

Objet : revue actualisée des recommandations concernant l'utilisation du bevacizumab Avastin® chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

Synthèse

En Europe, l'AMM du bevacizumab associé au paclitaxel en 1^e ligne du cancer du sein métastatique concerne **tous les profils de patientes**. En revanche, les autorités de santé en France (HAS) ainsi que d'autres pays (Centre Fédéral belge, NICE) recommandent, suite à l'analyse des études, de **privilégier ce médicament uniquement chez les patientes présentant des récepteurs négatifs** (ER-, PR- et HER2-).

Rappels Avastin® AMM Sein

- 03/2007 : Traitement de 1^{ère} ligne, chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel (Miller N Engl J Med 2007 Etude E2100).
- 07/2009 : Avastin® en association au paclitaxel ou au docetaxel, est indiqué en traitement de 1^{ère} ligne, chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique (Miller 07 RCP 04/2007 AVADO RCP 07/2009).
- 28/2/2011 : décision de l'**EMEA** : le bevacizumab est indiqué en traitement de 1^{ère} ligne, chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique en association au paclitaxel (Suppression AMM avec docetaxel).
- 07/2011 : nouvelle AMM : Avastin® en association à la **capécitabine** est indiqué en traitement de 1^{ère} ligne, chez des patientes atteintes 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 patientes 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 capécitabine (RIBBON).
- 11/2011 : la **FDA** a retiré l'AMM car elle a conclu que le profil du rapport bénéfice/risque du bevacizumab dans le cancer du sein métastatique en 1^{ère} ligne en association avec les taxanes ne pouvait pas être considéré comme positif (sur la base des études AVADO, RIBBON 1, AVF 2119g, RIBBON 2).

Tableau récapitulatif des études cliniques

Résultat bras contrôle versus bras expérimental

Objectif principal

Etudes	ORR	PFS (mois)	OS (mois)	Toxicité (tous grades)
E2100 Miller NEJM 2007 Paclitaxel 90 vs beva 10 paclitaxel N = 722, en ouvert	22% vs 49% p<0.0001	5,8 vs 11,3 p<0.0001 HR=0,48 IC 95% [0,39;0,61] + 5.5 mois	24.8 vs 26.5 NS	50,6 % vs 71,1 % <i>p non précisé</i>
AVADO Miles JCO 2008 Placebo docetaxel 100 vs beva 7.5 docetaxel vs beva 15 docetaxel N = 736	46% vs 55% p=0.07 vs 64% p=0.001	8,2 vs 9 p=0.12 HR=0.86 + 0.8 mois vs 10,1 p=0,006 HR=0,77 + 1.9 mois	31.9 vs 30.8 pNS HR=1.05 IC 95% [0,81;1,36] vs 30,2 pNS HR=1,03 IC 95% [0,7;1,33]	grades 3-5 67% vs 78% <i>p non précisé</i> vs 75% <i>p non précisé</i>
RIBBON 1 Robert JCO 2011 Placebo antra/taxane (<i>nab paclitaxel 260 ou docetaxel 75 ou 100</i>) vs beva 15 antra/taxane	38% vs 51% p=0.0054	8 vs 9.2 p<0.001 HR=0.64 + 1.2 mois	<i>Survie non précisée</i> p=0.83 HR=1,03 IC 95% [0,77; 1,38]	38,2% vs 57,1% (beva/taxane) 15% vs 34,8% (beva/anthracycline) <i>p non précisé</i>
RIBBON 1 Robert JCO 2011 Placebo capé 1000 mg/m2 14 jours sur 21 vs beva capé	13% vs 35% p=0.0097	5.7 vs 8.6 p<0.001 HR=0.69 + 2.9 mois	<i>Survie non précisée</i> p=0.27 HR =0,85 IC 95% [0,63, 1,14]	22,9% vs 36,6% <i>p non précisé</i>

Martin Lancet Oncology 2011 Placebo paclitaxel 90 vs motesanib 125mg oral paclitaxel vs beva 10 paclitaxel	41% vs 49% p=0.31 vs 52% p=0,75	9 vs 9.5 p=0.79 HR=0.75 IC 95% [0.64-1.41] vs 11.5 p=0.24 HR=0.75 IC95% [0.53-1.17]	OS immature	29% vs 37% <i>p non précisé</i>
--	--	---	-------------	------------------------------------



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Avis de commission de transparence du 25 mai 2011

Etudes cliniques

E2100

Analyse par un comité de revue indépendant (Gray, JCO 2009) : la valeur observée sur le critère principal est vraisemblablement surestimée compte tenu de l'arrêt de l'étude lors de l'analyse intermédiaire.

Les analyses radiographiques étaient absentes pour 10% des patientes et 34% des patientes n'ont pas été suivies jusqu'à la survenue de l'événement (progression ou décès) ou la fin de l'étude.

Au total, le niveau de confiance des résultats observés est modeste.

Les événements indésirables de grades 3-5 ont été plus fréquents dans le groupe de patients traités par l'association Avastin®/paclitaxel que dans le groupe de patients traités par paclitaxel seul : 71,1% vs 50,6%: Hypertension grade 3 : 14.8% vs 0.0%, p<0.001, protéinurie : 3.6% vs. 0.0%, p<0.001, maux de tête (2.2% vs. 0.0%, p=0.008) ischémie cérébro vasculaire : 1.9% vs. 0.0%, p=0.02 et infection : 9.3% vs. 2.9%, p<0.001.

Concernant l'étude de Miguel **Martin** (Lancet Oncol 2011), l'éditorial d'accompagnement a noté que « *le paclitaxel hebdomadaire a entraîné un taux de réponse plus élevé et un contrôle plus long de la maladie que dans l'essai clinique E2100; l'ajout du bevacizumab n'a pas amélioré de manière significative les taux de réponse ou la survie sans progression (Buzdar, 2011).*

Conclusion sur les études cliniques pour les patientes traitées pour un cancer du sein

Les résultats de ces études sur la médiane de survie sans progression du groupe traité par bevacizumab/taxane n'ont pas confirmé l'ampleur de l'amélioration observée dans l'essai **E2100**, où le bevacizumab était associé au paclitaxel.

Aucune amélioration de la survie globale n'a été observée dans les groupes traités par bevacizumab quelle que soit la combinaison.

La survie globale a été en faveur du placebo lorsque le bevacizumab a été associé au docétaxel dans l'étude **AVADO** (HR de 1.05 (IC 95% [0,81-1,36]) pour le groupe Avastin® 7,5 mg/kg et de 1,03 (IC95% [0,7-1,33]) pour le groupe 15 mg/kg ainsi que dans l'étude **RIBBON 1** (HR de 1,11 (IC 95% [0,86; 1,43])).

L'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves (neuropathie, hypertension artérielle, neutropénie fébrile, insuffisance cardiaque).

Compte-tenu du faible gain de survie sans progression, de l'absence d'amélioration de la survie globale avec l'association bevacizumab/taxane versus taxane, et de l'augmentation significative de la toxicité, l'intérêt de l'ajout de bevacizumab au paclitaxel est aujourd'hui moins bien établi.

Quel est le positionnement des autres instances européennes ?



Recommandation Centre Fédéral Belge d'expertise soins de santé

Le référentiel de prescription AP HP fait référence aux travaux du KCE.

A partir de **2013**, 6 revues systématiques ont été identifiées (Wagner Cochrane Database Syst Rev. 2012, Mackey Cancer Treat Rev 2012, Ranpura JAMA 2011, Ranpura Am J Hypertens 2010, Valachis Res Treat 2010, An Eur J Clin Pharmacol 2010). Le KCE détaille l'étude de **Wagner** qui concerne

principalement les patientes HER2 négatives et hormono négatives. Les auteurs ont conclu que dans l'ensemble, la valeur clinique du bevacizumab dans le cancer du sein métastatique triple négatif peut au mieux être considéré comme modeste et doit être mis en balance avec un risque accru d'évènements indésirables graves. Par conséquent, la pertinence clinique du bevacizumab dans le cancer du sein métastatique reste controversée.

En Belgique, le bevacizumab (Avastin®) est remboursé que s'il est administré en association avec le paclitaxel dans le traitement de première ligne de femmes ayant un cancer du sein métastatique triple négatif (ER-, PR- et HER2-).

EMA CHMP Méta-analyse 2011

La revue Prescrire (2012) présente une **méta-analyse EMA** incluant 16 essais comparatifs randomisés, chez un total de 10 217 patients, ayant évalué l'ajout de bevacizumab à une chimiothérapie dans divers type de cancers (EMA CHMP 2011). L'ajout de bevacizumab s'est traduit par une augmentation des effets indésirables mortels du traitement : 2.9% versus 2.2% des patients traités (p=0.04). **L'augmentation ne dépend pas du type de tumeur traitée mais elle varie selon les associations médicamenteuses. La mortalité par effets indésirables a augmenté en cas d'association à un taxane ou à un sel de platine de manière statistiquement significative.** Les causes les plus fréquentes d'effets indésirables mortels ont été : hémorragies (23.5% des cas), neutropénies (12.2%) et perforations digestives (7.1%).



National Institute for
Health and Clinical Excellence

NICE February 2011/July 2013

Dans le sous groupe des patientes triple négatives de l'étude **E2100** (n=232), il y a une augmentation de la PFS médiane de 5.3 mois : de 5.3 à 10.6 mois HR non stratifié 0.49 IC95 (0.34 à 0.70). Il n'y a pas de différence significative en OS. Dans l'étude **AVADO** (n=111) les résultats montrent un HR non stratifié de 0.82 IC95 (0.51-1.32). Pas de différence significative en OS.

Le Comité a examiné des données supplémentaires présentées par le fabricant pour les patients triple négatives. Il est possible que le bevacizumab puisse être plus efficace dans certains types de tumeur plutôt que d'autres mais il n'y a pas de mécanisme biologique plausible proposé. Le Comité a examiné les résultats de la méta-analyse du fabricant qui ont démontré que la survie sans progression et que les ratios de risque de survie globale pour le sous-groupe triple négatif (0,63 et 0,96) étaient indiscernables de ceux de la population en intention de traiter (0,64 et 0,97). De plus, les résultats de la différence globale de survie n'étaient pas statistiquement significatives (IC à 95% 0,79 à 1,16). Le Comité a conclu qu'il n'y avait aucune preuve d'un bénéfice clinique supérieur dans le sous-groupe triple négatif que dans la population en intention de traiter.

Le Comité a estimé que même si les résultats du sous-groupe des analyses étaient prometteurs en termes de possible bénéfice clinique, ils n'étaient pas suffisamment robustes à utiliser pour le développement de l'orientation. **Le bevacizumab en association avec un taxane n'est pas recommandé pour le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique.**

Une revue systématique publiée en 2012 (Wagner et al) décrit l'étude de Martin (Martin et al Lancet Oncology 2011) qui ne démontre pas de différence significative sur le taux de réponse entre les anti-VEGF.

Observatoire allemand (San Antonio 2013 Schmidt)

Il s'agit d'évaluer la proportion de patientes traitées en 1^{ère} ligne par bevacizumab pendant au moins 12 mois : sur une série de 865 patientes traitées en première ligne selon le schéma de l'AMM, seules 167 patientes (20%) reçoivent du bevacizumab pendant au moins un an. Les médianes de survie globale pour les 865 patientes et pour les 167 patientes sont respectivement de 21,6 mois et de 35,7 mois. Les caractéristiques de 865 patientes et des 167 patientes sont superposables. Parmi les profils triples négatifs, seules 20 patientes sur les 155 patientes initiales, soit 13%, vont tirer un bénéfice d'un traitement prolongé par bevacizumab. Ces 20 patientes correspondent à 2,3% de la cohorte initiale : il faut traiter en première ligne 43 patientes tout venant pour qu'une patiente triple négative tire un bénéfice prolongé du bevacizumab. Si l'on se restreint à la population triple négative, il faut traiter 7 patientes pour que l'une d'entre elles tire le même bénéfice. Cette restriction aux patientes triple négatives permet d'éviter de traiter 36 patientes RH+.

Quel est le positionnement des autres instances américaines ?

NCCN National Comprehensive Cancer Network Guidelines version 3.2014

Les essais conduits dans le cancer du sein métastatique montrent que l'addition du bevacizumab à une chimiothérapie de 1^e ou 2^e ligne augmente modestement le temps jusqu'à progression et le taux de réponse mais n'augmente pas la survie globale. L'impact sur le temps jusqu'à progression varie selon l'agent cytotoxique utilisé et semble meilleur avec la combinaison bevacizumab/paclitaxel hebdomadaire. C'est une option retenue pour les tumeurs HER2 négatives.

Intérêt du médicament HAS

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 dans cette indication.**

La Commission de la transparence considère, en l'état actuel des données, **qu'Avastin[®] n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)** dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, de statut HER2 négatif ou non éligibles à un traitement par HERCEPTIN[®].

Selon les experts, la place actuelle d'Avastin[®] serait limitée aux cas des patientes triples négatives (HER2 négatif et récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone tous deux négatifs). En effet, dans cette situation, l'hormonothérapie n'a pas d'indication et la chimiothérapie est peu efficace.

Bibliographie

- Buzdar AU. Anti-angiogenic therapies in metastatic breast cancer-an unfulfilled dream. *Lancet Oncol.* 2011 Apr;12(4):316-8.
- European Medicines Agency CHMP « Assessment report for Avastin (bevacizumab) EMEA/H/582/II/0033 : 55 pages. Mis en ligne sur le site de l'Agence européenne le 19 mai 2011
- Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, Miller K, Comis RL. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 Oct 20;27(30):4966-72. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6630. Epub 2009 Aug 31.
- Mackey JR, Kerbel RS, Gelmon KA, McLeod DM, Chia SK, Rayson D, et al. Controlling angiogenesis in breast cancer: a systematic review of anti-angiogenic trials. *Review. Cancer Treat.Rev.* 2012;38(6):673-88.
- Martin M¹, Roche H, Pinter T et coll : Motesanib, or open-label bevacizumab, in combination with paclitaxel, as first-line treatment for HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Oncol.* 2011 Apr;12(4):369-76.
- Miller K, Wang M, Gralow J *et al.* Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.
- Prescrire : bevacizumab et cancer du sein février 2012 Tome 32 N 340
- Robert Gray, Suman Bhattacharya, Christopher Bowden et al : Independent Review of E2100: A Phase III Trial of Bevacizumab Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer *J Clin Oncol.* 2009 Oct 20;27(30):4966-72.
- Miles DW, Chan A, Dirix LY et al : Phase III Study of Bevacizumab Plus Docetaxel Compared With Placebo Plus Docetaxel for the First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer *J Clin Oncol* 2010 Jul 10;28(20):3239-47
- NCCN Guidelines for Patients Stage IV Breast Cancer, Version 3.2014 Discussion MS53
- National Institute for health and Clinical Excellence : Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of metastatic breast cancer This guidance was issued Andrew Dillon Chief Executive February 2011
- National Institute for health and Clinical Excellence : Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of metastatic breast cancer This guidance was issued February 2011 with a review date of July 2013.
- Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis (Structured abstract). *JAMA.* 2011;305:487-94.
- Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of highgrade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a metaanalysis. *Review 52 refs. Am.J.Hypertens.* 2010;23(5):460-8.
- Robert NJ V. Dieras, J. Glaspy et al : RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1252-60.
- Schmidt M et coll : Mature results on metastatic breast cancer patients with prolonged (≥1 year) exposure to first-line bevacizumab combined with paclitaxel from a large observation study SABCs 2013 P2-16-03
- Wagner AD, Thomssen C, Haerting J, Unverzagt S. Vascularendothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD008941.
- Valachis A, Polyzos NP, Patsopoulos NA et al : Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Review. Breast Cancer Res.Treat.* 2010;122(1):1-7.
- An MM, Zou Z, Shen H, Liu P, Chen ML, Cao YB, et al. Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patients treated with bevacizumab: an updated meta-analysis. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 2010;66(8):813-21.