

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
1^{er} avril 2015****AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

B/ 1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 566 200 7 4)

B/ 1 flacon de 16 ml (CIP : 34009 566 201 3 5)

Laboratoire ROCHE

DCI	bevacizumab
Code ATC (2013)	L01XC07 (anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<p>« - Bevacizumab, 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 du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.</p> <p>- Bevacizumab 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 protocoles antérieurs de chimiothérapies et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF. »</p>

SMR	Important dans les deux indications.
ASMR	<p>En tenant compte à la fois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une quantité d'effet modeste sur la survie sans progression sans gain démontré sur la survie globale et la qualité de vie (évaluée uniquement dans l'étude en cas de résistance aux sels de platine), - d'une augmentation de la toxicité avec un pourcentage d'arrêts de traitement pour événements indésirables allant de 19,8% (étude OCEANS) à 43,6% (étude AURELIA), <p>la Commission considère qu'AVASTIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans ces deux extensions d'indication (cancer de l'ovaire en première récurrence, sensible aux sels de platine et cancer de l'ovaire en rechute, résistant aux sels de platine).</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	AVASTIN en association à une chimiothérapie est une option thérapeutique chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute dont la tumeur est sensible ou résistante aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par ce médicament.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	24 octobre 2012 : cancer de l'ovaire en première récurrence, sensible aux sels de platine 31 juillet 2014 : cancer de l'ovaire en rechute, résistant aux sels de platine
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie.

Classification ATC	2014	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01X	Autres antinéoplasiques
	L01XC	Anticorps monoclonaux
	L01XC07	bevacizumab

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités AVASTIN 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le cadre de deux extensions d'indication (cancer de l'ovaire en cas de rechute sensible aux sels de platine (délai entre la rechute et le dernier traitement par sels de platine \geq 6 mois) ou en cas de rechute avec résistance aux sels de platine (délai de moins de 6 mois entre la rechute et le dernier traitement par sels de platine)).

Le bevacizumab, principe actif d'AVASTIN, est un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) destiné au traitement des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

Bevacizumab 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.

Bevacizumab en association à la capécitabine, 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 capécitabine. Pour une information complémentaire concernant le statut HER2, référez-vous à la rubrique 5.1 du RCP.

Bevacizumab, 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.

Bevacizumab, 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.

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

Bevacizumab, 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 du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

Bevacizumab 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 protocoles antérieurs de chimiothérapies et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF. »

04 POSOLOGIE

« Traitement de la maladie récidivante sensible aux sels de platine : Avastin est administré en association au carboplatine et à la gemcitabine pendant 6 cycles, et jusqu'à 10 cycles, suivis d'Avastin en monothérapie en continu jusqu'à progression de la maladie. Avastin est recommandé à la dose de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

Traitement de la maladie récidivante résistante aux sels de platine: Avastin est administré en association avec l'un des agents suivants - paclitaxel, topotécan (administré chaque semaine) ou doxorubicine liposomale pégylée. Avastin est recommandé à la dose de 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines, en perfusion intraveineuse. Lorsque Avastin est administré en association avec le topotécan (administré aux jours 1-5, toutes les 3 semaines), Avastin est recommandé à la dose 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 progression de la maladie ou toxicité inacceptable (voir rubrique 5.1 du RCP, étude MO22224). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le diagnostic définitif et l'identification du stade du cancer de l'ovaire reposent sur la chirurgie et l'examen cytologique ou histologique des échantillons de tissus. Conformément à la classification FIGO¹, on distingue les cancers diagnostiqués à un stade précoce (stade I) et les autres considérés comme des stades avancés (stades II, III, IV).

Après la chirurgie initiale de diagnostic et d'exérèse, la chimiothérapie standard systémique est une combinaison de platine et de taxane, habituellement le carboplatine et le paclitaxel. En dépit d'un taux de réponse élevé, la récurrence reste fréquente.

Dans l'ensemble, le pronostic en cas de sensibilité ou de résistance aux sels de platine est sombre, avec, en cas de sensibilité aux sels de platine, une survie sans progression de

¹ Cf. Annexe 1

médiande de 8 à 10 mois et une survie globale ≥ 30 mois² ; en cas de résistance aux sels de platine, des taux de réponse aux thérapies actuelles allant de 10 à 20%, peu de réponses durables, une survie sans progression médiane (PFS) allant de 2 à 5 mois et une médiane globale la survie ≤ 12 mois^{3,4}.

² EPAR YONDELIS 2009

³ Gordon AN et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized Phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. J Clin Oncol. 2001;19:3312–22.

⁴ Naumann RW, Coleman RL. Management strategies for recurrent platinum-resistant ovarian cancer. Drugs. 2011;71:1397-1412.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs d'AVASTIN dans ces extensions d'indication sont les spécialités indiquées dans le cancer de l'ovaire en rechute.

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge
Cancer de l'ovaire en première récurrence, sensible aux sels de platine					
CARBOPLATINE Carboplatine <i>Faulding Pharmaceuticals</i>	Carcinome de l'ovaire d'origine épithéliale.	12 décembre 2001	Important	Il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments de comparaison.	Oui
CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.	7 mars 2001	Important	Dans le traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après échec d'une chimiothérapie de 1 ^{ère} intention à base de platine, Caelyx [®] n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres doxorubicine.	Oui
HYCAMTIN (topotécan) <i>GlaxoSmithKline</i>	Topotécan en monothérapie est indiqué dans le traitement du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une première ou de plusieurs lignes de chimiothérapie.	5 février 1997	Important	Compte tenu de son rapport bénéfice/risque Hycamtin [®] apporte une ASMR modeste (niveau III) dans le traitement du cancer de l'ovaire.	Oui
TAXOL (paclitaxel) et ses génériques <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Carcinome de l'ovaire, en traitement de deuxième intention du cancer de l'ovaire chez les patientes présentant un carcinome métastatique de l'ovaire après échec du traitement classique à base de sels de platine.	<i>Inscription antérieure au décret de 1999</i>			Oui
YONDELIS (trabectidine) <i>Pharma Mar</i>	Yondelis [®] en association à la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) est indiqué chez les patientes atteintes de cancer des ovaires récidivant sensible au platine.	16 juin 2010	Important	Compte tenu des résultats issus d'une analyse de sous-groupe ayant montré un gain absolu de 2 mois de survie sans progression en faveur de l'association Yondelis [®] + DLP versus DLP seule, sans amélioration de survie globale et au prix d'une augmentation de la toxicité hématologique et hépatique, la commission considère que cette association n'apporte pas d'ASMR (niveau V) dans la stratégie thérapeutique.	Oui

Nom (DCI) Laboratoire	Indication	Avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge
				Yondelis + DLP constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge du cancer des ovaires récidivant sensible au platine.	
GEMZAR (gemcitabine) Lilly	Traitement du carcinome épithélial de l'ovaire localement avancé ou métastatique, en association avec le carboplatine, chez les patientes en rechute suite à un intervalle sans récurrence d'au moins 6 mois après un traitement en 1 ^{ère} ligne à base de sels de platine.	<i>Indication non évaluée par la CT (le laboratoire n'a pas sollicité l'inscription coll pour cette indication obtenue le 06/05/2009).</i>			Non
Cancer de l'ovaire en rechute, résistant aux sels de platine					
HYCAMTIN (topotécan) GlaxoSmithKline	Topotécan en monothérapie est indiqué dans le traitement du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une première ou de plusieurs lignes de chimiothérapie.	5 février 1997	Important	Compte tenu de son rapport bénéfice/risque Hycamtin apporte une ASMR modeste (niveau III) dans le traitement du cancer de l'ovaire.	Oui
CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) Janssen-Cilag	Traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après échec d'une chimiothérapie de 1 ^{ère} intention à base de platine.	7 mars 2001	Important	Dans le traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après échec d'une chimiothérapie de 1 ^{ère} intention à base de platine, Caelyx n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux autres doxorubicines.	Oui
HYCAMTIN (topotécan) GlaxoSmithKline	Topotécan en monothérapie est indiqué dans le traitement du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une première ou de plusieurs lignes de chimiothérapie.	5 février 1997	Important	Compte tenu de son rapport bénéfice/risque Hycamtin apporte une ASMR modeste (niveau III) dans le traitement du cancer de l'ovaire.	Oui
TAXOL (paclitaxel) et ses génériques Bristol-Myers Squibb	Carcinome de l'ovaire, en traitement de deuxième intention du cancer de l'ovaire chez les patientes présentant un carcinome métastatique de l'ovaire après échec du traitement classique à base de sels de platine.	<i>Inscription antérieure au décret de 1999</i>			Oui

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 Prise en charge dans le cancer de l'ovaire en première récurrence, sensible aux sels de platine

Pays	Prise en charge		
	oui/non/ Evaluation en cours	Date de début de prise en charge	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	oui	01/09/2012	
Australie	oui	01/08/2014	
Autriche	oui	01/10/2012	
Belgique	oui	01/03/2014	
Bulgarie	oui	01/03/2013	
Canada	non		
Croatie	non		
Chypre	non		
Danemark	oui	01/08/2013	
Espagne	oui	17/02/2014	
Estonie	non		
Etats-Unis	non		
Finlande	oui	01/09/2012	
Grèce	oui	03/09/2012	
Hongrie	non		
Irlande	oui	03/09/2012	
Italie	oui	24/06/2014	
Japon	oui	22/09/2013	
Lettonie	non		
Lituanie	en cours		
Luxembourg	oui	01/09/2012	
Malte	non		
Norvège	oui	01/09/2012	
Pays-Bas	oui	01/04/2013	
Pologne	non		
Portugal	non		
Rép. Tchèque	en cours		
Roumanie	oui	04/08/2014	
Royaume-Uni	oui	24/09/2012	pris en charge par le Cancer Drug Fund
Slovaquie	oui		
Slovénie	non		
Suède	oui	01/09/2012	
Suisse	oui	01/06/2013	

07.2 Prise en charge dans le cancer de l'ovaire en rechute, résistant aux sels de platine

Pays	Prise en charge		
	oui/non/ Evaluation en cours	Date de début de prise en charge	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	oui	31/07/2014	
Australie	oui	01/08/2014	
Autriche	oui	06/08/2014	
Belgique	en cours		
Bulgarie	en cours		
Canada	non		
Croatie	en cours		
Chypre	non		
Danemark	oui	06/08/2014	
Espagne	en cours		
Estonie	non		
Etats Unis	oui		
Finlande	oui	06/08/2014	
Grèce	oui		
Hongrie	non		
Irlande	oui		
Italie	en cours		
Japon	oui	22/11/2013	
Lettonie	non		
Lituanie	en cours		
Luxembourg	oui	06/08/2014	
Malte	non		
Norvège	non		
Pays-Bas	oui		
Pologne	non		
Portugal	oui		
Rép. Tchèque	en cours		
Roumanie	en cours		
Royaume-Uni	non		
Slovaquie	oui		
Slovénie	oui		
Suède	oui	06/08/2014	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté pour chacune des deux indications les résultats d'une étude de phase III comparative :

- Etude OCEANS dans le cancer de l'ovaire en première récurrence, sensible aux sels de platine.
- Etude AURELIA dans le cancer de l'ovaire en rechute, résistant aux sels de platine.

08.1 Efficacité

8.1.1 Cancer de l'ovaire en première récurrence, sensible aux sels de platine.

Etude pivot OCEANS (AVF4095g)⁵

Etude de phase III randomisée en double aveugle ayant évalué l'effet de l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie par carboplatine et gemcitabine, suivi d'AVASTIN en monothérapie jusqu'à progression, par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule, chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, d'un cancer péritonéal primitif ou des trompes de Fallope, en première récurrence, **sensible aux sels de platine**.

La sensibilité aux sels de platine était définie comme une récurrence survenue au-delà de 6 mois après la fin de ce traitement.

Méthode

L'étude OCEANS était initialement une étude de phase II dont l'objectif était d'évaluer la tolérance du bevacizumab en association au carboplatine-gemcitabine versus l'association carboplatine-gemcitabine seule, notamment sur la survenue d'événements gastro-intestinaux. Ce schéma prévoyait l'inclusion de 200 patientes. Quarante d'entre elles ont été suivies pendant 10 semaines sans événement indésirable particulier. L'essai de phase II a alors été transformé en essai de phase III (amendement n°2 du 8 avril 2008). Ce changement a été réalisé indépendamment de la connaissance des résultats cliniques. Aucune analyse d'efficacité n'avait été réalisée ; ainsi, il n'a donc pas été nécessaire d'ajuster le risque alpha.

Taille de l'échantillon :

Le nombre de patientes à inclure a été calculé afin de pouvoir avoir la puissance nécessaire pour une étude de phase III et mettre en évidence une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès (PFS - critère principal) de 27% dans le groupe bevacizumab par rapport au groupe contrôle (HR=0,73) (amendement n°2 du 8 avril 2008).

Considérant un taux de recrutement de 20 patientes par mois, une période de lancement du recrutement de 3 mois et un taux exponentiel de sortie d'étude de 0,019, un total de 450 patientes devait être recruté sur une période de 26 mois.

La progression clinique des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire pouvant être difficile à évaluer, la taille de l'échantillon a été augmentée à 480 patientes afin d'assurer un nombre suffisant de progressions correctement documentées (amendement n°4 du 11 août 2009). Cet amendement a eu lieu avant la fin des inclusions et avant que toute analyse n'ait été effectuée.

Schéma de l'étude :

Les patientes étaient randomisées (ratio 1:1) dans l'un des deux groupes de traitement suivants :

groupe bevacizumab, les patientes recevaient :

- Pendant 6 cycles de 21 jours (le nombre de cycle de chimiothérapie pouvait être prolongé jusqu'à 10 cycles si cela était jugé nécessaire par l'investigateur) :
 - le bevacizumab, par voie IV : 15 mg/kg à J1 (avant la gemcitabine et le carboplatine),
 - la gemcitabine, administrée par voie IV : 1 000 mg/m² à J1 et J8,
 - et le carboplatine, administré par voie IV : 4 mg/ml/min à J1.
- Après les 6 cycles, le bevacizumab était poursuivi en monothérapie toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité non acceptable.

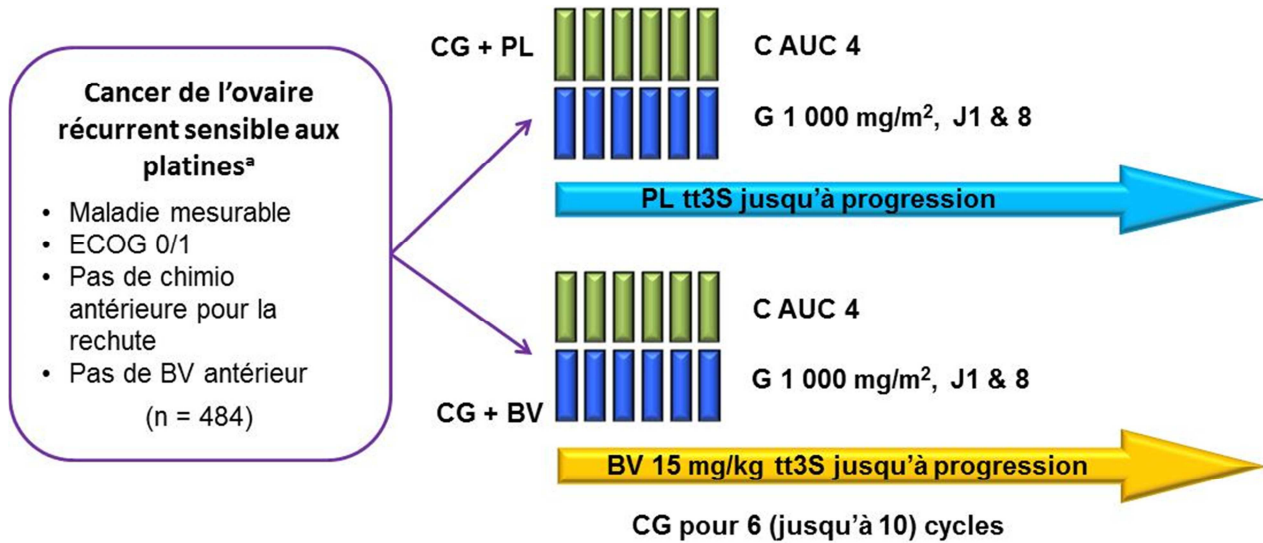
groupe comparateur, les patientes recevaient :

- Pendant 6 cycles de 21 jours (le nombre de cycle de chimiothérapie pouvait être prolongé jusqu'à 10 cycles si cela était jugé nécessaire par l'investigateur) :
 - placebo, administré par voie IV à J1 (avant la gemcitabine et le carboplatine),
 - gemcitabine, administrée par voie IV : 1 000 mg/m² à J1 et J8,
 - et carboplatine, administré par voie IV : 4 mg/ml/min à J1.

⁵ conduite du 17 avril 2007 (date de randomisation de la première patiente) au 17 septembre 2010 (date du cut-off pour l'analyse principale de la PFS).

- Après les 6 cycles, le placebo était poursuivi en monothérapie toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie.

Figure 1 Etude OCEANS – schéma de l'étude



BV : bevacizumab, CG : carboplatine + gemcitabine, PL : placebo, S : semaine

Critère principal de jugement

Le critère principal de l'étude était la survie sans progression (PFS) évaluée par les investigateurs, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de première progression de la maladie ou de décès, quelle qu'en soit la cause. La progression de la maladie était évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST.

Critères de jugement secondaires

Les critères secondaires d'évaluation étaient les suivants :

- Le taux de réponse objective (ORR), défini par la proportion de patientes avec une réponse complète ou partielle, selon les critères RECIST, et confirmée par une évaluation répétée réalisée au moins 4 semaines après la première évaluation. Les patientes randomisées qui ne remplissaient pas ces critères, et les patientes sans évaluation tumorale après la visite d'inclusion, étaient considérées comme des patientes ne répondant pas ;
 - La durée de la réponse, définie, pour les patientes atteignant une réponse tumorale, par la durée entre la date de la réponse initiale (complète ou partielle) et la date de survenue d'une progression documentée de la maladie ou du décès ;
 - La survie globale (OS), définie par la durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.
 - La tolérance
- Le protocole ne prévoyait pas d'analyse de la qualité de vie.

Les critères de stratification des patientes à la randomisation étaient :

- l'intervalle libre entre la dernière dose de sels de platine reçue et la récurrence (récurrence survenue entre 6 à 12 mois vs. survenue > 12 mois),
- la réalisation d'une chirurgie de réduction tumorale pour les récurrences du cancer épithélial de l'ovaire, du cancer péritonéal primitif ou des trompes de Fallope (oui/non).

Critères d'inclusion et de non inclusion

Les patientes éligibles étaient des femmes âgées de 18 ans et plus, présentant un diagnostic histologiquement documenté et confirmé d'un cancer de l'ovaire, d'un cancer péritonéal primitif ou des trompes de Fallope récidivant plus de 6 mois après la dernière dose de sels de platine reçue (correspondant à la définition des patientes sensibles aux sels de platine). Il devait s'agir d'une **première récurrence** et les lésions tumorales devaient être mesurables selon les critères RECIST 1.0.

Les principaux critères de non inclusion étaient :

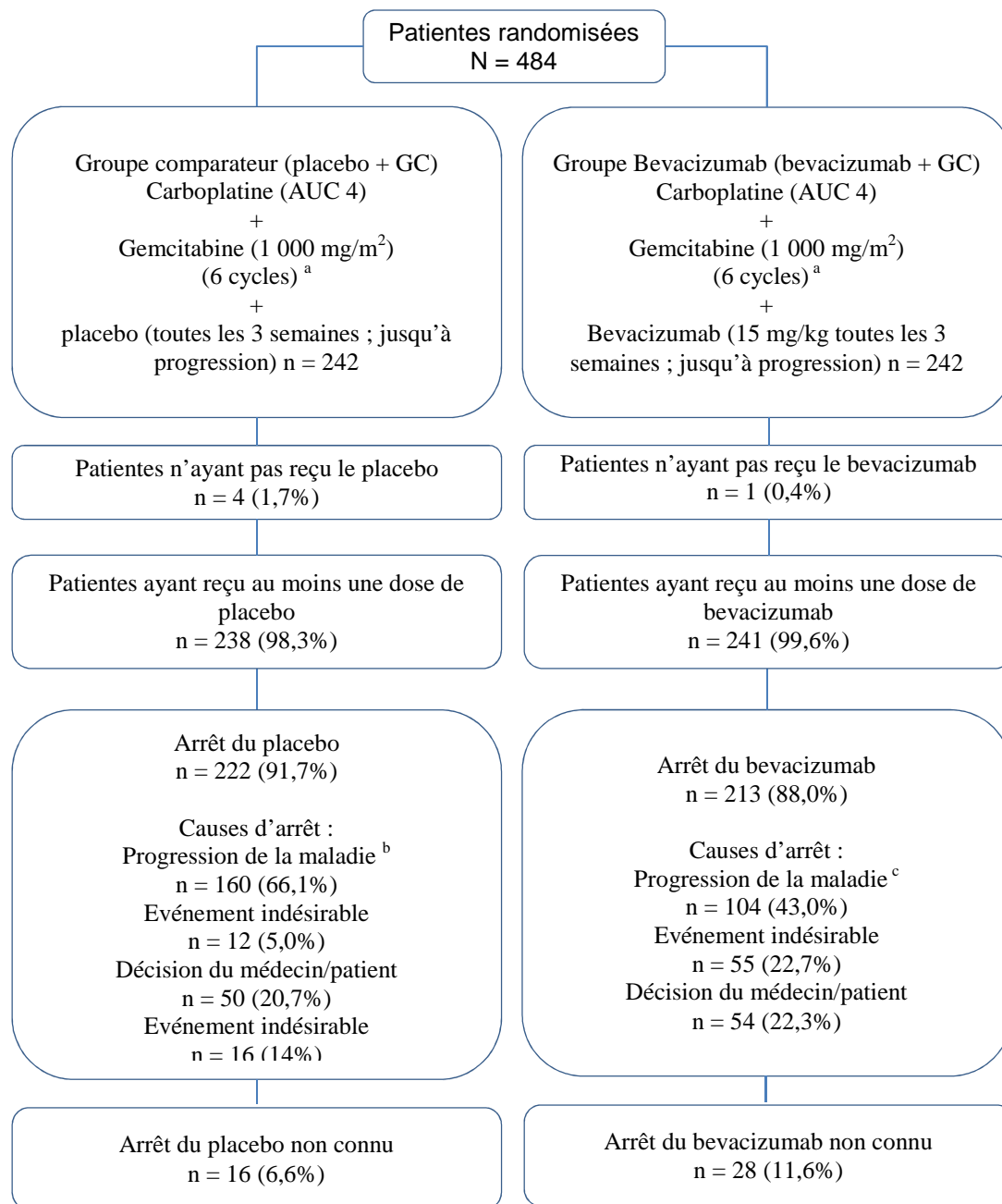
- un traitement antérieur par chimiothérapie pour une récurrence,
- une espérance de vie < 12 semaines,
- un traitement systémique antérieur par bevacizumab (AVASTIN), par un autre anti-VEGF ou par un agent visant le récepteur au VEGF.

Résultats

Un total de 484 patientes a été randomisé entre les 2 groupes de traitement de l'essai, représentant ainsi la population en ITT :

- 242 patientes dans le groupe bevacizumab,
- 242 patientes dans le groupe comparateur.

Figure 2 Etude OCEANS – Répartition des patientes



^a Un maximum de 10 cycles de carboplatine et gemcitabine était autorisé.

^b inclut 158 patientes avec une progression de la maladie selon les critères RECIST et 2 patientes avec une progression de la maladie selon les critères cliniques.

^c inclut 100 patientes avec une progression de la maladie selon les critères RECIST et 4 patientes avec une progression de la maladie selon les critères cliniques.

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion étaient homogènes entre les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 61 ans. La majorité des patientes (90,9%) était d'origine caucasienne et avait un score de performance ECOG de 0 (75,8%).

Toutes les patientes étaient sensibles aux sels de platine, correspondant à une rechute survenant après un intervalle libre > 6 mois après la dernière dose de sels de platine reçue. La répartition des patientes était la suivante : 41,7% des patientes avaient rechuté entre 6 et 12 mois après la dernière dose de sels de platine et 58,3% des patientes > 12 mois après la dernière dose de sels de platine.

Tableau 1 Etude OCEANS – Caractéristiques des patientes à l'inclusion (population ITT)

	Comparateur N=242	Bevacizumab N=242	TOTAL N=484
Caractéristique démographiques			
Age, années			
Moyenne (ET)	61,6 (10,2)	60,5 (9,8)	61,0 (10,0)
Médiane	61,0	60,0	61,0
min-max	28,0-86,0	38,0-87,0	28,0-87,0
< 40 ans	2 (0,8%)	2 (0,8%)	4 (0,8%)
40-64 ans	147 (60,7%)	155 (64,0%)	302 (62,4%)
≥ 65 ans	93 (38,4%)	85 (35,1%)	178 (36,8%)
Statut de performance PS ECOG, n (%)			
0	185 (76,4)	182 (75,2)	367 (75,8)
1	57 (23,6)	59 (24,4)	116 (24,0)
2	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Poids à l'inclusion, kg			
Moyenne (ET)	75,8 (19,1)	75,5 (17,9)	75,7 (18,5)
Médiane	73,5	71,5	73,0
min-max	43,6-163,9	41,9-159,6	41,9-163,9
Caractéristiques de la maladie			
Localisation de la tumeur primitive, n (%)			
Trompes de Fallope	15 (6,2)	14 (5,8)	29 (6,0)
Ovaire	207 (85,5)	200 (82,6)	407 (84,1)
Primitif du péritoine	20 (8,3)	28 (11,6)	48 (9,9)
Chirurgie de réduction tumorale dans le cadre de récurrence, n (%)			
Oui	24 (9,9)	30 (12,4)	54 (11,2)
Non	218 (90,1)	212 (87,6)	430 (88,8)
Délai entre le dernier traitement par sels de platine et la récurrence, n (%)			
6-12 mois	102 (42,1)	100 (41,3)	202 (41,7)
>12 mois	140 (57,9)	142 (58,7)	282 (58,3)
Somme des diamètres les plus longs des lésions cibles à l'inclusion, mm			
Moyenne (ET)	72,4 (52,4)	73,8 (53,0)	73,1 (52,7)
Médiane	58,0	60,0	59,0
min-max	11,0-307,8	10,0-285,0	10,0-307,8
≤ médiane (59,0 mm)	126 (52,1)	118 (48,8)	244 (50,4)
< médiane	116 (47,9)	124 (51,2)	240 (49,6)
Taux d'antigène CA 125 à l'inclusion, n (%)			
n	230	228	458
≤ 35 U/ml	63 (27,4)	57 (25,0)	120 (26,2)
> 35 U/ml	167 (72,6)	171 (75,0)	338 (73,8)

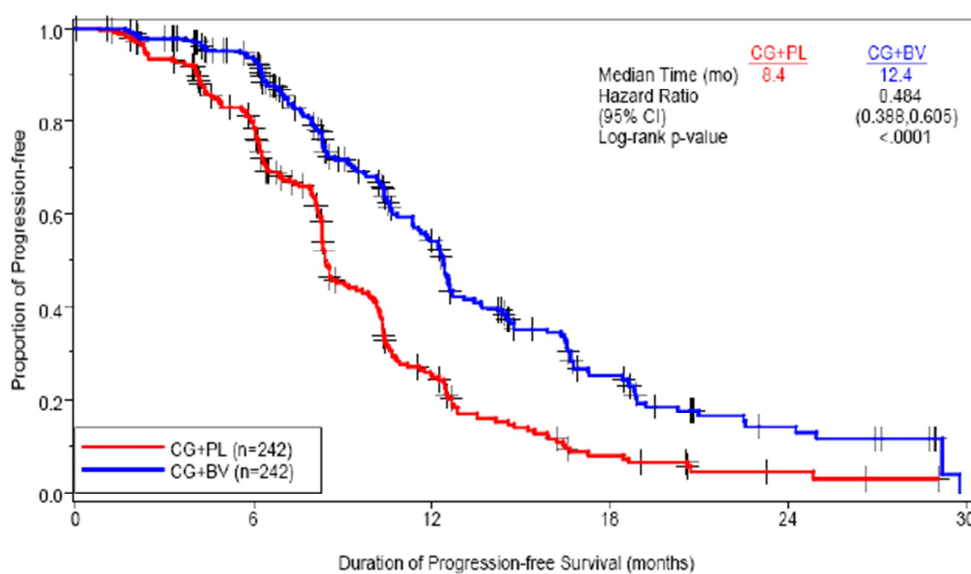
Résultat sur le critère principal

A la date de l'analyse finale du critère principal (17 septembre 2010), le suivi médian des patientes était de 23,7 mois dans le groupe bevacizumab et de 23,5 mois dans le groupe comparateur. 338 événements (progression de la maladie ou décès) ont été évalués par les investigateurs :

- 151 (62,4%) dans le groupe bevacizumab,
- 187 (77,3%) dans le groupe comparateur.

La médiane de survie sans progression a été de 12,4 mois dans le groupe bevacizumab versus 8,4 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de 4 mois en faveur du groupe bevacizumab (HR=0,484, IC_{95%} [0,388 ; 0,605], p<0,0001).

Figure 3 Etude OCEANS – Courbes de Kaplan-Meier de la PFS évaluée par les investigateurs



Source : d'après CSR OCEANS figure 3 p 61.

Analyse de sensibilité : Survie sans progression évaluée par le CRI

La survie sans progression mesurée par un comité de revue indépendant (CRI) est concordante avec celle évaluée par les investigateurs. Le CRI a rapporté un HR=0,451, IC_{95%} [0,351 ; 0,580], p<0,0001, en faveur du groupe bevacizumab. Avec une médiane de survie sans progression de 12,3 mois versus 8,6 mois dans le groupe comparateur, soit une différence de 3,7 mois en valeur absolue en faveur du groupe bevacizumab.

Résultats sur les critères secondaires

- Taux de réponse objective mesurée par les investigateurs

Le taux de réponse objective (réponse complète ou partielle) a été de 78,5% dans le groupe bevacizumab versus 57,4% dans le groupe comparateur, p<0,0001

- Durée de la réponse objective

Parmi les patientes ayant présenté une réponse objective, la durée médiane de la réponse au traitement a été de 10,4 mois dans le groupe bevacizumab versus 7,4 mois dans le groupe comparateur, p<0,0001.

Tableau 2 Etude OCEANS – Taux de réponse objective (ORR) évalué par l'investigateur et durée médiane de la réponse objective (population ITT)

	Contrôle N=242	Bevacizumab N=242
Taux de réponse objective (cut-off du 17 septembre 2010)		
n patientes avec ORR (%)	139 (57,4)	190 (78,5)
Réponse complète	22 (9,1)	42 (17,4)
Réponse partielle	117 (48,3)	148 (61,2)
[IC _{95%}]	[51,2% ; 63,7%]	[73,3% ; 83,7%]
Différence d'ORR		21,1%
[IC _{95%}]		[13,0% ; 29,2%]
p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifié)		<0,0001
Durée médiane de l'ORR (cut-off du 17 septembre 2010)		
mois	7,4	10,4
[IC _{95%}]	[6,31 ; 8,31]	[9,36 ; 11,83]
HR stratifié		0,534
[IC _{95%}]		[0,408 ; 0,698]
p (test log-rank stratifié)		<0,0001

- Survie globale

L'analyse finale de la survie globale était planifiée après la survenue de 353 décès, afin de montrer une amélioration de 21% (HR=0,79) en faveur du groupe bevacizumab par rapport au groupe contrôle, avec une puissance de 60%. Lors de l'analyse finale du critère principal (PFS), une analyse intermédiaire de la survie globale était prévue au protocole, pour laquelle approximativement 160 décès étaient attendus.

A la date de l'analyse intermédiaire de la survie globale (cut-off du 17 septembre 2010 : *analyse finale de la PFS*), 141 (29,1%) décès étaient survenus (sur les 160 attendus), soit 40% du total. La répartition était la suivante :

- 63 (26,0%) décès dans le groupe bevacizumab,
- 78 (32,3%) décès dans le groupe contrôle.

La médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes (35,5 mois dans le groupe bevacizumab et de 29,9 mois dans le groupe comparateur, HR=0,75, IC_{95%} [0,537 ; 1,052], p=0,0944).

Au 31 mars 2013, date de l'analyse finale de la survie globale, 353 (72,9%) décès étaient survenus. La durée médiane de suivi était de 57,5 mois dans les deux groupes. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la médiane de survie globale : 33,6 mois dans le groupe bevacizumab versus 32,9 mois dans le groupe comparateur (HR=0,952, IC_{95%} [0,771 ; 1,176], p=0,6479).

- Analyse en sous-groupe de la survie sans progression (PFS)

Les analyses en sous-groupes (selon les critères de stratification et les caractéristiques des patientes) ont montré des résultats cohérents avec l'analyse principale de la PFS. Dans tous les sous-groupes évalués, le risque relatif de progression ou de décès était réduit dans le groupe bevacizumab par rapport au groupe comparateur (HR compris entre 0,41 et 0,68).

8.1.2 Cancer de l'ovaire en rechute, résistant aux sels de platine

Etude AURELIA (MO22224)

Etude de phase III ouverte randomisée ayant évalué l'effet de l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie (doxorubicine liposomale pégylée ou paclitaxel ou topotécan), par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule, chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, d'un cancer péritonéal primitif ou des trompes de Fallope, en rechute dans les 6 mois après la dernière dose reçue de sels de platine.

Les patientes éligibles étaient randomisées, selon un ratio de randomisation 1:1, dans l'un des deux groupes de traitement suivants (Figure 6) :

- Groupe bevacizumab : les patientes recevaient du bevacizumab à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, ou à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines pour celles traitées par 1,25 mg/m² de topotécan, en association avec l'une des trois chimiothérapies suivantes, au choix de l'investigateur :
 - doxorubicine liposomale pégylée (DLP) en perfusion IV de 1 mg/min : 40 mg/m² à J1 de chaque cycle d'une durée de 4 semaines ;
 - paclitaxel, en administration IV d'une heure : 80 mg/m² à J1, J8, J15 et J22 de chaque cycle de 4 semaines ;
 - topotécan, en administration IV de 30 minutes : 4 mg/m² à J1, J8, J15 pour un cycle d'une durée totale de 4 semaines ou 1,25 mg/m² de J1 à J5 pour un cycle d'une durée de 3 semaines.
- Groupe contrôle : les patientes recevaient une des trois chimiothérapies suivantes, au choix de l'investigateur :
 - doxorubicine liposomale pégylée (DLP) en perfusion IV de 1 mg/min : 40 mg/m² à J1 de chaque cycle d'une durée de 4 semaines ;
 - paclitaxel (schéma hebdomadaire), en administration IV d'une heure : 80 mg/m² à J1, J8, J15 et J22 de chaque cycle de 4 semaines ;
 - topotécan, en administration IV de 30 minutes : 4 mg/m² à J1, J8, J15 pour un cycle d'une durée totale de 4 semaines ou 1,25 mg/m² de J1 à J5 pour un cycle d'une durée de 3 semaines.

Les patientes étaient traitées jusqu'à progression de la maladie, survenue d'une toxicité non acceptable ou jusqu'à ce que la patiente émette la volonté d'arrêter le traitement.

En cas de progression de la maladie selon les critères RECIST, les patientes randomisées dans le groupe comparateur pouvaient faire l'objet d'un cross-over optionnel afin de recevoir un traitement par bevacizumab en monothérapie.

Le critère de jugement principal de l'étude était **la survie sans progression (PFS)** évaluée par les investigateurs, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression de la maladie ou de décès, quelle qu'en soit la cause.

La progression de la maladie était déterminée par l'investigateur soit selon les critères RECIST version ou selon l'observation d'une dégradation symptomatique. La progression de la maladie ne pouvait pas être déterminée uniquement sur la base de l'augmentation du marqueur CA-125.

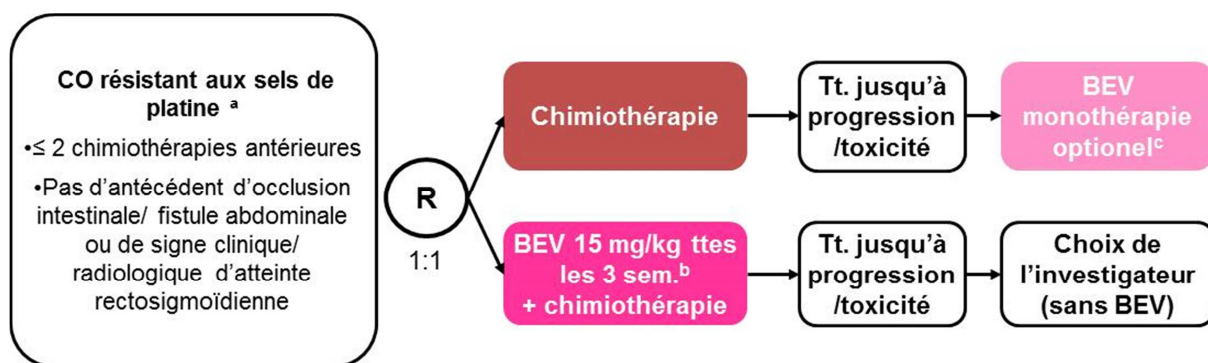
Les critères secondaires d'évaluation étaient, dans l'ordre, les suivants :

- **le taux de réponse objective (ORR)**, défini par la proportion de patientes avec une réponse complète ou partielle, selon les critères RECIST. La date de réponse était la date de première survenue d'une réponse complète ou partielle ;
- **la durée de la réponse**, définie, pour les patientes atteignant une réponse tumorale, par la durée entre la date de réponse documentée (complète ou partielle) et la date de survenue d'une progression de la maladie ou du décès.
Les patientes ayant eu une réponse objective et qui n'avaient pas présenté de progression de la maladie ou n'étaient pas décédées à la date du *cut-off*, étaient censurées à la date de la dernière évaluation tumorale.

La durée de la réponse objective n'était pas censurée à la date d'initiation d'un traitement anticancéreux non spécifié au protocole ou du cross-over des patientes (du groupe chimiothérapie seule au bevacizumab en monothérapie), avant la survenue d'une progression de la maladie ;

- **La survie globale (OS)**, définie par la durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. Les patientes non décédées étaient censurées à la dernière date connue où elles étaient encore en vie ;
- La proportion de patientes présentant une amélioration cliniquement significative **des symptômes abdominaux/gastro-intestinaux associés au cancer de l'ovaire**. La qualité de vie était mesurée à l'inclusion puis tous les 2 cycles (ou 3 cycles pour topotécan) par les deux questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-OV28 (Quality-of-Life Questionnaire – ovarian cancer module with 28 items) et les 8 items du questionnaire FOSI. Une amélioration cliniquement significative des symptômes abdominaux/gastro-intestinaux associés au cancer de l'ovaire correspondait à une réduction d'au moins 10 points du score QLQ-OV28 à la semaine 8/9 par rapport au score à l'inclusion ^[1]. La médiane de PFS observée pour les chimiothérapies (DLP, paclitaxel, topotécan) ne dépassant pas 4 mois, l'évaluation se ferait à la semaine 8/9 car il avait été anticipé qu'à la semaine 16/18 plus de la moitié des questionnaires serait manquant du fait de la progression des patientes avant cette date ;
- **La tolérance**

Figure 4 Schéma de l'étude AURELIA



Les critères de stratification des patientes à la randomisation étaient :

- le type de chimiothérapie sélectionnée (paclitaxel versus topotécan [1x/jour pendant 5 jours versus administration hebdomadaire] versus doxorubicine pégylée liposomale [DPL]),
- un traitement anti-angiogénique antérieur (oui/non),
- l'intervalle libre sans traitement à base de sels de platine (<3 mois versus 3–6 mois entre la dernière dose reçue de sels de platine et la progression).

Les patientes incluses ont été des femmes âgées de 18 ou plus, présentant un diagnostic histologiquement documenté et confirmé d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif ayant récidivé dans les 6 mois après la fin d'un traitement comprenant au moins 4 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine. Les patientes devaient présenter une maladie mesurable selon les critères RECIST ou évaluable selon les critères CA-125 du GCIG (Gynecologic Cancer InterGroup) et nécessiter un traitement par chimiothérapie. De plus, les patientes devaient avoir un score de performance ECOG compris entre 0 et 2.

Les principaux critères de non inclusion étaient :

- un cancer réfractaire, définie par une maladie ayant progressé durant le précédent traitement par sels de platine,
- une tumeur non épithéliale, incluant les tumeurs de Muller malignes mixtes,
- une tumeur ovarienne à faible potentiel malin (tumeurs frontières),
- un traitement antérieur avec plus de 2 traitements anti-cancéreux.

Résultats

Les résultats présentés dans ce dossier correspondent aux données disponibles :

- Au moment du premier cut-off (14 novembre 2011), les analyses finales de la PFS, du taux de réponse objective (ORR) et de la durée de réponse ainsi qu'une analyse intermédiaire de l'OS ont été effectuées. A cette date, le suivi médian des patientes était de 13,0 mois dans le groupe bevacizumab et de 13,9 mois dans le groupe contrôle ;
- Au moment du second cut-off (25 janvier 2013), l'analyse finale de l'OS et l'analyse de la tolérance ont été réalisées. Le suivi médian des patientes était de 27,4 mois dans les deux groupes de traitement.

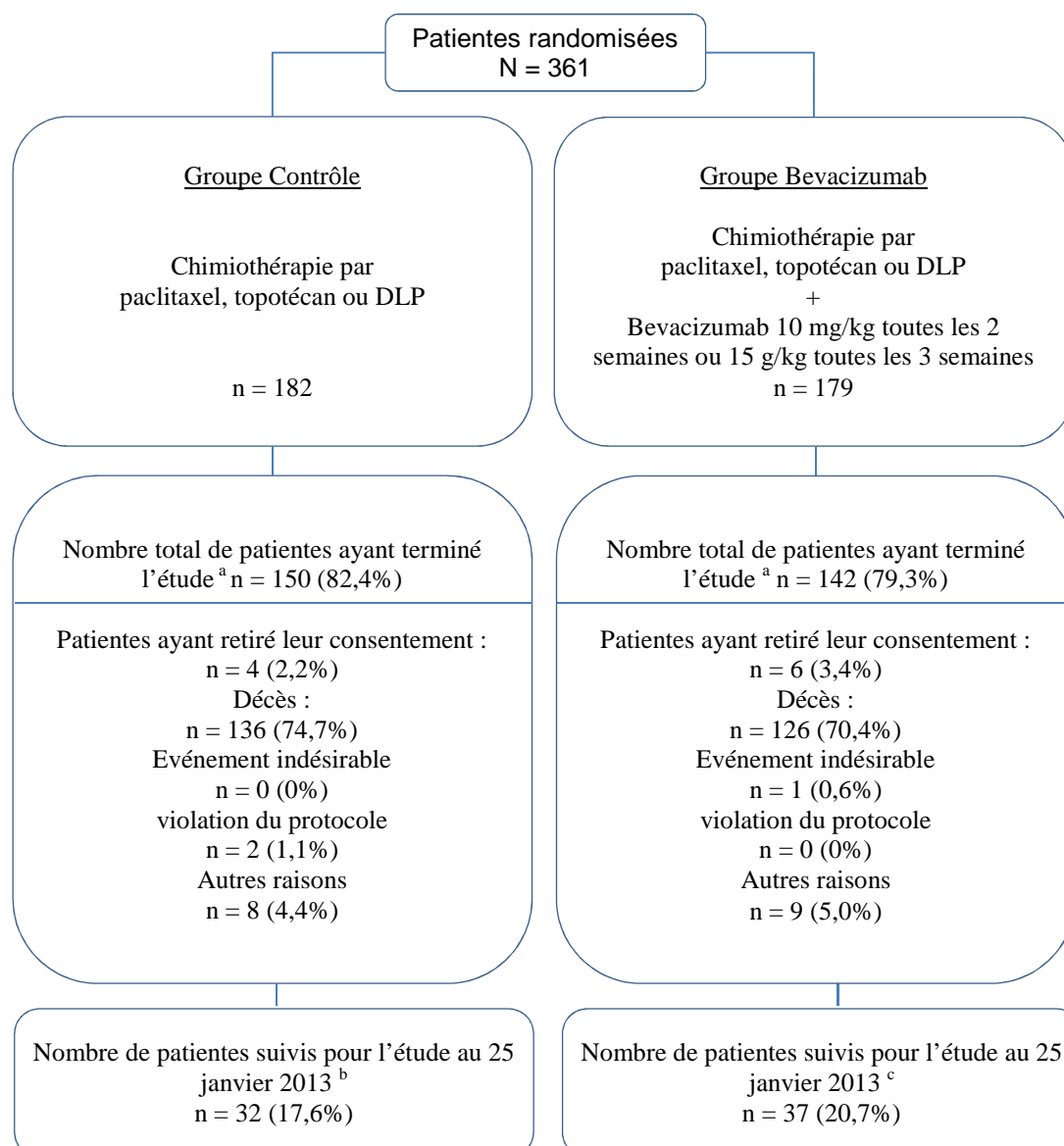
Parmi les 383 patientes sélectionnées, 361 ont été randomisées entre les deux groupes de traitement de l'essai, représentant ainsi la population en ITT (Figure 7) :

- 179 patientes dans le groupe bevacizumab,
- 182 patientes dans le groupe comparateur.

La répartition des différentes chimiothérapies était la suivante :

- DLP (34,9%) : 62 patientes dans le groupe bevacizumab et 64 patientes dans le groupe contrôle,
- paclitaxel (31,9%) : 60 patientes dans le groupe bevacizumab et 55 patientes dans le groupe contrôle,
- topotécan (33,2%) : 57 patientes dans le groupe bevacizumab et 63 patientes dans le groupe contrôle.

Figure 5 Etude AURELIA – Répartition des patientes (cut-off du 25 janvier 2013)



^a les raisons d'arrêts de l'étude avant ou aux dates de cut-off pour les analyses finales de l'OS (25 janvier 2013) sont incluses.

^b A la date de cut-off pour l'analyse principale de la PFS (14 novembre 2011), 78 (42,9%) patientes étaient toujours suivies dans le groupe contrôle

^c A la date de cut-off pour l'analyse principale de la PFS (14 novembre 2011), 93 (52,0%) patientes étaient toujours suivies dans le groupe bevacizumab

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion étaient homogènes entre les deux groupes de traitement (Tableau 12).

L'âge médian était de 61 ans. La majorité des patientes (98,1%) était d'origine caucasienne, et présentait un cancer épithélial de l'ovaire (88,3%). Les patientes présentaient un stade FIGO III (55,2%) ou IV (26,2%) et avaient en majorité un statut ECOG à 0 (58,8%).

Toutes les patientes étaient résistantes aux sels de platine, correspondant à une rechute survenant après un intervalle libre < 6 mois après la dernière dose de sels de platine. La répartition des patientes était la suivante : 27,4% des patientes avaient rechuté moins de 3 mois après la dernière dose de sels de platine et 72,6% des patientes entre 3 et 6 mois après la dernière dose de sels de platine.

L'ensemble des patientes avait reçu une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine. 41,6% des patientes étaient en seconde rechute et dans 88,0% des cas la chimiothérapie de seconde ligne reçue était à base de sels de platine.

Tableau 3 Etude AURELIA – Caractéristiques des patientes à l'inclusion (population ITT)

	Contrôle N=182	Bevacizumab N=179	Total N=361
Caractéristiques démographiques			
Age, années			
Moyenne	60,7 (9,8)	60,0 (11,1)	60,3 (10,4)
Médiane	61,0	62,0	61,0
min-max	25-84	25-80	25-84
< 65 ans	119 (65,4%)	109 (60,9%)	228 (63,2%)
≥ 65 ans	63 (34,6%)	70 (39,1%)	133 (36,8%)
Statut de performance ECOG à l'inclusion, n (%)			
n	181	178	359
0	102 (56,4)	109 (61,2)	211 (58,8)
1	70 (38,7)	53 (29,8)	123 (34,3)
2	8 (4,4)	16 (9,0)	24 (6,7)
3	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)
Caractéristique de la maladie			
Localisation de la tumeur, n (%)			
Trompes de Fallope	6 (3,3)	2 (1,1)	8 (2,2)
Ovaire	154 (85,1)	164 (91,6)	318 (88,3)
Trompes de Fallope, ovaire	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)
Ovaire, péritoine primitif	2 (1,1)	3 (1,7)	5 (1,4)
Péritoine primitif	18 (9,9)	10 (5,6)	28 (7,8)
Grade histologique, n (%)			
n	162	157	319
Grade 1 – bien différenciée	9 (5,6)	10 (6,4)	19 (6,0)
Grade 2 –modérément différenciée	48 (29,6)	53 (33,8)	101 (31,7)
Grade 3 – faiblement différenciée	105 (64,8)	94 (59,9)	199 (62,4)
Maladie mesurable à l'inclusion, n (%)			
Oui	38 (20,9)	37 (20,7)	75 (20,8)
Non	144 (79,1)	142 (79,3)	286 (79,2)
Dimensions la plus longue de la lésion cible à l'inclusion, mm			
n	144	143	287
Moyenne (ET)	76,8 (69,7)	76,5 (72,1)	76,7 (70,7)
Médiane	56,5	52,0	54,0
min-max	10-370	0-493	0-493
Présence de lésions non cible à l'inclusion, n (%)			
Oui	134 (73,6)	134 (74,9)	268 (74,2)
Présence d'ascite à l'inclusion, n (%)			
Oui	54 (29,7)	59 (33,0)	113 (31,3)
Taux d'antigène CA 125 à l'inclusion, n (%)			
n	176	171	347
< 2x ULN	26 (14,8)	19 (11,1)	45 (13,0)
≥ 2x ULN	150 (85,2)	152 (88,9)	302 (87,0)
Intervalle sans traitement par sels de platine, n (%)			
3-6 mois	135 (74,2)	127 (70,9)	262 (72,6)
< 3 mois	47 (25,8)	52 (29,1)	99 (27,4)
Antécédents de traitement			
Traitement antérieur pour le cancer de l'ovaire, n (%)			
Oui	182 (100,0)	179 (100,0)	361 (100,0)
Traitement chirurgical initial du cancer de l'ovaire, n (%)			
Non	10 (5,5)	14 (7,8)	24 (6,6)
Oui	159 (87,4)	156 (87,2)	315 (87,3)
Non renseigné	13 (7,1)	9 (5,0)	22 (6,1)
Patiente ayant reçu une chimiothérapie de première ligne, n (%)			

	Contrôle N=182	Bevacizumab N=179	Total N=361
Oui	182 (100,0)	179 (100,0)	361 (100,0)
Patiente ayant reçu un traitement à base de sels de platine en première ligne, n (%)			
Oui	182 (100,0)	179 (100,0)	361 (100,0)
Patiente ayant reçu une chimiothérapie de seconde ligne, n (%)			
Non	104 (57,1)	107 (59,8)	211 (58,4)
Oui	78 (42,9)	72 (40,2)	150 (41,6)
Patiente ayant reçu un traitement aux sels de platine en seconde ligne, n (%)			
n	78	72	150
Non	7 (9,0)	11 (15,3)	18 (12,0)
Oui	71 (91,0)	61 (84,7)	132 (88,0)
Chimiothérapie de seconde ligne, n (%)			
n	78	72	150
Paclitaxel	25 (32,1)	26 (36,1)	51 (34,0)
DLP	34 (43,6)	35 (48,6)	69 (46,0)
Topotecan	4 (5,1)	2 (2,8)	6 (4,0)
Autres	66 (84,6)	55 (76,4)	121 (80,7)
Thérapie anti-angiogénique antérieure, n (%)			
Non	167 (91,8)	167 (93,3)	334 (92,5)
Oui	15 (8,2)	12 (6,7)	27 (7,5)

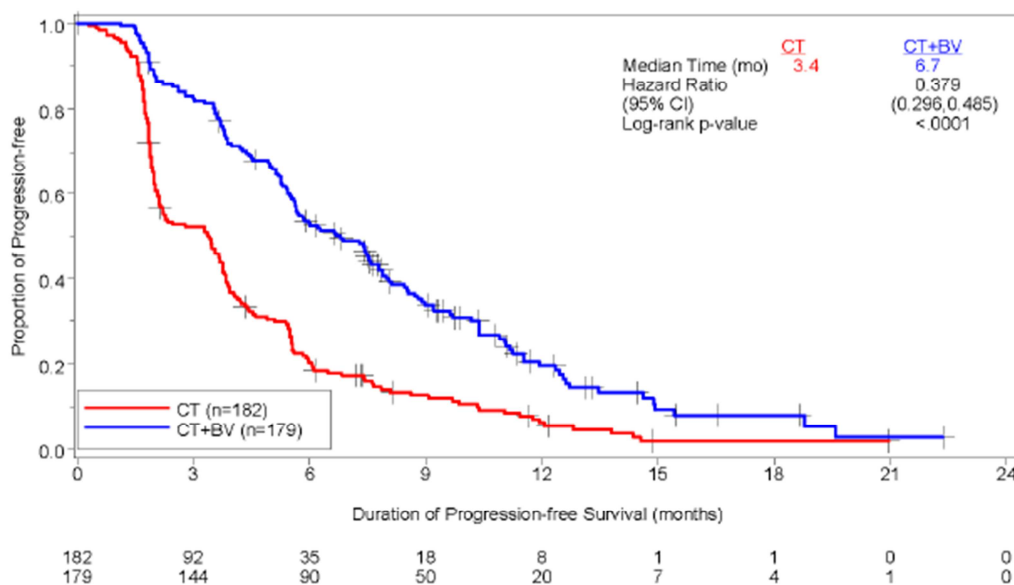
ULN : Limite supérieure de la normale

A la date de l'analyse finale du critère principal (14 novembre 2011), le suivi médian des patientes était de 13,0 mois dans les groupes bevacizumab et de 14,3 mois dans le groupe contrôle. Trois cent neuf événements (progression de la maladie, radiographique ou symptomatique, ou décès) ont été évalués par les investigateurs :

- 141 (78,8%) dans le groupe bevacizumab,
- 168 (92,3%) dans le groupe contrôle.

La médiane de survie sans progression a été de 6,7 mois dans le groupe bevacizumab versus 3,4 mois dans le groupe comparateur soit un gain absolu de 3,3 mois en faveur du groupe bevacizumab (HR=0,379, IC95% [0,296 ; 0,485], p<0,0001).

Figure 6 Etude AURELIA - courbes de Kaplan-Meier de la PFS évaluée par les investigateurs (population ITT ; cut-off du 14 novembre 2011)



BEV : bevacizumab ; CT : chimiothérapie, IC : intervalle de confiance ; HR : hazard ratio ; SSP : survie sans progression

- Taux de réponse objective

Le nombre de patientes ayant une maladie mesurable était de 142 dans le groupe bevacizumab et de 144 dans le groupe comparateur. Le taux de réponse objective (complète ou partielle) a été de 28,2% dans le groupe bevacizumab versus 12,5% dans le groupe comparateur.

La proportion de réponse complète (meilleure réponse objective confirmée) a été identique dans les deux groupes (3,5%). Le nombre de patientes présentant une réponse partielle a été de 24,6% dans le groupe bevacizumab et de 9,0% dans le groupe comparateur.

- Durée de la réponse objective

Parmi les patientes ayant présenté une réponse objective, la durée médiane de la réponse au traitement a été de 9,4 mois bevacizumab *versus* 5,4 mois dans le groupe comparateur (HR=0,450, IC_{95%} [0,225 ; 0,900], p=0,0202).

Tableau 4 Etude AURELIA – Taux de réponse objective (ORR) et durée médiane de la réponse objective (patientes randomisées avec lésion mesurable à l’inclusion ; cut-off du 14 novembre 2011)

	Contrôle N=144	Bevacizumab N=142
Taux de réponse objective		
n patientes avec ORR, n (%)	18 (12,5)	40 (28,2)
Réponse complète	5 (3,5)	5 (3,5)
Réponse partielle	13 (9,0)	35 (24,6)
[IC _{95%}]	[7,1% ; 17,9%]	[20,8% ; 35,6%]
Différence d'ORR (%)		15,7
[IC _{95%}]		[6,5% ; 24,8%]
p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifié)		0,0010
Durée médiane de l'ORR		
mois	5,4	9,4
[IC _{95%}]	[3,81 ; 9,23]	[6,60 ; 11,63]
HR non stratifiée		0,450
[IC _{95%}]		[0,225 ; 0,900]
p (test log-rank non stratifié)		0,0202

- Survie globale (OS)

La médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes : 16,6 mois dans le groupe bevacizumab versus 13,3 mois dans le groupe comparateur (HR=0,870, IC95% [0,678 ; 1,116], p=0,2711).

- Qualité de vie

Les résultats du score général du questionnaire de qualité de vie n'ont pas montré de différence entre les deux groupes.

08.2 Tolérance

A/ Données de tolérance issues de l'étude OCEANS

L'incidence des événements indésirables (EI) conduisant à l'arrêt du traitement a été plus élevée dans le groupe bevacizumab par rapport au groupe contrôle (19,8% vs. 4,7%, respectivement).

Les EI conduisant à l'arrêt du traitement ont été : l'hypertension (3,6% dans le groupe bevacizumab vs. 0 dans le groupe contrôle), la protéinurie (2,4% vs. 0%, respectivement), l'épistaxis (1,2% vs. 0%, respectivement), le syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (1,2% vs. 0%, respectivement), la thrombocytopénie (1,6% vs. 0,9%, respectivement) et la neutropénie (1,6% vs. 0,4%, respectivement).

L'incidence des EIG a été plus élevée dans le groupe bevacizumab (34,8%) par rapport au groupe comparateur (24,9%) ; cette différence était principalement liée à une incidence supérieure des

événements vasculaires dans le groupe bevacizumab (5,3%) par rapport au groupe comparateur (0,9%).

Événements indésirables d'intérêt particulier

Hypertension

L'incidence globale des hypertensions était supérieure dans le groupe bevacizumab (42,1%) par rapport au groupe contrôle (8,6%). La durée médiane d'apparition de l'hypertension était de 15,5 mois dans le groupe bevacizumab (non atteinte pour le groupe contrôle). Durant la période de suivi, les hypertensions (tous grades) ont été résolues dans 70% des cas dans le groupe contrôle et dans 54,8% des cas dans le groupe bevacizumab.

De plus, l'incidence des hypertensions de grade ≥ 3 a été supérieure dans le groupe bevacizumab (17,4%) par rapport au groupe contrôle (0,4%). Parmi les 43 patientes présentant une hypertension dans le groupe bevacizumab, 9 (21%) ont interrompu leur traitement par bevacizumab.

Protéinurie

L'incidence globale des protéinuries a été supérieure dans le groupe bevacizumab (17,4%) par rapport au groupe comparateur (4,7%). L'incidence des protéinuries de grade ≥ 3 a été plus élevée dans le groupe bevacizumab par rapport au groupe contrôle (8,5% vs. 0,4%, respectivement). La majorité de ces événements a été de grade 3. Parmi les patientes ayant présenté une protéinurie de grade ≥ 3 , 86,0% des patientes du groupe bevacizumab et 100% des patientes du groupe contrôle avaient une protéinurie résolue au moment du *cut-off*. Parmi les patientes présentant une protéinurie de grade ≥ 3 dans le groupe bevacizumab, 28,6% (6/21) ont interrompu leur traitement par bevacizumab.

Une patiente (0,4%) dans chaque groupe a développé un syndrome néphrotique.

Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible

Trois cas de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible sont apparus au cours de l'étude dans le groupe bevacizumab (aucun dans le groupe contrôle). Ces 3 cas ont donné lieu à un arrêt du bevacizumab et ont été considérés comme étant reliés au bevacizumab.

Événements thromboemboliques artériels

Les événements thromboemboliques artériels, tous grades confondus, ont été rapportés avec une incidence supérieure dans le groupe bevacizumab (2,8%) par rapport au groupe comparateur (0,9%). Une patiente du groupe bevacizumab a présenté un infarctus du myocarde (grade 4).

Au sein du groupe comparateur, une patiente a présenté un accident cérébrovasculaire et une autre patiente a présenté une ischémie cérébrale et un infarctus du myocarde ayant conduit au décès.

Événements thromboemboliques veineux

L'incidence des événements thromboemboliques veineux de grade ≥ 3 a été supérieure dans le groupe bevacizumab par rapport au groupe comparateur (4,0% vs. 2,6%, respectivement). La majorité des événements était d'intensité de grade 3. Les événements thromboemboliques veineux retrouvés dans les groupes bevacizumab et dans le groupe contrôle ont été respectivement :

- thrombose veineuse profonde : 1,6% vs. 0,4% respectivement,
- thrombose : 0,8% vs. 0,4% respectivement,
- thrombose jugulaire, embolie pulmonaire, thrombophlébite et thrombophlébite superficielle : 0,4% vs. 0,0% respectivement.

Saignement

Au total, 3 patientes ont présenté un saignement du système nerveux central (SNC) dont 2 patientes dans le groupe bevacizumab (pour une patiente l'hémorragie intracrânienne a conduit au décès) et une patiente dans le groupe comparateur.

Par ailleurs, l'incidence des saignements localisés hors du SNC a été plus élevée dans le groupe bevacizumab (63%) par rapport au groupe comparateur (27%). La majorité de ces événements a été de grade 1 ou 2, et les événements de grade 3 les plus fréquents ont été les épistaxis (4,9%

dans le groupe bevacizumab vs. 0,4% dans le groupe comparateur). Une faible proportion de patientes a arrêté le traitement pour cause d'épistaxis (1,2% des patientes le groupe bevacizumab ; aucune patiente dans le groupe comparateur). Aucun saignement de grade 4 n'a été rapporté au cours de l'étude.

Perforation gastro-intestinale

Bien qu'aucune patiente n'ait présenté de perforation gastro-intestinale apparue au cours du traitement et dans la limite de 30 jours après le traitement, 2 patientes du groupe bevacizumab ont présenté une perforation GI après cette période.

La première patiente a présenté une perforation GI (grade 4) 69 jours après la dernière dose reçue. L'événement a été considéré comme étant relié au traitement par bevacizumab ou à la maladie. La seconde patiente a également présenté une perforation d'ulcère gastrique 69 jours après la dernière dose du traitement de l'étude. L'événement a été considéré comme pouvant être relié au bevacizumab, aux comorbidités existantes ou aux traitements médicamenteux concomitants.

B/ Données de tolérance issues de l'étude AURELIA

L'incidence des événements indésirables (EI) conduisant à l'arrêt du traitement a été plus élevée dans le groupe bevacizumab par rapport au groupe comparateur : 43,6% versus 8,8%.

Les EI conduisant le plus fréquemment à un arrêt de traitement ont été : une neuropathie sensorielle périphérique (4,5% dans le groupe bevacizumab vs. 1,7% dans le groupe comparateur), un syndrome main-pied (3,4% vs. 0,6%, respectivement), une hypertension (2,8% vs. 0%, respectivement), une neutropénie (2,2% vs. 0%, respectivement) et une protéinurie (2,2% vs. 0%, respectivement). Les EI conduisant à un arrêt de traitement dans le groupe bevacizumab ont été dans 37,7% des cas des EI de grade 2, dans 48,0% des cas des EI de grade 3 et dans 14,3% des cas des EI de grade 4. Dans 66,2% des cas, ces EI ont été résolus après l'arrêt du traitement et dans 53,2% des cas ces EI ont été résolus sans séquelles.

Les EI (grade 2-5) les plus fréquents ont été : une fatigue (27,4% dans le groupe bevacizumab vs. 26,5% dans le groupe contrôle), une anémie (19,6% vs. 26,5%, respectivement), une neutropénie (30,7% vs. 25,4%, respectivement), une hypertension artérielle (19,0% vs. 5,5%, respectivement), une neuropathie périphérique sensitive (17,9% vs. 7,2%, respectivement) et une protéinurie (12,3% vs. 0,6%).

L'incidence des EI de grades 3 à 5 a été de 59,2% dans le groupe bevacizumab et de 53,0% dans le groupe comparateur. Par ailleurs, 56 (31,3%) patientes du groupe bevacizumab et 49 (27,1%) patientes du groupe contrôle ont rapporté un EI grave (EIG).

08.3 Résumé & discussion

Les données d'efficacité d'AVASTIN (bevacizumab) dans l'indication **cancer de l'ovaire en première récidive, sensible aux sels de platine** sont issues d'un essai (étude OCEANS) de phase III randomisé en double aveugle ayant évalué l'effet de l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie par carboplatine et gemcitabine, suivi d'AVASTIN en monothérapie en traitement d'entretien jusqu'à progression, par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule et sans traitement d'entretien.

La sensibilité aux sels de platine était définie comme une récidive survenue au-delà de 6 mois après la fin de ce traitement.

Un total de 484 patientes a été randomisé entre les 2 groupes (242 patientes dans chacun des deux groupes) avec un statut de performance 0-1. L'âge médian était de 61 ans.

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 12,4 mois dans le groupe bevacizumab versus 8,4 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de 4 mois en faveur du groupe bevacizumab (HR=0,484, IC95% [0,388 ; 0,605], p<0,0001)

Le taux de réponse objective (réponse complète ou partielle) a été de 78,5% dans le groupe bevacizumab versus 57,4% dans le groupe comparateur, p<0,0001. Parmi les patientes ayant

présenté une réponse objective, la durée médiane de la réponse au traitement a été de 10,4 mois dans le groupe bevacizumab versus 7,4 mois dans le groupe comparateur, $p < 0,0001$.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la médiane de survie globale : 33,6 mois dans le groupe bevacizumab versus 32,9 mois dans le groupe comparateur (HR=0,952, IC95% [0,771 ; 1,176], $p=0,6479$).

La qualité de vie n'a pas été évaluée dans cette étude.

Les données d'efficacité d'AVASTIN (bevacizumab) dans l'indication **cancer de l'ovaire en rechute et résistant aux sels de platine** sont issues d'une étude (étude AURELIA) de phase III ouverte randomisée ayant évalué l'effet de l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie (doxorubicine liposomale pégylée ou paclitaxel ou topotécan), par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule. La résistance aux sels de platine était définie comme une rechute dans les 6 mois après la dernière dose reçue de sels de platine.

Un total de 383 patientes a été sélectionné et 361 randomisées entre les deux groupes de traitement de l'essai, représentant ainsi la population en ITT.

- 179 patientes dans le groupe bevacizumab,
- 182 patientes dans le groupe comparateur.

L'âge médian était de 61 ans. La majorité des patientes (98,1%) était caucasienne, et présentait un cancer épithélial de l'ovaire (88,3%). Les patientes présentaient un stade FIGO III (55,2%) ou IV (26,2%) et avaient en majorité un statut ECOG à 0 (58,8%).

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 6,7 mois dans le groupe bevacizumab versus 3,4 mois dans le groupe comparateur soit un gain absolu de 3,3 mois en faveur du groupe bevacizumab (HR=0,379, IC95% [0,296 ; 0,485], $p < 0,0001$).

Le taux de réponse objective (complète ou partielle) a été de 28,2% dans le groupe bevacizumab versus 12,5% dans le groupe comparateur ($p=0,0010$).

Parmi les patientes ayant présenté une réponse objective, la durée médiane de la réponse au traitement a été de 9,4 mois bevacizumab versus 5,4 mois dans le groupe comparateur (HR=0,450, IC95% [0,225 ; 0,900], $p=0,0202$).

La médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : 16,6 mois dans le groupe bevacizumab versus 13,3 mois dans le groupe comparateur (HR=0,870, IC95% [0,678 ; 1,116], $p=0,2711$).

Les résultats du score général du questionnaire de qualité de vie n'ont pas montré de différence entre les deux groupes.

Les principaux effets indésirables du bevacizumab relevés lors des deux études ont été l'hypertension artérielle (grades ≥ 3 de 17,4 à 19%), la protéinurie (grades > 3 : 8,5% à 12,3%). Les arrêts de traitement pour événements indésirables sous bevacizumab ont concerné 19,8% des patients de l'étude OCEANS et 43,6% dans l'étude AURELIA.

08.4 Programme d'études

8.4.1 Plan de gestion des risques (PGR)

Une quinzième version du plan de gestion de risque (PGR) a été mise à jour pendant l'année 2014 (*data lock point* le 25 avril 2014).

Risques importants identifiés

- Saignements / Hémorragies
- Hémorragie pulmonaire
- Accidents thromboemboliques artériels
- Hypertension artérielle
- Protéinurie
- Insuffisance cardiaque congestive
- Complications de la cicatrisation des plaies
- Perforation gastro-intestinale
- Syndrome de leucoencéphalopathie postérieur réversible

- Neutropénie
- Accidents thromboemboliques veineux
- Fistule (autre que gastro-intestinales)
- Microangiopathie thrombotique
- Hypertension pulmonaire
- Insuffisance ovarienne
- Réaction d'hypersensibilité
- Perforation de la vésicule biliaire
- Neuropathie périphérique sensorielle
- Troubles cardiaques (autres que l'insuffisance cardiaque congestive et les Accidents thromboemboliques artériels)
- Ostéonécrose de la mâchoire
- Fasciite nécrosante
- Utilisation hors AMM en intravitréin

Risques importants potentiels

- Troubles du développement embryo-fœtal
- Dysplasie épiphysaire

Informations manquantes

- Dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC), les patients reçoivent du bevacizumab en association avec une chimiothérapie à base de platine. Il est difficile de différencier le profil de tolérance de ces différentes associations. Les notifications concernant des cas d'hémorragie pulmonaire seront suivies de l'envoi de questionnaire spécifique
- Conséquences à long terme sur les tissus normaux après une exposition à bevacizumab chez des patients en pédiatrie : La croissance et le développement des enfants et des adolescents seront suivis dans des études cliniques incluant, entre autres, la dysplasie épiphysaire et le monitoring de la fonction cardiovasculaire.
- Utilisation du bevacizumab chez les patients présentant une insuffisance rénale.
 - Utilisation du bevacizumab chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
 - Grossesse/Allaitement.

Le plan de pharmacovigilance comprend la pharmacovigilance de routine.

8.4.2 Etudes en cours

Extension d'indication dans le cancer du col de l'utérus.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le choix du traitement de seconde ligne est défini en fonction : du délai de rechute après un traitement par sels de platine, des agents utilisés antérieurement, des toxicités observées lors de la première ligne, de l'état général de la patiente, et de la préférence de la patiente et du médecin. Le délai de rechute, défini par la période entre la fin du premier traitement et la progression de la maladie, permet de classer les patientes selon leur probabilité de réponse à une ligne de chimiothérapie de seconde ligne. Selon les recommandations du NCCN⁶ et de l'ESMO⁷, le seuil établi pour définir la sensibilité ou la résistance aux sels de platine est de 6 mois :

- En cas de rechute survenant plus de 6 mois après la dernière dose de platine, le cancer est défini comme sensible aux sels de platine ;
- En cas de rechute survenant moins de 6 mois après la dernière dose de platine, le cancer est considéré comme résistant aux sels de platine.

⁶ http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

⁷ Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013; 24(6):vi24-vi32.

Selon les recommandations américaines du NCCN de 2015, le traitement de la rechute se résume en deux points :

- en cas de sensibilité aux sels de platine :
Carboplatine + paclitaxel ou carboplatine + doxorubicine liposomale en catégorie 1.
L'association carboplatine + gemcitabine et bevacizumab en grade 2B.
- en cas de résistance aux sels de platine :
Le bevacizumab associé au paclitaxel ou à la doxorubicine liposomal comme une option parmi d'autres sans spécifier de grade.

A noter que récemment l'olaparib a eu une AMM en monothérapie dans le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant, ayant une mutation BRCA, en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. Aucune donnée n'est disponible aujourd'hui sur l'effet du bevacizumab chez les patientes en rechute après une ligne de traitement à base d'olaparib.

Place du bevacizumab (AVASTIN) :

Depuis l'introduction dans l'arsenal thérapeutique du bevacizumab en 2011 en première ligne de traitement du cancer de l'ovaire (AMM 19 décembre 2011), la proportion de patientes en situation de rechute et n'ayant pas reçu ce médicament en première ligne (principalement pour une contre-indication) doit être réduite et les données validant sa réutilisation en seconde ligne ne sont pas disponibles.

AVASTIN en association à une chimiothérapie est une option thérapeutique chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute dont la tumeur est sensible ou pas aux sels de platine, et qui n'ont pas été préalablement traitées par ce médicament.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de l'ovaire engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer de l'ovaire à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

▶ Intérêt de santé publique :

Les cancers de l'ovaire, des trompes de Fallope ou le cancer péritonéal primitif représentent des situations cliniques graves mais relativement peu fréquentes et constituent donc un fardeau de santé publique modéré. Le fardeau représenté par les stades avancés (stades FIGO IIIB, IIIC et IV) du cancer de l'ovaire en rechute et dont la tumeur est sensible ou pas aux sels de platine, et n'ayant pas été préalablement traité par ce médicament, est faible.

L'amélioration de la prise en charge du cancer constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan Cancer 2009-2013).

Au vu des données disponibles (amélioration de la survie sans progression dans le groupe AVASTIN associé à la chimiothérapie par rapport au groupe chimiothérapie seule, absence d'impact sur la survie globale et qualité de vie évaluée uniquement en cas de tumeur résistante aux sels de platine), l'impact sur la morbi-mortalité est difficilement quantifiable.

Toutefois, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée. En effet, les patients auraient pu être éligibles à un traitement par AVASTIN en première ligne, ce qui ne sera pas le cas en conditions réelles de traitement (patients n'ayant pas reçu AVASTIN en 1ère ligne en raison d'une contre-indication). Aussi, il n'est pas possible de savoir si AVASTIN, dans ces deux indications, répondra au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité AVASTIN dans ces deux extensions d'indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AVASTIN est important dans chacune des deux indications du cancer de l'ovaire :

- en première récurrence, sensible aux sels de platine
- en rechute, résistant aux sels de platine.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En tenant compte à la fois :

- d'une quantité d'effet modeste sur la survie sans progression sans gain démontré sur la survie globale et la qualité de vie (évaluée uniquement dans l'étude en cas de résistance aux sels de platine),
- d'une augmentation de la toxicité avec un pourcentage d'arrêts de traitement pour événements indésirables allant de 19,8% (étude OCEANS) à 43,6% (étude AURELIA),

la Commission considère qu'AVASTIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans ces deux extensions d'indication (cancer de l'ovaire en première récurrence, sensible aux sels de platine et cancer de l'ovaire en rechute, résistant aux sels de platine).

010.3 Population cible

La population cible d'AVASTIN est constituée des patientes adultes ayant un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, sensible ou résistant aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par bevacizumab.

En France, selon les dernières données de l'InVS, le nombre de nouveaux cas de cancer de l'ovaire est estimé à 4 615 pour l'année 2012⁸. Environ 75% des femmes présentent un cancer de l'ovaire à un stade avancé (stades IIIB à IV) au moment du diagnostic, soit 3 460 patientes par an⁹. De plus, on estime qu'environ deux tiers des patientes rechutent dans les deux ans après une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine et sont candidates à un traitement de 2^{ème} ligne¹⁰, soit environ 2 310 patientes par an.

En tenant compte de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'introduction dans l'arsenal thérapeutique d'AVASTIN en première ligne depuis 2011, la proportion des patientes en rechute, dont la tumeur est résistante ou pas aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par ce médicament est évaluée à environ un tiers des cas selon les experts, soit **environ 770 patientes par an**.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans deux indications du cancer de l'ovaire:

- en première récurrence, sensible aux sels de platine
- en rechute, résistant aux sels de platine

et à la posologie de l'AMM.

► Conditionnement

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁸ INCa. Les cancers en France. Edition 2013.

⁹ HAS. Guide affection longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - cancer de l'ovaire. Janvier 2010

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de YONDELIS du 16 juin 2010.

ANNEXE 1 - Classification FIGO

Stades FIGO	Description
	Tumeur primitive non évaluable Pas de lésion ovarienne
I	Tumeur limitée aux ovaires
IA	Tumeur limitée à un seul ovaire, capsule intacte, pas d'ascite
IB	Tumeur des deux ovaires, capsules intactes, pas d'ascite
IC	Tumeur uni ou bilatérale avec rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
II	Tumeur ovarienne uni ou bilatérale étendue au pelvis
IIA	Extension à l'utérus et/ou aux trompes sans ascite
IIB	Extension aux autres tissus pelviens sans ascite
IIC	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
III	Tumeur ovarienne uni ou bilatérale avec métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales (rétropéritonéales ou inguinales)
IIIA	Métastases péritonéales microscopiques au-delà du pelvis
IIIB	Métastases péritonéales macroscopiques au-delà du pelvis mais ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
IIIC	Métastases péritonéales au-delà du pelvis, de plus de 2 cm dans sa plus grande dimension et/ou adénopathies métastatiques régionales
IV	Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales) touchant le foie ou d'autres organes viscéraux ou épanchement pleural