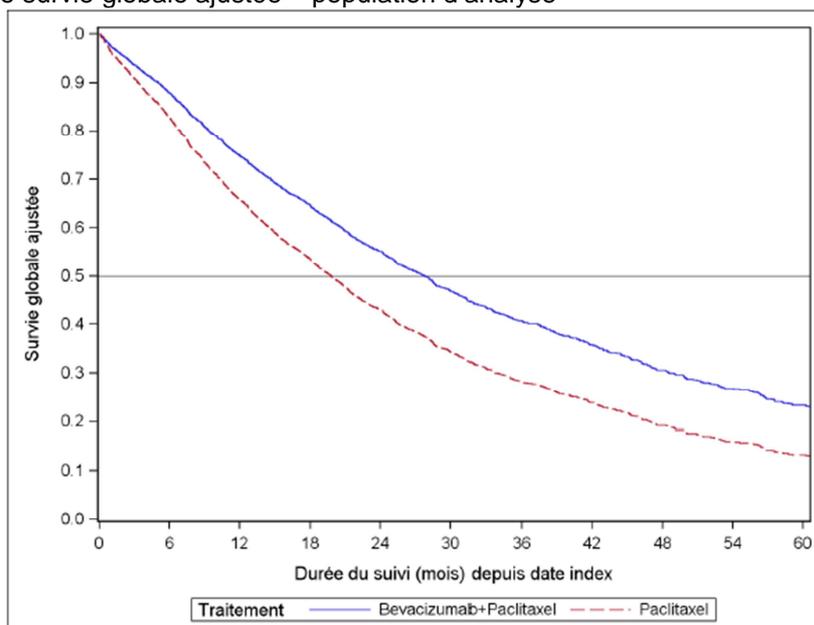
Résultats :

A la date de l'analyse (2 novembre 2015) et après un suivi médian de 33,8 mois dans le groupe paclitaxel + bevacizumab (IC_{95%} [31,5 ; 35,4]) et de 27,8 mois dans le groupe paclitaxel seul (IC_{95%} [25,8 ; 29,7]), 54,9% (1 167/2 127) des patients du groupe paclitaxel + bevacizumab étaient décédés versus 60% (780/1 299) dans le groupe paclitaxel seul.

Selon l'analyse ajustée de la survie globale (critère principal de jugement), le risque relatif de décès a été réduit de 33% dans le groupe paclitaxel + bevacizumab comparativement au groupe paclitaxel seul (HR=0,672 ; IC_{95%} [0,601 ; 0,752], p<0,001).

Les médianes de survie globale ajustées ont été de 27,7 mois dans le groupe paclitaxel + bevacizumab versus 19,8 mois dans le groupe paclitaxel seul, soit un gain absolu de + 7,9 mois.

Figure 2 : Courbe de survie globale ajustée – population d'analyse



Des résultats similaires ont été obtenus avec d'autres méthodes statistiques prévues au protocole (analyses multivariées avec ajustement et stratification sur les principaux facteurs pronostiques,

ajustement sur le score de propension, appariement sur le score de propension et analyses de sensibilité).

S'agissant de critères secondaires de jugement :

- la médiane de survie sans progression ajustée a été de 8,1 mois dans le groupe paclitaxel + bevacizumab versus 6,4 mois dans le groupe paclitaxel seul, soit un gain absolu de + 1,7 mois (HR=0,739 ; IC_{95%} [0,672 ; 0,813], p<0,001).
- le temps médian ajusté jusqu'à progression a été de 8,6 mois dans le groupe paclitaxel + bevacizumab versus 7,4 mois dans le groupe paclitaxel seul, soit un gain absolu de + 1,2 mois (HR=0,822 ; IC_{95%} [0,750 ; 0,902], p<0,001)
- la persistance médiane ajustée du traitement a été de 4,7 mois dans le groupe paclitaxel + bevacizumab versus 4,2 mois dans le groupe paclitaxel (HR=0,792 ; IC_{95%} [0,730 ; 0,859], p<0,001).

Discussion des résultats :

Bien que de nombreuses méthodes statistiques aient été utilisées pour assurer la comparabilité des groupes (ajustements sur 11 facteurs pronostiques, stratification en analyse multivariée et analyses avec score de propension selon 2 méthodes différentes), on ne peut pas exclure la persistance de biais de confusion résiduels et de biais de sélection (notamment un biais d'indication) en l'absence de randomisation.

Les résultats sont issus de données de patients pris en charge par les CLCC français qui traitent 30%¹⁴ des femmes ayant un cancer du sein en France et 40% des cancers du sein métastatique d'après les données du laboratoire. L'extrapolation des résultats à l'ensemble des patients pris en charge en France n'est pas assurée.

► Etude AVAREG

Il s'agit d'une étude observationnelle, non comparative, multicentrique, réalisée en Hongrie, ayant évalué la survie sans progression de l'association paclitaxel + bevacizumab chez 220 patientes nouvellement diagnostiquées d'un cancer du sein métastatique et ayant débuté le traitement dans les 6 mois précédant le début de l'étude a été inclus dans l'étude.

L'ensemble des patientes était traité par bevacizumab (10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 15 mg/kg toutes les 3 semaines) + paclitaxel toutes les semaines ou toutes les 3 semaines jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

Au total, 23% (n=50) des patientes présentaient d'emblée une tumeur de stade IV lors du diagnostic initial et 48% (n=106) une tumeur triple négative. La durée médiane de suivi a été de 12,2 mois.

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 9,3 mois (IC_{95%} [7,8 ; 10,8]) ; la médiane de survie globale n'a pas été atteinte.

9.1.3 Nouvelles données dans l'indication associant capecitabine + bevacizumab

► Etude de non infériorité TURANDOT

L'indication de l'association capecitabine + bevacizumab dans le cancer du sein métastatique en 1^{ère} ligne est restreinte aux situations où les patients ne sont pas éligibles notamment aux taxanes (dont paclitaxel). Aussi, la comparaison de capecitabine + bevacizumab à l'association paclitaxel + bevacizumab n'est pas appropriée et cette étude est présentée à titre informatif.

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, multicentrique qui a comparé l'efficacité et la tolérance de capecitabine + bevacizumab versus paclitaxel + bevacizumab en 1^{ère} ligne de traitement de 564 patients atteints de cancer du sein métastatique ou localement avancé, HER2 négatif.

¹⁴ Cour des comptes – Sécurité Sociale, Chapitre VIII. Les centres de lutte contre le cancer : un positionnement à redéfinir dans l'offre de soins. Septembre 2015

Le critère principal de jugement était la survie globale (OS) définie comme le délai entre la randomisation et le décès (quelle que soit la cause).

En se basant sur les hypothèses d'une survie globale médiane de 24 mois, d'un HR attendu de 1 et d'une borne de non infériorité de 1,33, le nombre de décès nécessaires dans la population per protocole permettant de démontrer avec une puissance de 80% et un risque α unilatéral à 2,5% la non infériorité de capecitabine + bevacizumab par rapport à paclitaxel + bevacizumab était de 389.

Un total de 564 patients a été randomisé entre septembre 2008 et août 2010 (population ITT) :

- 285 patients dans le groupe paclitaxel + bevacizumab,
- 279 patients dans le groupe capecitabine + bevacizumab

La population per-protocole était de 533 patients.

Les résultats de l'analyse finale de la survie globale ont démontré la non infériorité de capecitabine + bevacizumab versus paclitaxel + bevacizumab (26,1 mois versus 30,2 mois ; HR=1,02, IC_{97,5%} [- ∞ ; 1,26], p=0,0070) (population per protocole).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

► Etude observationnelle issue de la base de données ESME

La base de données ESME ne collectait pas de données de tolérance.

► Etude AVAREG

Au cours de cette étude observationnelle des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 79 patientes (36%). Les EI les plus fréquemment rapportés (au moins 4 cas : 1,8%) ont été : asthénie, épistaxis, protéinurie, neuropathie périphérique, anémie, hypertension, paresthésie, polyneuropathie, leucopénie, neutropénie, alopecie et trouble unguéal.

Environ la moitié des EI (81/175, 46%) était réversible et ont été améliorés ou guéris au moment de la clôture de la base de données.

Trois décès ont été rapportés suite à des EI (embolie pulmonaire, embolie veineuse, cardiomyopathie), tous considérés comme liés au traitement.

Un décès dû aux complications d'un événement indésirable grave (EIG) a été rapporté (sepsis et péritonite au cours de la période post-opératoire pour perforation gastro-intestinale). Le décès n'a pas été considéré comme lié au traitement, contrairement à l'EIG, la perforation gastro-intestinale.

► Etude TURANDOT

La durée médiane de traitement par bevacizumab a été de 188 jours en association avec le paclitaxel et de 168 jours en association avec la capecitabine.

La durée médiane de traitement par capecitabine et paclitaxel a été de 176 jours et 167,5 jours, respectivement.

Des EI liés au traitement (bevacizumab ou chimiothérapie) ont été rapportés chez 85,2% des patientes du groupe paclitaxel + bevacizumab et 78,0% des patientes du groupe capecitabine + bevacizumab.

Une plus grande incidence des EI de grades ≥ 3 a été observée dans le groupe paclitaxel + bevacizumab (51,4%) comparativement au groupe capecitabine + bevacizumab (40,8%), ainsi qu'une fréquence plus importante des EI de grades ≥ 3 liés au traitement (44,0% versus 24,5%, respectivement).

Tableau 3 : Evénements indésirables (population de tolérance)

n (%)	Paclitaxel + Bevacizumab (n=284)	Capecitabine + Bevacizumab (n=277)
Tous EI	259 (91,2)	246 (88,8)
EI lié au traitement	241 (85,2)	216 (78,0)
Aucun EI grave	54 (19,0)	48 (17,3)

El grave lié au traitement	24 (8,5)	19 (6,9)
El de grade ≥3	146 (51,4)	113 (40,8)
El lié au traitement de grade ≥3	125 (44,0)	68 (24,5)
El menant à un arrêt de traitement	80 (28,2)	41 (14,8)

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe paclitaxel + bevacizumab ont été la fatigue (30,6% versus 23,5%), alors que le syndrome mains-pieds a été plus souvent rapporté dans le groupe capecitabine + bevacizumab (49,5% versus 2,5%).

Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été les diarrhées (0,4% dans le groupe paclitaxel + bevacizumab versus 1,4% dans le groupe capecitabine + bevacizumab).

Tableau 4 : Evènements indésirables graves (tous grades) apparus chez plus de 2 patientes quel que soit le groupe de traitement (population de tolérance)

n (%)	Paclitaxel + Bevacizumab (n=284)	Capecitabine + Bevacizumab (n=277)
Tous EIG	54 (19,0%)	48 (17,3%)
Diarrhée	1 (0,4%)	4 (1,4%)
Embolie pulmonaire	2 (0,7%)	3 (1,1%)
Dyspnée	1 (0,4%)	3 (1,1%)
Anémie	0	3 (1,1%)
Thrombose veineuse profonde	0	3 (1,1%)

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'évènements 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 embryofœtal.

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

D'après les données de vente communiquées par le laboratoire (étude de marché Genactis tracker Q1-Q2 2015), au cours du 1^{er} semestre 2015 en France, 56,9% des patients traités en 1^{ère} ligne de chimiothérapie pour un cancer du sein métastatique HER2 négatif recevraient AVASTIN + paclitaxel et 2,4% AVASTIN + capecitabine.

On note que ces données internes issues d'un panel de 100 médecins français ne sont pas comparables à celles observées à partir de la base de données ESME.

09.4 Résumé & discussion

Rappel des données d'efficacité initiales (avis d'inscription du 5 décembre 2007 et avis de réévaluation du 25 mai 2011)

L'étude initiale E2100 de phase III, randomisée, ouverte, réalisée chez 722 patients atteints d'un cancer du sein métastatique en 1^{ère} ligne ou en rechute locale a démontré que l'adjonction du bevacizumab à la chimiothérapie par paclitaxel améliore 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 ; IC_{95%} [0,39; 0,61]; p<0,0001). Aucune amélioration de la survie globale n'a été démontrée (26,5 mois versus 24,8 mois ; NS).

L'étude RIBBON-1 de phase III, randomisée, en double aveugle, a été réalisée chez 1 237 patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant, HER2 négatif non prétraités pour leur maladie métastatique. Les patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir bevacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) ou un placebo en association soit à une chimiothérapie à base d'anthracycline ou de taxanes (n=622) ou soit à la capecitabine (n=615).

L'adjonction du bevacizumab à la chimiothérapie par taxane/anthracycline a amélioré 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).

L'adjonction du bevacizumab à la chimiothérapie par capecitabine a amélioré la survie sans progression (critère de jugement principal) de + 2,9 mois en valeur absolue : 8,6 mois versus 5,7 mois avec capecitabine seule (p<0,0001).

Aucun avantage en termes de survie globale n'a été démontré par l'ajout du bevacizumab à la capecitabine (HR=0,88 ; IC_{95%} [0,69, 1,13], NS) ou à un taxane/anthracycline (HR=1,11 ; IC_{95%} [0,86; 1,43], NS).

Nouvelles données d'efficacité dans le cadre de la réévaluation

9.4.1 Bevacizumab en association au paclitaxel

Les nouvelles données cliniques reposent principalement sur une étude observationnelle réalisée chez des patients issus de la base de données ESME et pris en charge pour un cancer du sein métastatique dans le réseau des 20 centres français de lutte contre le cancer (CLCC) entre 2008 et 2013. L'objectif principal était de comparer la survie globale en vie réelle des patients traités par l'association paclitaxel + bevacizumab (P+B) ou par paclitaxel seul (P) en première ligne d'un cancer du sein métastatique.

Parmi les 14 014 patients répertoriés dans cette base de données, un total de 3 426 patients HER2 négatifs a été sélectionné : 2 127 patients dans le groupe P+B et 1 299 dans le groupe P.

Il convient de souligner que les caractéristiques des patients des 2 groupes n'étaient pas similaires, en particulier sur des critères influençant la survie globale et notamment l'âge (54,2 ans dans le groupe P+B versus 62,7 ans dans le groupe P, p<0,001), le statut métastatique d'emblée

(16,3% versus 24,3%, respectivement, $p < 0,001$) et la présence de métastases viscérales (65,3% versus 62,9%, respectivement, $p = 0,004$).

Selon l'analyse ajustée de la survie globale (critère principal de jugement), le risque relatif de décès a été réduit de 33% dans le groupe P+B comparativement au groupe P (HR=0,672 ; IC_{95%} [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.

Une amélioration de 8 mois de la survie globale a été observée en condition réelle d'utilisation mais le niveau de preuve de ce résultat - issu d'une étude non exempte de biais - reste présomptif en l'absence d'une part, de démonstration d'un gain en survie globale dans les 2 études cliniques randomisées et d'autre part, de confirmation de l'amélioration de la survie globale dans un nouvel essai clinique randomisé ou dans d'autres études observationnelles comparatives .

Par ailleurs, l'estimation non biaisée d'une différence de survie globale entre les groupes P+B et P paraît difficile 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 2eme ligne.

En conclusion, cette étude observationnelle, 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, 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.

9.4.2 Bevacizumab en association à la 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.

S'agissant des nouvelles données de tolérance, aucun nouveau signal n'a été identifié par rapport à la toxicité connue de ce médicament.

09.5 Programme d'études

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

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement du cancer du sein métastatique en 1ère ligne est un traitement systémique, à base de chimiothérapie associée ou non à une thérapie ciblée, et/ou d'une hormonothérapie lorsque la tumeur est hormonosensible³. L'objectif est de maintenir ou améliorer la qualité de vie et la survie globale.

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 rechute³.

Si la tumeur est HER2 positive, les recommandations nationales⁶ et internationales^{5,7} préconisent l'utilisation des anticorps monoclonaux trastuzumab (HERCEPTIN) et pertuzumab (PERJETA) et non du bevacizumab (AVASTIN).

Si la tumeur est HER2 négative, le traitement repose sur des chimiothérapies utilisées seules ou en association à base d'antracyclines et/ou de taxanes. Des protocoles de polychimiothérapies à base de capecitabine, vinorelbine ou gemcitabine peuvent également être utilisés^{5,7}.

10.1.1 Association paclitaxel + AVASTIN

Les recommandations internationales^{5,7} et nationales⁶ actualisées mentionnent l'association paclitaxel + bevacizumab dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer du sein négatif en 1ère ligne. Cependant, cette association fait l'objet de réserves.

Dans les recommandations ESO-ESMO de 2014⁵, cette association est présentée comme étant une option possible chez certains patients, définis au cas par cas, 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. A ce jour, l'absence de biomarqueurs prédictifs pour identifier les patients susceptibles de bénéficier de cette association rend les recommandations sur son utilisation difficile.

Les recommandations NCCN 2016⁷ précisent que l'association améliore modestement la survie sans progression et les taux de réponses, sans amélioration de la survie globale.

Les recommandations de Saint Paul de Vence⁶ mentionnent l'association et soulignent que l'absence de bénéfice sur la survie globale constitue une réserve sérieuse quant à l'intérêt du bevacizumab.

Place dans la stratégie de l'association paclitaxel + AVASTIN

AVASTIN (bevacizumab), en association au paclitaxel, est une alternative thérapeutique en 1ère ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2 négatif.

AVASTIN (bevacizumab), en association au paclitaxel pourrait avoir un intérêt en 1ère 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. La place dans la stratégie thérapeutique dans cette sous-population spécifique pourrait être précisée par la réalisation d'une étude démonstrative.

La Commission rappelle qu'AVASTIN (bevacizumab), en association au paclitaxel, n'a pas de place dans le traitement de 1ère ligne de chimiothérapie du cancer du sein métastatique HER2 positif.

10.1.2 Association capecitabine + AVASTIN

Les recommandations ESO-ESMO⁵ et Saint Paul de Vence⁶ actualisées mentionnent l'association capecitabine + bevacizumab dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer du sein HER2 négatif en 1ère ligne. Cependant, cette association fait l'objet de réserves.

Les recommandations ESO-ESMO de 2014⁵ rappellent qu'il s'agit d'une option possible chez certains patients, définis au cas par cas, 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. A ce jour, l'absence de biomarqueurs prédictifs pour identifier les patients susceptibles de bénéficier de cette association rend les recommandations sur son utilisation difficile.

Les recommandations de Saint Paul de Vence mentionnent l'association et soulignent que l'absence de bénéfice sur la survie globale constitue une réserve sérieuse quant à l'intérêt du bevacizumab.

On note que les recommandations NCCN 2016 ne référencent pas cette association.

Place dans la stratégie de l'association capecitabine + AVASTIN

AVASTIN (bevacizumab), en association à la capecitabine, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer du sein métastatique en 1ère ligne.

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

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Indication associant paclitaxel + AVASTIN

- ▮ Le cancer du sein au stade métastatique est une affection qui engage le pronostic vital.
- ▮ AVASTIN, en association au paclitaxel, est un traitement à visée curative.
- ▮ Tenant compte des nouvelles données soumises, le rapport efficacité/effets indésirables reste faible.
- ▮ Il s'agit d'une alternative thérapeutique en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du sein métastatique.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ Intérêt de santé publique :

L'incidence du cancer du sein en France a été estimée en 2012, à 48 763 nouveaux cas par an. Il représente 31,5% de l'ensemble des cancers incidents féminins. La mortalité par cancer du sein représente 18,8% des décès féminins par cancer. Le poids sur la santé publique du cancer du sein est donc majeur. Celui concernant la sous-population des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et susceptible de bénéficier d'un traitement par AVASTIN est important.

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 2014-2019).

Une amélioration de la survie globale versus paclitaxel seul a été observée en condition réelle d'utilisation en France (gain absolu de + 8 mois d'après la base de données ESME) en 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique HER2 négatif. Cette amélioration est non négligeable mais le niveau de preuve de ce résultat reste présomptif en l'absence d'une part, de démonstration d'un gain en survie globale dans les 2 études cliniques randomisées (E2100 et RIBBON1) et d'autre part, de confirmation de l'amélioration de la survie globale dans un nouvel essai clinique randomisé ou dans d'autres études observationnelles comparatives de bonne qualité.

Aussi, l'impact d'AVASTIN en association au paclitaxel sur la morbi-mortalité et la qualité de vie liée au cancer du sein métastatique n'est pas établi.

La spécialité AVASTIN n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. Au total, les données disponibles confirment qu'il n'y a pas d'impact de la spécialité AVASTIN sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par AVASTIN, en association au paclitaxel, reste faible dans le traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription d'AVASTIN, en association au paclitaxel, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique et aux posologies de l'AMM.

11.1.2 AVASTIN en association à la capecitabine

- ▮ Le cancer du sein au stade métastatique est une affection qui engage le pronostic vital.
- ▮ AVASTIN, en association à la capecitabine, est un traitement du cancer du sein métastatique en 1^{ère} ligne à visée curative.

- ▮ Tenant compte des données soumises, le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant.
- ▮ Cette association n'a pas de place dans la prise en charge du cancer du sein métastatique en 1ère ligne.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ Intérêt de santé publique :

L'incidence du cancer du sein en France a été estimée en 2012, à 48 763 nouveaux cas par an. Il représente 31,5% de l'ensemble des cancers incidents féminins. La mortalité par cancer du sein représente 18,8% des décès féminins par cancer. Le poids sur la santé publique du cancer du sein est donc majeur. Celui concernant la sous-population des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et susceptible de bénéficier d'un traitement par AVASTIN est important.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie est 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 2014-2019).

Cependant compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale dans l'étude RIBBON-1 et du bénéfice modeste observé sur la survie sans progression, l'impact d'AVASTIN en association à la capecitabine sur la morbi-mortalité et la qualité de vie liée au cancer du sein métastatique n'est pas établi.

La spécialité AVASTIN n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. Au total, les données disponibles confirment qu'il n'y a pas d'impact de la spécialité AVASTIN sur l'intérêt de santé publique dans cette indication.

Compte tenu de l'apport clinique modeste observé sur la survie sans progression et de l'absence de démonstration de l'amélioration de la survie globale, la Commission considère que le service médical rendu par AVASTIN, en association à la capecitabine, est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans le 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.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription d'AVASTIN, en association à la capecitabine sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le 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.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

11.2.1 AVASTIN en association au paclitaxel

Compte tenu de l'efficacité modeste observée par l'ajout d'AVASTIN au paclitaxel sur la survie sans progression, sans impact démontré sur la survie globale (résultats non significatifs dans les essais cliniques randomisés), la Commission considère qu'AVASTIN (bevacizumab), 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 première ligne.

11.2.2 AVASTIN en association à la capecitabine

Sans objet

► Demandes de données

Afin de pouvoir situer la place d'AVASTIN (bevacizumab) chez les patients ayant un cancer du sein métastatique HER2 négatif et RH négatif (triple négatif) et en raison du besoin thérapeutique, la Commission souhaite la mise en place d'une étude démonstrative visant à évaluer l'association d'AVASTIN au paclitaxel dans cette sous population.

Annexe 1 – Analyse univariée avec modèle de Cox des facteurs pronostiques de la survie globale (OS)

Tableau 10: Analyse univariée avec modèle de Cox - Facteurs pronostiques de l'OS

Paramètre	Classes	Hazard Ratio [IC95%]	P-value	P-value globale
Traitement	Beva+Pacli vs Pacli	0.681 [0.622 - 0.746]	<0.001	
Age (années) au diagnostic de la maladie métastatique	[50-70] vs <50	1.171 [1.055 - 1.301]	0.003	<0.001
	>70 vs <50	1.576 [1.373 - 1.809]	<0.001	
Statut Triple négatif au diagnostic de la maladie métastatique	Oui vs Non	2.014 [1.835 - 2.211]	<0.001	
Type de métastases au diagnostic de la maladie métastatique	Viscérales et non cérébrales vs non viscérales	1.460 [1.316 - 1.620]	<0.001	<0.001
	Cérébrales vs non viscérales	2.705 [2.260 - 3.239]	<0.001	
Période pré-chimio (mois)	[2-6] vs <2	0.819 [0.721 - 0.931]	0.002	0.008
	>6 vs <2	1.002 [0.876 - 1.147]	0.973	
Période de prise en charge	2011-2013 vs 2008-2010	0.841 [0.766 - 0.924]	<0.001	
SBR grade 3	Oui vs Non	1.473 [1.342 - 1.617]	<0.001	
Nombre de sites métastatiques au diagnostic de la maladie métastatique	>=3 vs <3	1.561 [1.421 - 1.714]	<0.001	
Délai d'apparition maladie métastatique (mois)	[6-24[vs <6	2.476 [2.135 - 2.871]	<0.001	<0.001
	>=24 vs <6	1.136 [1.005 - 1.284]	0.042	
Chimiothérapie adjuvante	Oui vs Non	1.182 [1.072 - 1.303]	<0.001	
Homonothérapie adjuvante	Oui vs Non	0.796 [0.728 - 0.870]	<0.001	
Niveau d'activité dans la prise en charge du cancer du sein métastatique 2008-2013 (nb patients/centre)	[500-800] vs <500	0.925 [0.809 - 1.058]	0.256	0.025
	>800 vs <500	0.849 [0.749 - 0.963]	0.011	

Données extraites de la Plateforme ESME CSM UNICANCER le 08/09/2015