



Indications AMM

- **Cancer colorectal métastatique (CCRm)**, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine

AMM européenne	■ Avastin : 12/01/2005 (1 ^{ère} ligne) ; 25/01/2008 (≥L2) Biosimilaires : Abevmy : 21/04/2021 ; Alymsys : 26/04/2021 ; Aybintio : 19/08/2020 ; Mvasi : 15/01/2018 ; Oyavas : 26/03/2021 ; Vegzelma : 17/08/2022 ; Zirabev : 14/02/2019
Avis de la transparence	■ Avastin : <u>08/06/2005</u> ; <u>04/03/2009</u> ; <u>20/04/2016</u> Biosimilaires : Mvasi : <u>20/03/2020</u> ; Zirabev : <u>04/03/2020</u>
JO agrément aux collectivités	■ Avastin : <u>08/07/2005</u> , <u>14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u> Biosimilaires : Abevmy : <u>14/01/2022</u> ; Alymsys : <u>28/05/2021</u> , <u>14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u> ; Aybintio : <u>29/10/2020</u> ; Mvasi : <u>05/06/2020</u> ; Oyavas : <u>04/08/2021</u> , <u>14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u> ; Vegzelma : <u>28/02/2023</u> ; Zirabev : <u>05/06/2020</u>
JO liste en sus	■ Avastin : <u>26/07/2005</u> Biosimilaires : Abevmy : <u>01/02/2022</u> ; Alymsys : <u>02/06/2021</u> ; Aybintio : <u>29/10/2020</u> ; Mvasi : <u>05/06/2020</u> ; Oyavas : <u>04/08/2021</u> ; Vegzelma : <u>28/02/2023</u> ; Zirabev : <u>05/06/2020</u>

En 1^{ère} ligne de traitement

Avis HAS-CT du 20/04/2016 : Le **SMR** reste **important**. **L'ASMR est modifié** :

Pour les tumeurs **RAS non muté** : **ASMR V** par rapport à des traitements anti-EGFR (panitumumab ou cetuximab) associés à une chimiothérapie (absence de supériorité vs antiEGFR lorsque ces traitements sont associés à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine).

Pour les tumeurs **RAS muté** : **ASMR IV** par rapport à la chimiothérapie seule (gain en survie sans progression noté dans deux études sur trois avec une amplitude allant de 1,4 à 4 mois).

Place dans la stratégie thérapeutique : Selon les recommandations actuelles¹, la stratégie thérapeutique optimale consiste en l'utilisation d'une chimiothérapie associée à un anticorps monoclonal (bévacizumab, cetuximab ou panitumumab). La détermination du statut du gène RAS tumoral (et en option du gène BRAF) est utile dans le choix thérapeutique qui sera :

- Si absence de mutation des gènes RAS : stratégie non clairement établie sur le type de thérapie ciblée à proposer en association à la chimiothérapie, à savoir soit un inhibiteur de l'angiogénèse (bévacizumab), soit un anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab).

- Si mutation des gènes RAS : le bévacizumab est la seule thérapie ciblée qu'il est possible d'utiliser, associé à une chimiothérapie.

La commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient atteint CCRm sans association à une thérapie ciblée telle que préconisé dans les recommandations actuelles.

Avis HAS-CT biosimilaires : SMR important, ASMR V par rapport à Avastin.

En 2^{ème} ligne de traitement

Avis HAS-CT Avastin du 04/03/2009 : *SMR = important // ASMR = IV en association au FOLFOX 4 par rapport au FOLFOX 4 seul.*

¹ Thésaurus de cancérologie digestive SNFGE, cancer du côlon métastatique (MAJ 18/02/2014)



Avis HAS-CT Avastin du 20/04/2016 : Le **SMR** reste **important**. **ASMR V** dans la prise en charge de 2^{ème} ligne du CCRm.

Place dans la stratégie thérapeutique : Une thérapie ciblée par bévaccizumab ou anti-EGFR (RAS sauvage) associée à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine est l'option thérapeutique à privilégier par rapport à la chimiothérapie seule dans le traitement de 2^{ème} ligne du CCRm.

Avis HAS-CT biosimilaires : SMR important, ASMR V par rapport à Avastin.

Pertinence scientifique

Données en 1^{ère} ligne

► Etude AVF2107g (Hurwitz et al. 2004) : phase III, randomisée, contrôlée en double aveugle comparant la chimiothérapie par IFL Saltz (irinotécan + 5 FU en bolus + acide folinique) associée au bévaccizumab vs IFL Saltz seul chez 813 patients (âge moyen de 59,4 ans) atteints d'un CCRm en 1^{ère} ligne. La plupart des patients avaient un indice ECOG de 0 (56%) ou 1 (43%).

La médiane de survie globale (critère principal) a été significativement plus longue sous IFL+ bévaccizumab (20,3 mois) que sous IFL seul (15,6 mois) ; p<0,001. La toxicité de grade 3-4 a été plus importante dans le groupe IFL+bévaccizumab (85%) que dans le groupe IFL seul (74%) (p<0,01).

Le mode d'administration du 5-FU en bolus dans le schéma IFL de l'étude n'est pas une pratique courante en Europe où on préfère l'administration du 5-FU en perfusion continue (type FOLFIRI).

► Etude NO16966 (Saltz et al. 2008) : phase III randomisée chez 1401 patients en 1^{ère} ligne du CCRm dont l'un des objectifs était d'évaluer l'association bévaccizumab + chimiothérapie (XELOX ou FOLFOX-4) vs chimiothérapie seule. La survie sans progression (critère principal) a été de 9,4 mois dans le bras bévaccizumab + chimiothérapie vs 8 mois dans le bras chimiothérapie seule (p=0,0023). La médiane de survie globale n'était pas significativement différente entre les deux traitements (21,3 vs 19,9 mois, p=0,077). Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été plus importants dans le groupe bévaccizumab (30% vs 21%). L'incidence des événements indésirables de grade 3 à 4 était plus élevée dans le groupe bévaccizumab (80% vs 75%).

► Etude ITACA (Passardi et al. 2015) : phase III, randomisée, multicentrique évaluant l'association bévaccizumab + chimiothérapie (FOLFOX4 ou FOLFIRI) (n=179) vs chimiothérapie seule (n=197) en L1. Aucune différence n'a été observée en termes de médiane de survie sans progression (critère principal) entre le groupe bevacizumab + chimiothérapie (9,6 mois) et le groupe chimiothérapie seule (8,4 mois) : (HR ajusté=0,86, IC_{95%} [0,70 ; 1,07], p=0,182).

► Etude AVEX (Cunningham et al. 2013) : Phase III, randomisée, en ouvert évaluant l'association bévaccizumab+capecitabine (n=140) vs capecitabine seule (n=140) chez des patients âgés (≥70ans) en L1. La majorité des patients avaient un bon état général. La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 9,1 mois dans le groupe bevacizumab + capecitabine versus 5,1 mois dans le groupe capecitabine (HR=0,53, IC_{95%} [0,41 ; 0,69], p<0,0001).

► Etude FIRE-3 (Heinemann et al. 2014) : Phase III évaluant l'association cetuximab+FOLFIRI (n=297) vs bévaccizumab+FOLFIRI (n=295) en L1 chez des patients avec gène K-RAS non muté. Aucune différence significative n'a été observée en termes de taux de réponse globale (critère principal) : 62,0% dans le groupe cetuximab + FOLFIRI et 58,0% dans le groupe bevacizumab + FOLFIRI (OR=1,18, IC_{95%} : [0,85 ; 1,64], p=0,183).

Données en 2^{ème} ligne

► Etude E3200 (Giantonio et al. 2007) : phase III randomisée en ouvert, comparant l'association bévaccizumab + FOLFOX4 (n=293) vs FOLFOX4 seul (n=292) vs bévaccizumab en monothérapie (n=244), en 2^{ème} ligne du CCRm après échec d'une chimiothérapie à base de 5FU et d'irinotécan. L'âge médian des patients était de 61 ans et la majorité d'entre eux (>90%) étaient en bon état général (score ECOG 0 à 1). Environ 97% des patients étaient en échec à une chimiothérapie de 1^{ère} ligne à base de 5-FU, 80% avaient reçu une chimiothérapie adjuvante et 26% un traitement antérieur par radiothérapie. La survie globale a été supérieure dans le groupe bévaccizumab+ FOLFOX4 par rapport au groupe FOLFOX4 seul (12,9 mois vs 10,8 mois, p=0,0012).



Nom commercial :

AVASTIN® et biosimilaires (Abevmy®, Alymsys®, Aybintio®, Mvasi®, Oyavas®, Vegzelma®, Zirabev®)

- ▶ Etude TML (Bennouna et al. 2013) : phase III, randomisée en ouvert, évaluant l'association bévacizumab+ chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (n=409) vs chimiothérapie seule (n=411) chez des patients ayant déjà reçu du bévacizumab + chimiothérapie (irinotecan ou bévacizumab) en L1. La médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été augmentée de 1,4 mois dans le groupe bevacizumab + chimiothérapie par rapport au groupe chimiothérapie seule (11,2 mois vs. 9,8 mois ; HR=0,81 ; IC95% [0,69 ; 0,94], p=0,0062).
- ▶ Etude BEBYP (Masi et al. 2015): phase III, randomisée en ouvert évaluant l'association bévacizumab à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (protocole FOLFOX6 ou FOLFIRI) (n=92) vs chimiothérapie seule (n=92) chez des patients ayant progressé après une 1^{ère} ligne contenant du bévacizumab. Les résultats disponibles sont issus d'une analyse intermédiaire avec une médiane de suivi des patients de 45,3 mois. La médiane de survie sans progression (critère principal) a été augmentée de 1,8 mois dans le groupe bevacizumab +chimiothérapie par rapport au groupe chimiothérapie seule (6,8 mois vs. 5,0 mois ; HR=0,70, IC95% [0,52 ; 0,95], p=0,01). Mais cette valeur est probablement surestimée du fait d'un arrêt prématuré de l'étude.
- ▶ Recommandations SNFGE (07/2022)
- ▶ Recommandations ESMO 2016

- **Cancer du sein métastatique, en 1^{ère} ligne**, en association à une chimiothérapie

Pour le cancer du sein HER2 positif : les recommandations nationales² et internationales (ESMO et NCCN) préconisent l'utilisation du trastuzumab et pertuzumab et non du bevacizumab.

❖ **En association au paclitaxel**
AMM européenne

■ Avastin : 27/03/2007
 Biosimilaires : Abevmy : 21/04/2021 ; Alymsys : 26/04/2021 ; Aybintio : 19/08/2020 ; Mvasi : 15/01/2018 ; Oyavas : 26/03/2021 ; Vegzelma : 17/08/2022 ; Zirabev : 14/02/2019

Avis de la transparence

■ Avastin : 05/12/2007 ; 25/05/2011 ; 13/04/2016 ; 14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022
 Biosimilaires : Mvasi : 20/03/2020 ; Zirabev : 04/03/2020

JO agrément aux collectivités

■ Avastin : Inscription d'office³ (JO 08/07/2005), 14/01/2022
 Biosimilaires : Abevmy : 14/01/2022, Alymsys : 28/05/2021, 14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022 ; Aybintio : 29/10/2020 ; Mvasi : 05/06/2020 ; Oyavas : 04/08/2021, 14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022 ; Vegzelma : 28/02/2023 ; Zirabev : 05/06/2020

JO liste en sus

■ Avastin : **Non** (radiation le 01/09/2016- JO 03/08/2016)
 Biosimilaires : Abevmy : **Non** ; Alymsys : **Non** ; Aybintio : **Non** ; Mvasi : **Non** ; Oyavas : **Non** ; Vegzelma : 28/02/2023 (dans le périmètre des mesures d'accompagnement financier décrites ci-dessous) ; Zirabev : **Non**

Mesures d'accompagnement financier mises en place (voir DGOS/PF2/DSS/2016/267 du 30 août 2016) afin d'assurer :

² RPC Nice Saint Paul de Vence. Cancer du sein méta-analyse en première ligne : Mise à jour des traitements en 1^{ère} ligne métastatique. Oncologie 2011 ; 13:758-77

³ Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus par spécialité (AMM antérieure à la LFSS 2014)



- la continuité de traitement des patients pour lesquels une prise en charge de leur « cancer du sein en association en paclitaxel » a été initiée avec Avastin® avant le 1^{er} septembre 2016.
- la prise en charge du « cancer du sein métastatique HER2 négatif et récepteurs hormonaux négatifs (triple négatif) en 1^{ère} ligne en association au paclitaxel ».

Avis HAS/CT Avastin du 13/04/2016 : SMR faible, ASMR V par rapport au paclitaxel seul dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein métastatique en L1.

Avis HAS-CT biosimilaires : SMR faible, ASMR V par rapport à Avastin.

Place dans la stratégie thérapeutique de l'association avastin+paclitaxel :

- **HER2 négatif ou HER2 négatif + RH négatif (triple négatif) : possible intérêt** en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du sein métastatique (avantage modéré en termes de SSP, amélioration de la survie globale non démontrée). Cependant, aucune donnée spécifique et **methodologiquement** recevable n'est disponible pour le préconiser. *La commission souhaite la mise en place d'une étude démonstrative visant à évaluer l'association avastin+paclitaxel dans la sous population triple négatif.*

❖ **En association à la capécitabine**, chez des patients pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie, incluant taxanes ou 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 bevacizumab en association à la capécitabine.

AMM européenne

■ Avastin : 29/06/2011
Biosimilaires : Abevmy : 21/04/2021 ; Alymsys : 26/04/2021 ;
Aybintio : 19/08/2020 ; Mvasi : 15/09/2020 ; Oyavas : 26/03/2021 ;
Vegzelma : 17/08/2022 ; Zirabev : 16/01/2020

Avis de la transparence

■ Avastin : 13/04/2016
Biosimilaire Zirabev : 04/03/2020

JO agrément aux collectivités

■ Avastin : **Non** (radiation JO 14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022)
Biosimilaire : Abevmy : **Non** ; Alymsys : **Non** (JO 14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022) ; Aybintio ; **Non** ; Oyavas : **Non** (inscription JO 04/08/2021, radiation : JO 14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022) ; Vegzelma : **Non** ; Zirabev : **Non**

JO liste en sus

■ Avastin : **Non** (radiation le 01/09/2016 - JO 03/08/2016)
Biosimilaire : Abevmy : **Non** ; Alymsys : **Non** ; Aybintio : **Non** ;
Oyavas : **Non** ; Vegzelma : **Non** ; Zirabev : **Non**

Avis HAS-CT Avastin : **SMR insuffisant** ne justifiant pas d'une prise en charge par la solidarité nationale en l'absence de bénéfice sur la survie globale.

L'association Avastin+capécitabine n'a **pas de place dans la stratégie thérapeutique** de prise en charge du cancer du sein métastatique en L1.

Avis HAS-CT Biosimilaire : SMR insuffisant.

Pertinence scientifique :

► **Recommandations ESMO** « Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with **metastatic breast cancer** » (10/2021).

► **Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer : a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG)** (05/2021)



Nom commercial :

**AVASTIN® et biosimilaires (Abevmy®, Alymsys®,
 Aybintio®, Mvasi®, Oyavas®, Vegzelma®, Zirabev®)**

► Phase III, contrôlé vs placebo, multicentrique, randomisé, double-aveugle (essai pivot AVF3694g/RIBBON-1) + 3 autres phases III (E2100, BO17708/AVADO et AVF2119g).
 Objectif étude RIBBON-1 (n=1237) : évaluer efficacité et tolérance de bevacizumab + chimiothérapie (anthracycline ou taxane vs capécitabine) comparé à une chimiothérapie seule, en 1^{ère} ligne.
Résultats : Amélioration statistiquement significative de la survie sans progression et du taux de réponse objective. Pas d'amélioration significative de la survie globale à 1 an. *Robert NJ et al, 2009 & 2011*

- **CBNPC, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, en 1^{ère} ligne**, en association à une chimiothérapie à base de **sels de platine**, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde
La maintenance par bévacizumab seul après réalisation d'un traitement par « bévacizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine » (jusqu'à 6 cycles) est prévue dans le cadre de l'AMM d'Avastin.

AMM européenne	■ Avastin : 21/08/2007 Biosimilaires : Abevmy : 21/04/2021 ; Alymsys : 26/04/2021 ; Aybintio : 19/08/2020 ; Mvasi : 15/01/2018 ; Oyavas : 26/03/2021 ; Vegzelma : 17/08/2022 ; Zirabev : 14/02/2019
Avis de la transparence	■ Avastin : <u>14/05/2008</u> ; <u>25/05/2016</u> Biosimilaires : Mvasi : <u>20/03/2020</u> ; Zirabev : <u>04/03/2020</u>
JO agrément aux collectivités	■ Avastin : Inscription d'office ⁴ (JO <u>08/07/2005</u>), <u>14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u> Biosimilaires : Abevmy : <u>14/01/2022</u> ; Alymsys : <u>28/05/2021</u> , <u>14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u> ; Aybintio : <u>29/10/2020</u> ; Mvasi : <u>05/06/2020</u> , Oyavas : <u>04/08/2021</u> , <u>14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u> ; Vegzelma : <u>28/02/2023</u> ; Zirabev : <u>05/06/2020</u>
JO liste en sus	■ Avastin : Inscription d'office ⁴ (JO <u>26/07/2005</u>) Biosimilaires : Abevmy : <u>01/02/2022</u> ; Alymsys : <u>02/06/2021</u> ; Aybintio : <u>29/10/2020</u> ; Mvasi : <u>05/06/2020</u> , Oyavas : <u>04/08/2021</u> ; Vegzelma : <u>28/02/2023</u> ; Zirabev : <u>05/06/2020</u>

Avis HAS-CT Avastin du 25/05/2016 : **SMR important** // **ASMR** de niveau **V** dans la prise en charge de 1^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.

Place dans la stratégie thérapeutique

L'association du bevacizumab à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (carboplatine + paclitaxel préférentiellement) est recommandée (en l'absence d'hémoptysie supérieure à 2,5 mL, de chirurgie lourde dans les 28 jours précédents, de tumeur au contact des gros vaisseaux thoraciques et de pathologie cardio-vasculaire) chez les patients ayant un indice de performance 0-1. Avant toute instauration d'AVASTIN, le choix de ce traitement chez les patients de plus de 70 ans, devrait être discuté en consultation d'oncogériatrie.

Avis HAS-CT biosimilaires : SMR important, ASMR V par rapport à Avastin.

Pertinence scientifique :

► **Etude E4599** (Sandler et al. 2006) : étude ouverte, randomisée contrôlée, de phase II/III dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association carboplatine/paclitaxel (PAC/CAR) + bevacizumab mg/kg (BEV) versus PAC/CAR seule, en traitement L1 du CBNPC non

⁴ Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus par spécialité (AMM antérieure à la LFSS 2014)



épidermoïde récidivant ou avancé, en stade IIIB avec épanchement pleural malin ou stade IV, n'ayant pas été traité précédemment par chimiothérapie systématique. N= 878 patients : 444 patients dans le groupe PAC/CAR ; 434 ont reçu le traitement PAC/CAR+BEV. La médiane de survie globale (critère principal) a été de 12,3 mois pour le groupe PAC/CAR+BEV et de 10,3 mois dans le groupe PAC/CAR (hazard ratio : 0,80 [0,69-0,93] ; p=0,003), soit un gain absolu de deux mois. Le taux de survie estimé à 1 an a été de 51 % dans le groupe PAC/CAR+BEV contre 44 % dans le groupe PAC/CAR.

► **Etude AVAiL** (Reck et al. 2010) : étude de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant évalué le bevacizumab (BEV) aux doses de 7,5 mg/kg et 15 mg/kg en association au cisplatine et à la gemcitabine (CIS/GEM) versus placebo + CIS/GEM, en première ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde localement avancé (stade IIIB avec métastases ganglionnaires supra-claviculaires ou épanchement pleural ou péricardique malin), métastatique ou en rechute. N= 1 043 patients (347 patients dans le groupe CISGEM + placebo ; 345 patients dans le groupe CIS/GEM + BEV 7,5 ; 351 patients dans le groupe CIS/GEM + BEV 15). La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 6,7 mois dans le groupe CIS/GEM + BEV 7,5 versus 6,1 mois dans le groupe placebo + CIS/GEM HR=0,75; La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 6,5 mois dans le groupe CIS/GEM + BEV 15 versus 6,1 mois dans le groupe placebo + CIS/GEM HR=0,82 ; Au moment de l'analyse 356 patients sur 1043 étaient décédés ce qui représente seulement la moitié du nombre de décès nécessaires attendus selon les hypothèses retenues en vue de l'analyse finale de la survie globale (709 décès). Le laboratoire a fourni en 2016 une actualisation des résultats de survie globale (critère secondaire) de cette étude : la médiane de survie globale a été de 13,1 mois dans le groupe placebo + CIS/GEM vs 13,6 mois dans le groupe CIS/GEM + BEV 7,5 et 13,4 mois dans le groupe CIS/GEM + BEV 15. Ces résultats ne permettent pas de conclure sur la survie globale (critère secondaire pour lequel le risque alpha n'a pas été contrôlé ; instauration potentielle de nouveaux traitements chez les patients considérés comme progresseurs était possible avant l'analyse finale de la survie globale).

► **Etude BEYOND** (Zhou et al. 2015): phase III, randomisée, en double aveugle, réalisée en Chine, évaluant l'association bevacizumab/carboplatine/paclitaxel (n=138) vs carboplatine/paclitaxel (n=138) dans le CBNPC non épidermoïde, localement avancé, métastatique ou en rechute. Au moment de l'analyse, la durée médiane de suivi était de 28,1 mois dans le groupe bevacizumab/carboplatine/paclitaxel et de 26,9 mois dans le groupe carboplatine/paclitaxel. La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 9,2 mois dans le groupe bevacizumab/carboplatine/paclitaxel vs 6,5 mois dans le groupe carboplatine/paclitaxel ; p<0,0001. La médiane de survie globale a été de 24,3 mois vs 17,7 mois.

► **Etude PRONOUNCE** (Zinner et al. 2015) : phase III américaine, ouverte, randomisée évaluant l'association pemetrexed/carboplatine (PEM/CAR) (n=182 patients) vs bevacizumab 15 mg/kg/paclitaxel/carboplatine (BEV/PAC/CAR) (n=179 patients), en traitement de L1 du CBNPC non épidermoïde récidivant ou avancé, en stade IV, n'ayant pas été traité précédemment par chimiothérapie systématique. Chaque groupe a reçu 4 cycles de chimiothérapie tous les 21 jours. Les patients n'ayant pas progressé pendant la phase d'induction ont reçu un traitement d'entretien par pemetrexed dans le groupe PEM/CAR et bevacizumab dans le groupe BEV/PAC/CAR. Il n'y pas eu de différence entre les 2 groupes de traitement pour l'ensemble des critères de jugement : la médiane de survie sans progression jusqu'au premier événement indésirable de grade 4 (critère de jugement principal) a été de 3,9 mois dans le groupe PEM/CAR versus 2,9 mois dans le groupe BEV/PAC/CAR ; p=0,176. La médiane de survie sans progression a été de 4,4 mois dans le groupe PEM/CAR versus 5,5 mois dans le groupe BEV/PAC/CAR ; p=0,61. La médiane de survie globale a été de 10,5 mois dans le groupe PEM/CAR versus 11,7 mois dans le groupe BEV/PAC/CAR. De plus cette étude présente des limites : le plan d'analyse statistique prévoyait un risque alpha de 10 % pour le critère de jugement principal (>5% méthodologiquement acceptable), et aucune analyse hiérarchique séquentielle pour les critères secondaires.

Nom commercial :

AVASTIN® et biosimilaires (Abevmy®, Alymsys®, Aybintio®, Mvasi®, Oyavas®, Vegzelma®, Zirabev®)

Etude POINTBREAK (Patel et al. 2013) : phase III américaine, ouverte, randomisée, évaluant l'association bevacizumab 15 mg/kg/pemetrexed/carboplatine (BEV/PEM/CAR) (n=472 patients) vs bevacizumab 15 mg/kg/paclitaxel/carboplatine (BEV/PAC/CAR) (n=467 patients), en traitement de L1 du CBNPC non épidermoïde récidivant ou avancé, en stade IIIB avec épanchement pleural malin ou en stade IV, n'ayant pas été traité précédemment par chimiothérapie systématique. Chaque groupe a reçu 4 cycles de chimiothérapie tous les 21 jours. Les patients n'ayant pas progressé pendant la phase d'induction ont reçu un traitement d'entretien par bevacizumab + pemetrexed (hors AMM du bevacizumab) dans le groupe BEV/PEM/CAR et bevacizumab dans le groupe BEV/PAC/CAR. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement en termes de survie globale (critère principal): médiane de 12,6 mois dans le groupe BEV/PEM/CAR vs 13,4 mois dans le groupe BEV/PAC/CAR ; p=0,95.

Le % de survie à 12 mois a été de 52,7% dans le groupe BEV/PEM/CAR vs 54,1% dans le groupe BEV/PAC/CAR et le pourcentage de survie à 24 mois a été de 24,4% versus 21,2%.

La médiane de survie sans progression a été de 6,0 mois dans le groupe BEV/PEM/CAR versus 5,6 mois dans le groupe BEV/PAC/CAR. La publication ne précise pas si le risque alpha été contrôlé pour les critères de jugements secondaires.

► Méta-analyse (Soria et al. 2013) évaluant l'efficacité et la tolérance du bevacizumab associé à une chimiothérapie à base de sels de platine par rapport à la chimiothérapie seule en L1 du CBNPC localement avancé, métastatique ou en rechute. Quatre études cliniques (2 études de phase II AVF-0757g et JO19907 et 2 études de phase III ECOG E4599 et AVAiL) ont été retenus. Cette méta-analyse a inclus 2 194 patients, dont 1 313 dans le groupe bevacizumab + chimiothérapie et 881 dans le groupe chimiothérapie seule. Entre 75 à 80% des patients étaient atteints d'un adénocarcinome, 6 à 8% d'un carcinome à grandes cellules et entre 14 à 16% d'un autre type histologique. Parmi les patients inclus, 41% avaient un indice de performance ECOG de 0 et 59% un indice de 1. Au total, 1 563 décès sont survenus. En termes de survie globale (critère de jugement principal), les résultats de cette méta-analyse suggèrent la supériorité de l'association bevacizumab + chimiothérapie (doublet à base de sels de platine) à la chimiothérapie seule. En termes de survie sans progression, les résultats de cette méta-analyse suggèrent la supériorité de l'association bevacizumab + chimiothérapie (doublet à base de sels de platine) à la chimiothérapie seule.

► **Revue Cochrane 2020** (Ferrara et al) comparant **immunothérapie** (seules ou en association) versus **chimiothérapie** (à base de platine avec ou sans bevacizumab) chez les patients atteints d'un **CBNPC avancé** et n'ayant **jamais été traités** auparavant.

• **CBNPC non épidermoïde**, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, **EGFR+**, en **L1**, associé à l'**erlotinib**

AMM européenne

■ Avastin : 02/06/2016

Biosimilaires : Abevmy : 21/04/2021 ; Alymsys : 26/04/2021 ; Aybintio : 19/08/2020 ; Mvasi : 15/09/2020 ; Oyavas : 26/03/2021 ; Vegzelma : 17/08/2022 ; Zirabev : 16/11/2020

Avis de la transparence

■ Avastin : 11/07/2018 : Pas de demande d'inscription par le laboratoire

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
BEVACIZUMAB

OMEDIT IDF 2023

Version : 83

Création : Décembre 2005
 Révision : Mai 2023



Nom commercial :

AVASTIN® et biosimilaires (Abevmy®, Alymsys®, Aybintio®, Mvasi®, Oyavas®, Vegzelma®, Zirabev®)

JO agrément aux collectivités ■ Avastin : **Non** (JO 14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022)
 Biosimilaires : Abevmy : **Non** ; Alymsys : **Non** (14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022) ; Aybintio : **Non** ; Mvasi : **Non** ; Oyavas : **Non** (JO 14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022) ; Vegzelma : **Non** ; Zirabev : **Non**

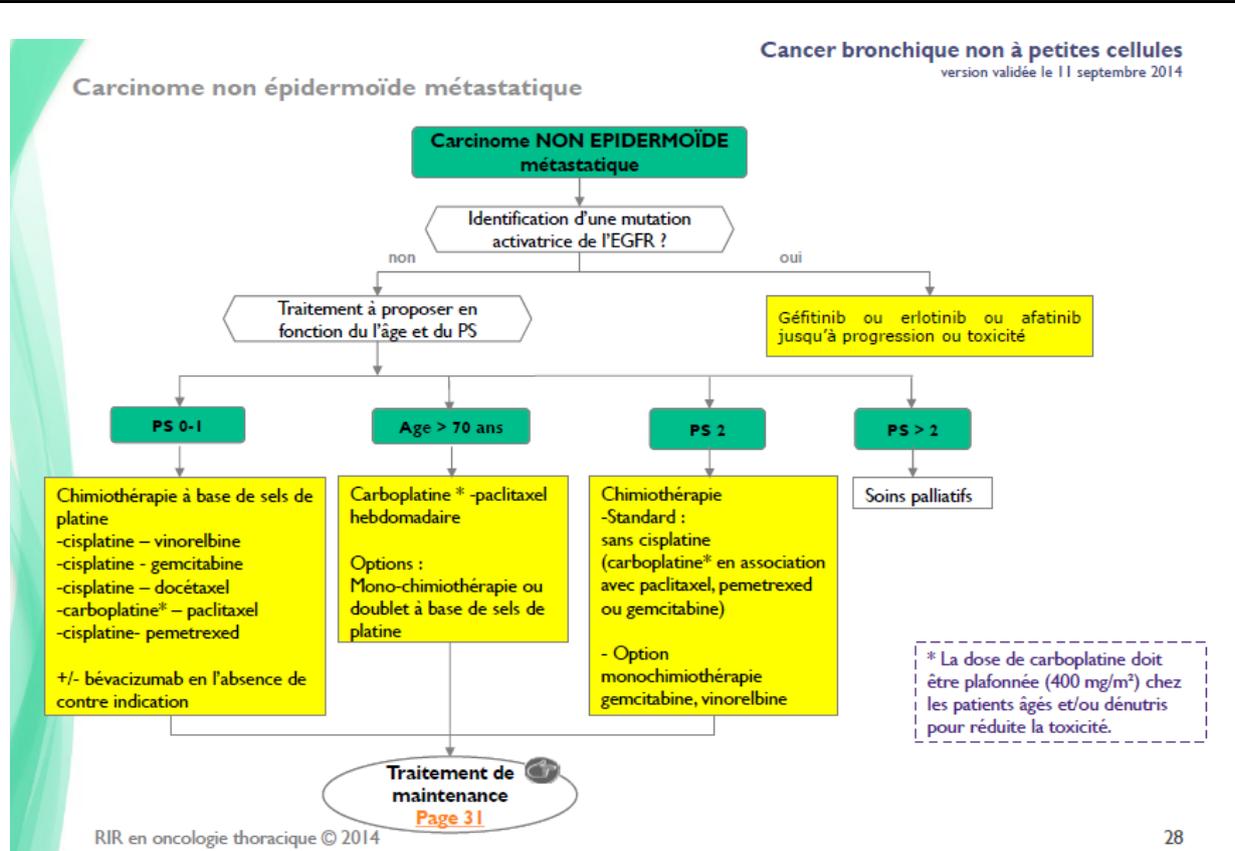
JO liste en sus ■ Avastin : **Non**
 Biosimilaires : Abevmy : **Non** ; Alymsys : **Non** ; Aybintio : **Non** ; Mvasi : **Non** ; Oyavas : **Non** ; Vegzelma : **Non** ; Zirabev : **Non**

Pertinence scientifique :

► Etude JO25567 (Seto et al. 2014): phase II, randomisée, en ouvert, multicentrique, conduite au Japon, évaluant l'association erlotinib + bévacizumab (n=75) vs erlotinib (n=77), chez des patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde, EGFR+, qui n'avaient pas reçu précédemment de traitement systémique à un stade IIIB/IV ou d'une maladie récidivante.

La survie sans progression (critère primaire, basé sur une évaluation indépendante) était de 16,0 mois dans le bras erlotinib+ bévacizumab vs 9,7 mois dans le bras erlotinib (p=0,0015). Le taux de réponse globale était respectivement de 69,3% vs 63,6% (p=0,49). La survie globale était de 47,0 mois dans le bras erlotinib + bévacizumab vs 47,4 mois dans le bras erlotinib.

- **HAS 09/2014 Guide ALD: « Cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome pleural malin »**
- **Référentiel national élaboré avec le soutien de l'INCA (03/2015)**



► **Revue Cochrane 2020 (Ferrara et al)** comparant **immunothérapie** (seules ou en association) versus **chimiothérapie** (à base de platine avec ou sans bevacizumab) chez les patients atteints d'un **CBNPC avancé** et n'ayant **jamais été traités** auparavant.



- **Cancer du rein avancé et/ou métastatique, en 1^{ère} ligne, en association à l'interféron (IFN) alfa-2a**

AMM européenne	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : 14/12/2007 Biosimilaires : Abevmy : 21/04/2021 ; Alymsys : 26/04/2021 ; Aybintio : 19/08/2020 ; Mvasi : 15/01/2018 ; Oyavas : 26/03/2021 ; Vegzelma : 17/08/2022 ; Zirabev : 14/02/2019
Avis de la transparence	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : 03/09/2008, 02/03/2016 Biosimilaires : Mvasi : 20/03/2020 ; Zirabev : 04/03/2020
JO agrément aux collectivités	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : Inscription d'office⁵ (JO 08/07/2005), 14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022 Biosimilaires : Abevmy : 14/01/2022 ; Alymsys : 28/05/2021, 14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022 ; Aybintio : 29/10/2020 ; Mvasi : 05/06/2020, Oyavas : 04/08/2021, 14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022 ; Vegzelma : 28/02/2023 ; Zirabev : 05/06/2020
JO liste en sus	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : Non (radiation le 01/09/2016- JO 03/08/2016) Biosimilaires : Abevmy : Non ; Alymsys : Non ; Aybintio : Non ; Mvasi : Non ; Oyavas : Non ; Vegzelma : 28/02/2023 (dans le périmètre des mesures d'accompagnement financier décrites ci-dessous) ; Zirabev : Non

Mesures d'accompagnement financier mises en place afin **d'assurer la continuité de traitement** des patients pour lesquels une prise en charge de leur «cancer du rein» a été **initiiée avec Avastin® avant le 1^{er} septembre 2016** (voir DGOS/PF2/DSS/2016/267 du 30 août 2016).

Avis HAS/CT Avastin du 02/03/16 : **SMR : important // ASMR V** en raison de l'absence de donnée comparative versus comparateurs cliniquement pertinent (notamment le sunitinib). Les seules données comparatives disponibles sont *versus* IFN, qui n'est plus une stratégie de référence.

Avis HAS-CT biosimilaires : SMR important, ASMR V par rapport à Avastin.

Pertinence scientifique:

► **BO17705/AVOREN (Escudier et al. 2010)** : Etude de phase III randomisée, en double aveugle comparant l'efficacité du bevacizumab + IFN (n=327) *versus* IFN seul (n=322) chez des patients atteints d'un cancer du rein avancé et/ou métastatique en 1^{ère} ligne. La médiane de suivi était de 23 mois dans le groupe bévacizumab + IFN et 21 mois dans le groupe IFN. L'analyse a été effectuée après la levée d'aveugle, décidée par le comité indépendant (car arrivée sur la marché de nouveaux traitements de 2^{ème} intention). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur la médiane de survie globale : 23,3 mois dans le groupe bevacizumab + IFN versus 21,3 mois dans le groupe IFN (HR=0,91, IC_{95%} [0,76 ; 1,10]). Ces résultats ont été observés alors que 55% des patients du groupe bevacizumab + IFN et 63% de ceux du groupe IFN seul ont reçu au moins un traitement ultérieur et plus de 35% ont été traités par sunitinib ou sorafenib, limitant l'interprétation des résultats.

► **CALGB 90206 (Rini et al. 2010)** : Etude de phase III randomisée comparant l'efficacité du bevacizumab + IFN (n=362) *versus* IFN seul (n=347). L'âge médian des patients était de 61,5 ans, 85% d'entre eux avaient subi une néphrectomie et environ 10% avaient reçu un traitement antérieur par radiothérapie. Dans 64% des cas, les patients avaient un pronostic intermédiaire selon la classification MSKCC. La médiane de survie globale (critère principal de jugement) a été de 18,3 mois dans le groupe bevacizumab + IFN versus 17,4 mois dans le groupe IFN seul, (HRajusté=0,86 ;

⁵Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus par spécialité (AMM antérieure à la LFSS 2014)



IC_{95%} [0,73 ; 1,01]). La médiane de survie sans progression a été 8,5 mois dans le groupe bevacizumab + IFN versus 5,2 mois dans le groupe IFN seul (HR=0,72 ; IC_{95%} [0,61 ; 0,83]).

HAS guide ALD: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_985455/ald-n30-cancer-du-rein-de-l-adulte

- **Cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif**, à un stade avancé (stades FIGO III B, III C et IV), **en 1^{ère} ligne**, en association au carboplatine et au paclitaxel

AMM européenne	■ Avastin : <u>19/12/2011</u> Biosimilaires : Abevmy : 21/04/2021 ; Alymsys : 26/04/2021 ; Aybintio : 19/08/2020 ; Mvasi : 15/01/2018 ; Oyavas : 26/03/2021 ; Vegzelma : 17/08/2022 ; Zirabev : 16/01/2020
Avis de la transparence	■ Avastin : <u>05/12/2012</u> ; <u>29/06/2016</u> Biosimilaires : Mvasi : <u>20/03/2020</u> ; Zirabev : <u>04/03/2020</u>
JO agrément aux collectivités	■ Avastin : Inscription d'office ⁶ (JO <u>08/07/2005</u>), <u>14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u> Biosimilaires : Abevmy : <u>14/01/2022</u> ; <u>Alymsys : 28/05/2021, 14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u> ; Aybintio : <u>29/10/2020</u> ; Mvasi : <u>05/06/2020</u> ; Oyavas : <u>04/08/2021, 14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u> ; Vegzelma : <u>28/02/2023</u> ; Zirabev : <u>05/06/2020</u>
JO liste en sus	■ Avastin : Inscription d'office ⁶ (JO <u>26/07/2005</u>) Biosimilaires : Abevmy : <u>01/02/2022</u> ; Alymsys : <u>02/06/2021</u> ; Aybintio : <u>29/10/2020</u> ; Mvasi : <u>05/06/2020</u> ; Oyavas : <u>04/08/2021</u> ; Vegzelma : <u>28/02/2023</u> ; Zirabev : <u>05/06/2020</u>

Avis HAS/CT Avastin du 29/06/2016 : Le **SMR** reste **important** et **ASMR inchangée** de niveau **IV (mineure)** dans la stratégie thérapeutique de ce cancer.

Avis HAS-CT biosimilaires : SMR important, ASMR V par rapport à Avastin.

Pertinence scientifique :

► Inca/actualisation Thésaurus 11/2019 « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » : « Le bevacizumab peut être proposé comme traitement des cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif avancés en association avec la chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel jusqu'à 6 cycles puis en maintenance jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à 15 mois maximum ou jusqu'à toxicité inacceptable pour les patientes de stade avancé (stades IIIB et IIIC (FIGO 1988) et IV), notamment pour les patientes à plus mauvais pronostic (stade IV, résidu tumoral postopératoire et patiente non opérée) (Grade A) ».

« Le bevacizumab en association avec la chimiothérapie doit être omis au cycle 1 si le traitement débute moins de 4 semaines après la chirurgie première (Grade A) ou intervallaire (Grade B) de cytoréduction ».

► Les résultats de 2 essais de phase III GOG-0218 (Burger et al. 2011) et BO17707 ou ICON7 (Perren et al. 2011), incluant respectivement 1 873 et 1 528 patientes, montrent, en termes d'efficacité, une amélioration significative de la **survie sans progression** (SSP, critère principal des 2 études) pour les bras contenant du bevacizumab, en particulier pour les bras recevant le bevacizumab en association au carboplatine et au paclitaxel **et suivi d'une chimiothérapie de maintenance par bevacizumab**. L'analyse en sous-groupe réalisée dans l'essai ICON7 a permis de retrouver un **bénéfice plus marqué** (SSP et survie globale) pour les patientes à haut risque de progression (stade FIGO IV ou stade FIGO III et maladie résiduelle après chirurgie de réduction > 1 cm), ce sous-groupe

⁶ Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus par spécialité (AMM antérieure à la LFSS 2014)



correspondant à la population majoritaire dans l'essai GOG-218. Il est à noter que la posologie utilisée dans cette étude était différente de celle retenue par l'AMM (7,5mg/kg au lieu de 15mg/kg toutes les 3 semaines).

Les toxicités observées dans ces 2 essais correspondent aux toxicités attendues avec le bevacizumab : hypertension artérielle de grade ≥ 2 dans le bras chimiothérapie + bevacizumab vs 2% dans le bras chimiothérapie seule (essai ICON7), atteintes de la paroi gastro-intestinale dans les bras comportant du bevacizumab vs 1,2 % dans le bras chimiothérapie seule (essai GOG-0218).

- **Cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récurrence, sensible aux sels de platine**, chez les patientes adultes 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, **en association** au carboplatine et à la gemcitabine.

AMM	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : 24/10/2012 Biosimilaires : Abevmy : 21/04/2021 ; Alymsys : 26/04/2021 ; Aybintio : 19/08/2020 ; Mvasi : 15/01/2018 ; Oyavas : 26/03/2021 ; Vegzelma : 17/08/2022 ; Zirabev : 16/01/2020
Avis de la transparence	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : <u>01/04/2015</u> Biosimilaires : Mvasi : <u>20/03/2020</u> ; Zirabev : <u>04/03/2020</u>
JO agrément aux collectivités	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : Inscription d'office⁶ (JO <u>08/07/2005</u>) + JO <u>27/01/2016</u>, <u>14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u> Biosimilaires : Abevmy : <u>14/01/2022</u> ; Alymsys : <u>28/05/2021</u>, <u>14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u> ; Aybintio : <u>29/10/2020</u> ; Mvasi : <u>05/06/2020</u> ; Oyavas : <u>04/08/2021</u>, <u>14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u> ; Vegzelma : <u>28/02/2023</u> ; Zirabev : <u>05/06/2020</u>
JO liste en sus	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : Inscription d'office⁶ (JO <u>26/07/2005</u>) Biosimilaires : Abevmy : <u>01/02/2022</u> ; Alymsys : <u>02/06/2021</u> ; Aybintio : <u>29/10/2020</u> ; Mvasi : <u>05/06/2020</u> ; Oyavas : <u>04/08/2021</u> ; Vegzelma : <u>28/02/2023</u> ; Zirabev : <u>05/06/2020</u>

Avis HAS-CT Avastin : **SMR important/ASMR V** en tenant compte :
 - d'une quantité d'effet modeste sur la survie sans progression sans gain démontré sur la survie globale.
 - d'une augmentation de la toxicité avec un pourcentage d'arrêts de traitement pour événements indésirables de 19,8% (étude OCEANS).

Population cible : environ 770 patientes/an (tumeur résistante ou pas aux sels de Pt).
Avis HAS-CT biosimilaires : SMR important, ASMR V par rapport à Avastin.

Pertinence scientifique :
 ► Les données sont issues d'un essai de phase III, randomisé, multicentrique, contre placebo (OCEANS/AVF4095g) (n=484). La survie sans progression a été significativement plus longue dans le bras Gemcitabine-Carboplatine-Bévacizumab (12,4 mois) que dans le bras Gemcitabine-Carboplatine (8,4 mois).
 EMA/CHMP Assessment Report (EMA/H/C/000582/II/0046) ; Aghajanian C et al, 2012 (étude OCEANS/AVF4095g) ; Ledermann JA et al, 2013.
 *Selon les recommandations du NCCN et de l'ESMO, le seuil établi pour définir la sensibilité ou la résistance aux sels de platine est de 6 mois.



- **Cancer épithélial de l'ovaire**, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en 1^{ère} récurrence, sensible aux sels de platine, chez les patientes non préalablement traitées par bevacizumab ou autres anti VEGF, en association au **carboplatine et au paclitaxel**

AMM	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : 02/06/2017 Biosimilaires : Abevmy : 21/04/2021 ; Alymsys : 26/04/2021 ; Aybintio : 19/08/2020 ; Mvasi : 15/01/2018 ; Oyavas : 26/03/2021 ; Vegzelma : 17/08/2022 ; Zirabev : 16/01/2020
Avis de la transparence	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : <u>11/10/2017</u> : Pas de demande d'inscription par le laboratoire → Pas d'agrément aux collectivités dans cette indication Biosimilaires : Mvasi : <u>20/03/2020</u> ; Zirabev : <u>04/03/2020</u> : conformément à l'évaluation rendue par la Commission pour la spécialité Avastin et en l'absence de donnée fournie, la Commission ne peut se prononcer sur cette indication.
JO agrément aux collectivités	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : Non (JO <u>14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 20/04/22</u>) Biosimilaires : Abevmy : Non ; Alymsys : Non (<u>28/05/2021, 14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u>) ; Aybintio : Non ; Mvasi : Non ; Oyavas : Non (<u>04/08/2021, 14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u>) ; Vegzelma : Non ; Zirabev : Non
JO liste en sus	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : Non Biosimilaires : Abevmy : Non ; Alymsys : Non ; Aybintio : Non ; Mvasi : Non ; Oyavas : Non ; Vegzelma : Non ; Zirabev : Non
Pertinence scientifique :	<p>► Etude de phase III randomisée, contrôlée en ouvert (Coleman et al. 2017) évaluant l'association bevacizumab + carboplatine + paclitaxel suivie de bevacizumab en monothérapie (CPB, n=337) comparé à l'association carboplatine + paclitaxel seule (CP, n=336) chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant sensible aux sels de platine, n'ayant pas reçu précédemment de chimiothérapie dans le cadre de leur récurrence (pas de critère d'exclusion pour un traitement antérieur par anti-angiogénique). Une amélioration de la survie globale (critère principal) a été observée dans le groupe CPB (42,6 mois vs 37,3 mois, p=0,045).</p>

- **Cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine**, chez les patientes adultes qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie 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, **en association** au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée (DLP).

AMM	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : 31/07/2014 ; Abevmy : 21/04/2021 ; Aybintio : 19/08/2020 (association au topotécan ou à la DLP) et 09/03/2023 (association au paclitaxel) ; Mvasi : 15/01/2018 (modification AMM le 07/01/20 supprimant l'indication en association au paclitaxel, puis le 21/04/2021 pour la réintégrer dans l'AMM) ; Vegzelma : 17/08/2022 ; Zirabev : 16/01/2020 et 22/12/2020 Autres biosimilaire : AMM uniquement en association au topotécan ou à la DLP : Alymsys : 26/04/2021 ; Oyavas : 26/03/2021
Avis de la transparence	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : <u>01/04/2015</u> ; ; Mvasi : <u>20/03/2020</u> ; Zirabev : <u>04/03/2020</u>



JO agrément aux collectivités ■ Avastin : 27/01/2016 ; 10/01/2018, 14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022 ; Abevmy : 14/01/2022 ; Aybintio : 29/10/2020 (pour l'association au topotécan ou à la DLP ; inscription en attente pour l'indication en association au paclitaxel) ; Mvasi : 17/09/2021 ; Vegzelma : 28/02/2023 ; Zirabev : 05/06/2020, 25/03/2021
Autres biosimilaires : uniquement en association au topotécan ou à la DLP : Alymsys : 28/05/2021, 14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022 ; Oyavas : 04/08/2021, 14/01/2022 + JO rectificatif 22/04/2022

JO liste en sus ■ Avastin : 10/01/2018 ; Aybintio : 29/10/2020 ; (pour l'association au topotécan ou à la DLP ; inscription en attente pour l'indication en association au paclitaxel) Mvasi : 17/09/2021 ; Vegzelma : 28/02/2023 ; Zirabev : 05/06/2020 + JO du 25/08/2020 et JO rectificatif du 13/10/2020, 25/03/2021
Autres biosimilaires : uniquement en association au topotécan ou à la DLP : Abevmy : 01/02/2022 ; Alymsys : 02/06/2021 ; Oyavas : 04/08/2021

Avis HAS-CT Avastin : **SMR important/ASMR V** : en tenant compte :

- 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 de 43,6% (étude AURELIA).

Population cible : environ 770 patientes/an (tumeur résistante ou pas aux sels de Pt).

Avis HAS-CT biosimilaires (uniquement en association au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée) : **SMR important, ASMR V** par rapport à Avastin.

Pertinence scientifique :

► Cette extension repose sur les résultats de l'étude AURELIA (M02224) : phase III, multicentrique, ouverte randomisée 2 bras (n=361), évaluant l'association bevacizumab + chimiothérapie vs chimiothérapie seule chez des patientes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, **en rechute**, résistant aux sels de platine. **La survie sans progression est significativement augmentée** : médiane 3,4 mois pour le bras chimiothérapie seule versus 6,7 mois pour le bras avec bevacizumab. Comparé aux patientes traitées par chimiothérapie seule, les patientes traitées par le bevacizumab à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines (ou 15 mg/kg toutes les 3 semaines si utilisé en association avec 1,25 mg/m² de topotécan aux jours 1-5 toutes les 3 semaines) en association à la chimiothérapie et qui ont continué à recevoir le bevacizumab jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, avaient une **amélioration statistiquement significative de la survie sans progression**. Hypertension grade 2 et protéinurie ont été plus fréquentes dans le bras bevacizumab. Une perforation gastro-intestinale est apparue chez 2,2% des patients traités par le bevacizumab.

Etude Aurélie : Pujade-Lauraine E et al, 2014 ; Stockler MR et al, 2014 ; Liu JF and Cannistra SA, 2014 ; Gordon AN et al, 2001 ; Naumann RW et al, 2011 ; Assessment Report 26/06/2014 EMA/CHMP/347790/2014 ; Ledermann JA et al, 2013.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500171489.pdf

<https://clinicaltrials.gov/show/NCT00976911>

*Selon les recommandations du NCCN et de l'ESMO, le seuil établi pour définir la sensibilité ou la résistance aux sels de platine est de 6 mois.



Nom commercial :

**AVASTIN® et biosimilaires (Abevmy®, Alymsys®,
 Aybintio®, Mvasi®, Oyavas®, Vegzelma®, Zirabev®)**

- **Carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique**, en association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant recevoir un traitement à base de sels de platine

AMM	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : 30/03/2015 Biosimilaires : Abevmy : 21/04/2021 ; Alymsys : 26/04/2021 ; Aybintio : 19/08/2020 ; Mvasi : 15/01/2018 ; Oyavas : 26/03/2021 ; Vegzelma : 17/08/2022 ; Zirabev : 14/02/2019
Avis de la transparence	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : <u>06/07/2016</u> Biosimilaires : Mvasi : <u>20/03/2020</u> ; Zirabev : <u>04/03/2020</u>
JO agrément aux collectivités	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : <u>28/12/2016</u> + rectificatif <u>30/12/2016</u>, <u>04/08/2021</u>, <u>14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u> ; <u>28/07/2022</u> Biosimilaires : Abevmy : <u>14/01/2022</u>, <u>28/07/2022</u> ; Alymsys : <u>28/05/2021</u>, <u>14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u>, <u>21/06/2022</u> ; Aybintio : <u>29/10/2020</u>, <u>28/07/2022</u> ; Mvasi : <u>05/06/2020</u>, <u>28/07/2022</u> ; Oyavas : <u>04/08/2021</u>, <u>14/01/2022</u> + JO <u>rectificatif 22/04/2022</u> ; <u>28/07/2022</u> ; Vegzelma : <u>28/02/2023</u> ; Zirabev : <u>05/06/2020</u>, <u>28/07/2022</u>
JO liste en sus	<ul style="list-style-type: none"> ■ Avastin : <u>28/07/2022</u> Biosimilaires : Abevmy : <u>28/07/2022</u> ; Alymsys : <u>21/06/2022</u> ; Aybintio : <u>28/07/2022</u> ; Mvasi : <u>28/07/2022</u> ; Oyavas : <u>28/07/2022</u> ; Vegzelma : <u>28/02/2023</u> ; Zirabev : <u>28/07/2022</u>
<p><u>Avis HAS-CT Avastin</u> : SMR important, ASMR IV par rapport à la chimiothérapie seule : gain modéré en termes de survie globale et réserves sur la robustesse de ces résultats, toxicité accrue (fistules recto-vaginales). Le choix de prescrire bevacizumab nécessite de prendre en considération la fréquence élevée d'événements indésirables, notamment de grades ≥ 3 (76% avec l'ajout de bevacizumab vs 58% avec la chimiothérapie seule) et d'autres événements indésirables tels que fistules gastro-intestinales/vaginales (8,3% avec bevacizumab vs 0,9% sans bevacizumab). Cette information devrait être connue par la patiente avant l'instauration du traitement. Avis HAS-CT biosimilaires : SMR important, ASMR V par rapport à Avastin.</p>	
<p>Pertinence scientifique : Etude GOG240 (Tewari et al. 2014) : Phase III randomisée (n=452), ayant comparé 4 protocoles de chimiothérapie (J1=J21) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - [Cisplatine (50 mg/m²) + Paclitaxel (135 ou 175 mg/m²) à J1] +/- Bévacizumab (15 mg/kg, J1), - ou [Topotécan (0,75 mg/m², J1-J3) + Paclitaxel (175 mg/m², J1)] +/- Bévacizumab (15mg/kg, J1). <p>Les patientes de l'essai étaient atteintes d'un carcinome épidermoïde, d'un carcinome adénoquameux, ou d'un adénocarcinome du col de l'utérus, persistant, en rechute ou métastatique, non éligibles au traitement curatif par chirurgie et/ou par radiothérapie, et n'ayant pas reçu un traitement préalable par bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF. Le critère principal d'efficacité était la survie globale. L'ajout du bévacizumab a été associé à une amélioration de la survie globale de 3,7 mois, ainsi qu'à une augmentation de l'incidence de certains EI (HTA \geq grade 2, évènements thromboemboliques \geq grade 3 et fistules digestives \geq grade 3). EMA - Extension of indication variation <u>assessment report</u> (26/02/2015).</p>	

INDICATIONS AMM MIROIR



AMM attribuée à une spécialité en association au bevacizumab. Cette indication n'est pas mentionnée dans les RCP du bevacizumab à ce jour.

Concernant la prise en charge de bevacizumab cf. « Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus » (Notice ministérielle, Mars 2020) et document explicatif OMEDIT IDF

- AMM miroir Tecentriq® (atezolizumab) : **CBNPC non-épidermoïde métastatique**, traitement associant **atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en 1^{ère} ligne** chez l'adulte. Chez les patients avec CBNPC EGFR+ ou ALK+, atezolizumab en association est indiqué uniquement après échec des thérapies ciblées appropriées

AMM européenne	■ Tecentriq® : 05/03/2019 (1200 mg) ; 20/08/2021 (840 mg)
Avis HAS/CT	■ Tecentriq® : <u>09/10/2019</u> (1200 mg) ; <u>21/10/2020</u> (1200 mg) ; <u>17/11/2021</u> (840 mg)
JO agrément aux collectivités	■ Tecentriq® : <u>22/06/2022</u> (840 mg) → PEC uniquement si EGFR- ou ALK-
JO liste en sus	■ Tecentriq® : Non

Avis Tecentriq® :

- **SMR modéré, ASMR IV** uniquement chez les patients **EGFR ou ALK négatifs**.
- **SMR insuffisant** chez les patients **EGFR+ ou ALK+**.

Pertinence scientifique :

► Phase III (IMpower 150, (Socinski et al. 2018)), randomisée, multicentrique, en ouvert, en trois groupes parallèles évaluant l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab en association au carboplatine + paclitaxel ± bevacizumab par rapport à l'association carboplatine + paclitaxel+ bevacizumab chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïde métastatique naïfs de chimiothérapie (1^{ère} ligne au stade métastatique). Seuls les résultats de la comparaison du groupe B : atezolizumab + carboplatine + paclitaxel + bevacizumab en induction puis atezolizumab+ bevacizumab en entretien (schéma d'association validé par l'AMM, n=400) versus le groupe C : carboplatine+ paclitaxel + bevacizumab en induction puis bevacizumab en entretien (n=400) ont été retenus pour l'évaluation par la HAS.

Une majorité de patients (86%) n'avait pas de mutations activatrices de l'EGFR ni de réarrangement ALK. La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 8,3 mois dans le groupe B *versus* 6,8 mois dans le groupe C (HR_{stratifié} = 0,62, IC_{99,4%} [0,46 ; 0,75]), dans la population de patients sans anomalies moléculaires.

La médiane de survie sans progression a été de 11,3 mois dans le groupe B *versus* 6,8 mois dans le groupe C (HR_{stratifié}=0,51, IC_{99,4%} [0,34 ; 0,74]), dans la population de patients sans anomalies moléculaires et avec une signature génomique Teff (lymphocytes T effecteurs) dite élevée.

La médiane de survie globale a été de 19,2 mois dans le groupe B *versus* 14,7 mois dans le groupe C (HR=0,78; IC_{98,2%} = [0,61 ; 0,99]).

- AMM miroir Tecentriq® (atezolizumab) : **Carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé** ou non résecable, en **association au bevacizumab**, chez les adultes n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, de stade Child-Pugh A, présentant un score ECOG de 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements

AMM européenne	■ 27/10/2020 (dosage 1200 mg)
Avis HAS/CT	■ <u>03/02/2021</u> : Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement chez les patients avec une fonction



hépatique préservée (Child-Pugh A) et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.

JO agrément aux collectivités ■ 30/09/2021
JO liste en sus ■ 30/09/2021

Uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A), un score ECOG de 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements

- **SMR important/ ASMR III** par rapport au sorafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un CHC avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements, et ce compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité d'atezolizumab + bevacizumab par rapport au sorafénib en termes de survie globale (HR=0,58 [IC_{95%} : 0,42-0,79] après un suivi médian de 8,6 mois et une estimation ponctuelle du gain absolu non estimable (médiane non atteinte dans le groupe atezolizumab + bevacizumab)), dans une étude de phase III randomisée en ouvert,

- du profil de tolérance similaire à celui du sorafénib (bien que chaque molécule présente ses propres spécificités),
et malgré :

- les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude pivot aux patients français (patients originaires d'Asie en majorité, dont la répartition des étiologies du CHC ne correspond pas à l'épidémiologie française),

- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie.

- **SMR insuffisant** dans les autres situations.

Place dans la stratégie thérapeutique :

- Atezolizumab en association au bevacizumab, est un traitement de **1^{ère} ligne** chez les patients atteints de CHC avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements. **En dehors de ces situations, cette association n'a pas de place faute de données cliniques.**

- Le profil de tolérance de l'atezolizumab est marqué par une survenue moindre du syndrome main-pied, des diarrhées, de l'alopecie, de la diminution de l'appétit, de la fièvre et des rashes (connus pour être associés au sorafénib), et par une survenue plus importante des réactions lors de la perfusion, et aux hypo et hyperthyroïdies d'origine immunologique.

- Des **incertitudes sur le niveau d'efficacité selon les différentes étiologies persistent**, en particulier en cas d'étiologie non virale, incitant à mettre en place un suivi des patients traités par atezolizumab.

- La Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une **vigilance particulière vis-à-vis du risque d'hémorragie digestive** (patients cirrhotiques et association à un anti-angiogénique : bevacizumab).

- Elle tient également à rappeler aux prescripteurs que **l'ensemble des patients atteints par une hépatite B active doivent bénéficier d'un traitement concomitant anti-VHB** durant toute la durée du traitement.

Pertinence scientifique :

► Etude de phase III randomisée IMbrave150 (YO40245, (Finn et al. 2020)).

► Etude de phase Ib GO30140 (Lee et al. 2020).



Nom commercial :

AVASTIN® et biosimilaires (Abevmy®, Alymsys®, Aybintio®, Mvasi®, Oyavas®, Vegzelma®, Zirabev®)

- AMM miroir Lynparza® (olaparib) : **Cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif** chez les adultes qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement **associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab**, et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD), défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique, traitement d'entretien en association au bévacizumab.

AMM européenne	■ Lynparza® : 03/11/2020
Avis HAS/CT	■ Lynparza® : 21/04/2021
JO agrément aux collectivités	■ Lynparza® : 08/11/2022
JO liste en sus	■ Lynparza® : Non

SMR Important / ASMR IV par rapport au bévacizumab en monothérapie. Malgré :

- un surcroît de toxicité avec la survenue d'événements indésirables de grades ≥ 3 chez plus d'une patiente sur deux (58,1%, dont 34% liés au traitement), un arrêt définitif du traitement pour événement indésirable chez 20,9% des patientes (dont 18% liés au traitement) et en particulier la survenue de leucémie aiguë myéloïde/syndrome myélodysplasique (identifiés comme risques importants potentiels dans le PGR) ;
- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie.

Pertinence scientifique :

- Etude PAOLA-1 : Étude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, en deux groupes parallèles. Evaluant la supériorité de l'olaparib + bévacizumab (n=537) vs placebo + bévacizumab (n=269), sur la survie sans progression (SSP). Après une médiane de suivi de 22,7 mois pour groupe olaparib + bévacizumab et 24,0 mois pour le groupe placebo + bévacizumab, un gain absolu de 5,5 mois en terme de SSP est observé en faveur du groupe olaparib + bévacizumab HR=0,59 ; [IC95% : 0,49-0,72], p<0,0001.

INDICATIONS AAP MIROIR

AAP attribuée à une spécialité en association au bevacizumab. Cette AAP n'est pas portée par la spécialité Avastin® ou ses biosimilaires à ce jour.

Concernant la prise en charge de bevacizumab cf. « Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus » (Notice ministérielle, Mars 2020) et document explicatif OMEDIT IDF

- AAP Keytruda® (pembrolizumab) : **Cancer du col de l'utérus** persistant, récidivant ou métastatique, chez les patientes adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 , traitement en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab

AAP octroyée le 07/09/22 pour une durée de 12 mois (Lien vers documents AAP)

AMM européenne	■ Keytruda® : Non
Avis de la transparence	■ Keytruda® : Non
Agrément aux collectivités	■ Keytruda® : Non
Liste en sus	■ Keytruda® : Non



CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNEL (CPC = ex-RTU)

- **Traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge (DMLA)**

Avis ANSM ■ **RTU** entrée en vigueur le 01/09/2015, CPC renouvelé le 31/08/2021 pour 3 ans

Un protocole de suivi des patients est disponible sur le [site de l'ANSM](#).

Le prescripteur **doit juger indispensable le recours à cette spécialité** pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Il motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

- **Pertinence scientifique :**

► [Guide HAS DMLA](#) (MAJ octobre 2022).

Rapport bénéfice/risque établi sur la base des données scientifiques d'efficacité et de sécurité disponibles, dont :

► Etudes prospectives randomisées institutionnelles, dans différents pays européens et aux USA et ayant fait l'objet de publications dans des revues internationales à comité de lecture : **CATT, IVAN, GEFAL, MANTA, et LUCAS;**

► Deux méta-analyses Cochrane de 2014 : Solomon (dont critère d'évaluation primaire était l'efficacité et le critère secondaire la sécurité) et Moja qui a étudié la sécurité en critères primaires et secondaires.

« Les différents essais et méta-analyses comparant Avastin et Lucentis (ranibizumab) dans cette indication ont été présentés aux membres de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé le 19 mars 2015. Ces essais ont montré l'efficacité d'Avastin dans le traitement de la DMLA néovasculaire et une non infériorité par rapport à Lucentis en termes d'efficacité fonctionnelle (acuité visuelle). Concernant sa tolérance générale (effets systémiques), aucune différence significative n'a été démontrée entre Avastin et Lucentis, hormis la survenue d'effets gastro-intestinaux. Sur le plan local les effets indésirables oculaires observés (effets inflammatoires ou traumatiques) sont ceux de tous les anti-angiogéniques administrés par voie intravitréenne tels que des infections intraoculaires (endophtalmies) principalement liées ici au mode de préparation d'Avastin.-ANSM »

Recommandations SFO (08/01/2016) : <http://www.sfo.asso.fr/>

Daniel F (2011,2012), Chakravarthy et al(2012,2013), Kodjikian et al (2013), Krebs et al (2013), Moja L et al(2014), Solomon SD et al(2014), Berg et al(2015) ;

SITUATIONS NON ACCEPTABLES (pour mémoire)

- **Cancers colorectaux (CCR)**

Situation non acceptable ■ **RBU K digestifs 07/2010**

Pertinence scientifique :

❖ **En association au cetuximab**

► **Etude CAIRO2**, 755 patients (cancer colorectal métastatique) ont reçu une chimiothérapie par capecitabine, oxaliplatine et bevacizumab avec ou sans cetuximab. La survie sans rechute a été significativement réduite dans le bras double thérapie ciblée.

Tol J et al 2008.

► Revue Cochrane (Chan et al. 2017) évaluant l'efficacité et le profil d'EI des anti-EGFR chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm). Trente-trois essais randomisés incluant 15025 patients ont été identifiés dont 27 sur les anticorps monoclonaux (AcMo). L'ajout d'un AcMo anti-EGFR au bevacizumab + chimiothérapie chez les patients présentant un CCRm KRAS sauvage



ne présente **pas d'intérêt clinique** (niveau de preuve très faible) mais présente un **risque accru de toxicité**.

❖ **en 1^{ère} ligne, en association au panitumumab**

L'étude **PACCE** conclut que l'addition de Panitumumab à une association bevacizumab/oxaliplatine augmente la toxicité et diminue la survie sans progression.

Hecht JR et al 2009.

❖ **métastatique en monothérapie, quelle que soit la ligne de traitement** (cette situation ne concerne pas le traitement de maintenance)

Les données disponibles (dont l'essai **ECOG E3200**) n'ont pas démontré l'intérêt du bevacizumab en monothérapie dans le cancer colorectal métastatique. La survie sans progression, la survie médiane et la réponse globale sont significativement inférieures pour le bras bevacizumab seul.

Giantonio BJ et al 2007.

- Cancer du pancréas

Situation non acceptable ■ RBU K digestifs 07/2010

Pertinence scientifique :

Deux études randomisées de phase III n'ont montré aucune efficacité en termes de survie globale (*Vervenne 2008, Kindler 2007*). L'étude de Van Cutsem a comparé une association gemcitabine+erlotinib avec soit du bevacizumab, soit un placebo (n= 607). Le taux de réponse n'est pas significativement augmenté par la triple association. La survie sans progression est significativement augmentée, passant de 3,6 à 4,6 mois, mais la médiane de survie n'est pas différente. De plus, dans l'étude (*Kindler 2005*), il y a une augmentation de la toxicité dans le bras bevacizumab mais aucune augmentation ni du taux de réponse, ni du taux de stabilisation et aucun effet ni sur la survie sans progression, ni sur la survie globale.

Résultats de l'étude de phase III (CALGB 80303) chez des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique non prétraités : Gemcitabine+Avastin® (n=300) vs Gemcitabine+Placebo (n=302). Absence de différence sur le critère principal (survie globale) : 5,8 mois vs 5,9 mois. L'ajout d'Avastin® à la gemcitabine a entraîné significativement plus d'hypertensions et de protéinuries de grades 3-4.

Ko AH et al 2008 ; Vervenne W et al 2008 ; Kindler HL (2005, 2007, 2010) ; Van Cutsem E, 2009.

- Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) dans les formes épidermoïdes ou à potentiel hémorragique important

Situation non acceptable ■ RBU K bronchiques 12/2011

Pertinence scientifique : l'étude de phase II randomisée (*Johnson 2004*) a comparé l'association bévacizumab + carboplatine + paclitaxel *versus* carboplatine + paclitaxel (n=99): comparée au bras contrôle, l'association bévacizumab (15mg/kg) + carboplatine + paclitaxel a :

- un taux de réponse plus important : 31,5 % vs 18,8 %,
- un délai médian jusqu'à progression plus grand : 7,4 vs 4,2 mois,
- une augmentation modeste de la survie : 17,7 vs 14,9 mois.

En termes de tolérance, l'hémorragie est le principal effet secondaire (hémorragie cutanéomuqueuse, hémoptysie).

Ce type de CBNPC figure parmi les critères d'exclusion pour les études de phase III qui ont été conduites ultérieurement.

Johnson DH et al, 2004 ; Reck M et al, 2009

HAS 09/2014 Guide ALD: « Cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome pleural malin »



- Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

Situation non acceptable ■ RBU K bronchiques 12/2011

Pertinence scientifique: 2 fistules trachéo-œsophagiennes graves (un décès) et une hémorragie du tractus aérodigestif supérieur (avec décès) observés au cours d'un essai ouvert associant bevacizumab et radiothérapie chez 29 patients ayant un CBPC (voir le document « iatrogénie » d'Avastin®).

2015 : Publication d'une étude randomisée de phase II-III qui a cherché à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ajout de bevacizumab après une chimiothérapie d'induction en cas dans CBPC invasif : deux cycles d'induction de CT puis répartition des répondeurs au hasard pour recevoir quatre cycles supplémentaires soit de CT seuls , soit de CT + Bevacizumab (7,5 mg / kg), suivie par du Bevacizumab jusqu'à progression ou toxicité inacceptable . Critère d'évaluation principal = pourcentage de patients pour lesquels la maladie restait maîtrisée lors du quatrième cycle. L'évaluation de la réponse à la fin du 4ème cycle montre qu'il n'y a pas de différence dans le contrôle de la maladie, ni sur la survie sans progression. **Les auteurs concluent qu'administrer 7,5 mg/ kg de bevacizumab après induction n'améliorent pas les résultats chez ces patients**

Pujol J.L. 2015

HAS 09/2014 Guide ALD: « **Cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome pleural malin** »

- Cancer du sein métastatique, en monothérapie d'« emblée »

Situation non acceptable ■ RBU K sein 06/2011

Pertinence scientifique : une seule étude publiée (phase I/II) d'escalade de dose en monothérapie tous les 15 jours. On y retrouve une certaine activité du bevacizumab et une tolérance correcte, mais une médiane de survie inversement corrélée à la dose. La publication disponible à ce jour relative à l'utilisation de bevacizumab en monothérapie « d'emblée » dans le cancer du sein métastatique montre un bénéfice inférieur par rapport aux alternatives thérapeutiques.

Cobleigh MA et al 2003.

- Cancer du sein métastatique, en association au docétaxel, 1^{ère} ligne.

Situation non acceptable ■ EMA : Retrait AMM (12/2010)

Pertinence scientifique (Voir Avis CT du 25/05/2011) :

Etude AVADO, phase III, randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'Avastin® + docétaxel vs. docétaxel seul, en 1^{ère} ligne de traitement chez 736 patientes atteintes d'un cancer du sein au stade avancé et dont la tumeur était HER2 négatif.

Résultats : Il n'y a eu aucun avantage en survie globale avec l'ajout d'AVASTIN® au docétaxel à chaque posologie d'AVASTIN® testée. **Les données sur la survie** ont montré un HR de 0,98 (IC 95% [0,78, 1,23]) en **faveur du groupe placebo** sur le groupe AVASTIN® 7,5 mg/kg. De même, le risque relatif a été de 1,01 (IC95% [0,80 -1,27]) en faveur du groupe placebo pour le groupe 15 mg/kg.



**SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELS UN EXAMEN
RAPIDE DE LA LITTÉRATURE A ETE REALISE A UN TEMPS T**

- **Gliome des voies ophtalmiques (GVO)** dans le cadre des manifestations neurologiques de la **Neurofibromatose 1**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

HAS- PNDS : Août 2021

Pertinence scientifique :

Le traitement de première intention pour la plupart des patients atteints d'un GVO symptomatique est la chimiothérapie (carboplatine-vincristine classiquement mais avec une préférence pour la vinblastine moins toxique). En cas de dégradation rapide, le **bevacizumab** est proposé en association avec la vinblastine car cet anticorps monoclonal anti-VEGF est le meilleur médicament permettant un sauvetage visuel. Le bevacizumab seul ou en association avec un agent chimiothérapeutique s'est révélé être un traitement bien toléré et efficace pour un contrôle rapide des tumeurs afin de préserver la vision et d'améliorer la morbidité.

Avery RA et al 2014 ; Gururangan S et al 2014

- **Neurofibromatose 2 (NF2)**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

HAS- PNDS : Septembre 2021

Pertinence scientifique :

« Les traitements médicaux comme le bevacizumab peuvent être associés à l'implant cochléaire pour contrôler la croissance tumorale. »

« En cas de schwannome vestibulaire (SV) nécessitant un traitement, le bévacizumab peut être une alternative à la chirurgie et à la radiothérapie, en particulier quand ces modalités thérapeutiques sont à risque de compromettre l'audition. Chez environ un tiers des patients, le bévacizumab entraîne une diminution de la taille du/des SV et une amélioration de l'audition. Chez l'enfant, l'amélioration radiologique est rare mais une stabilisation ou une amélioration de l'audition peut être observée. Les deux indications principales du bévacizumab concernent les patients qui n'ont plus qu'un seul côté entendant, un SV évolutif et un risque de surdité en cas chirurgie et/ou radiothérapie et les patients qui ont une audition bilatérale fonctionnelle, deux SV évolutifs et un risque de surdité uni/bilatérale en cas chirurgie et/ou radiothérapie. »

« Le bévacizumab n'est pas souvent efficace dans les méningiomes des patients NF2, mais dans les épendymomes spinaux kystiques, il peut permettre une diminution de la taille des kystes et ainsi éviter ou retarder le recours à la chirurgie. »

- **Carcinome à cellules rénales** non résecable localement avancé ou métastatique avec un niveau d'expression PD-L1 $\geq 1\%$, traitement de 1^{ère} ligne en association à l'atezolizumab

Retrait de la demande d'AMM pour Tecentriq® (atezolizumab) par le laboratoire dans cette indication ■ 22/10/2018

EMA – 16/11/2018 : Ce retrait d'AMM fait suite aux résultats de l'étude **IMmotion151** jugés insuffisants. L'étude sera poursuivie et les données analysées en per protocole pour la prochaine analyse de survie globale.



• **Maladie de Rendu-Osler**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ PNDS « maladie de Rendu-Osler » 01/2018

■ PNDS « atteintes hépatiques au cours de la maladie de Rendu-Osler » 09/2018

PNDS « maladie de Rendu-Osler » :

- Prise en charge des épistaxis : « les traitements anti-angiogéniques

- **par voie intraveineuse** sont actuellement proposés en cas d'épistaxis responsable d'une **anémie sévère justifiant des transfusions** de globules rouges répétées. Ces traitements doivent être discutés avec un **centre expert**.

- **En spray nasal ne sont pas utilisés** du fait de l'**absence d'efficacité** objectivée dans 2 études randomisées.

- par **voie nasale sous muqueuse** sont **en cours d'évaluation** et exposent au risque de perforation de cloison nasale ».

- Prise en charge de l'anémie : « les traitements anti-angiogéniques sont en cours d'étude. En cas d'**hémorragies sévères justifiant des transfusions répétées** de concentrés érythrocytaires, ces traitements peuvent être discutés avec un **centre expert** »

- Prise en charge des malformations artério-veineuses hépatiques : « le bévacizumab a montré son **efficacité dans la diminution du débit cardiaque** chez les patients avec un hyperdébit cardiaque avec toutefois une **rechute après l'arrêt du traitement**. L'âge du patient doit être attentivement étudié pour ne pas lui faire perdre une indication de greffe. Dans tous les cas, un suivi rapproché de la toxicité est nécessaire ».

- Prise en charge des angiomes digestifs : « un traitement par bévacizumab est **en cours d'étude**) pour les hémorragies digestives **résistantes aux traitements endoscopiques et responsables de transfusions de globules rouges répétées** ».

PNDS « atteintes hépatiques au cours de la maladie de Rendu-Osler » :

« La prise en charge et en particulier les traitements invasifs doivent être discutés dans un **centre de compétence en concertation pluridisciplinaire** »

« Il a été montré que le bevacizumab pouvait **améliorer l'anémie liée aux saignements, l'hyperdébit cardiaque et les cholangites** dans plusieurs études non randomisées. Il a été utilisé à la dose de 5 mg/kg en IV toutes les 2 semaines, 3 fois, puis dans certaines études, une fois tous les 3 mois pour une durée totale de 12 mois. La rechute après traitement par bevacizumab est observée de 1 mois à 2 ans après la fin du traitement. Le bevacizumab peut être proposé soit chez les **patients âgés qui ne sont plus candidats à la greffe hépatique** ou soit chez des **patients non candidats à la greffe du fait de la sévérité des complications**. En cas d'amélioration sous bevacizumab, la greffe pourra être reconsidérée.

« **Le traitement par bevacizumab ne doit pas retarder une possibilité de transplantation hépatique** chez un patient dont l'âge serait proche de la limite fixée par l'équipe de transplantation hépatique ».

► Etude de phase III BABH



- Malformations artério-veineuses superficielles

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ PNDS « Les malformations artério-veineuses superficielles (MAVs) » :

« La voie du VEGF n'est probablement pas une cible majeure en termes de traitement. C'est un traitement peu utilisé et d'efficacité limitée dans les MAVs sporadiques. »

- Sarcome des tissus mous chez l'enfant

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

► **Etude BO20924** : phase II randomisée chez 154 patients âgés de ≥ 6 mois à <18 ans, nouvellement diagnostiqués pour un rhabdomyosarcome ou un sarcome des tissus mous non rhabdomyosarcome métastatiques, évaluant l'ajout du bevacizumab au traitement de référence (induction IVADO/IVA +/- thérapie locale suivi de vinorelbine en maintenance et de cyclophosphamide). Aucune différence en termes de survie sans événements (critère principal) n'a été observée (HR=0,93 [0,61-1,41]). Les analyses finales de survie globale (chez 71 patients pédiatriques évaluables) n'ont montré aucun bénéfice clinique significatif de l'ajout du bevacizumab au traitement de référence par chimiothérapie.
<https://clinicaltrials.gov/show/NCT00643565>

- Cancer de l'estomac

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

► **Revue Cochrane** (Song, Zhu, et Lu 2016) portant sur l'utilisation des thérapies ciblées (bevacizumab, trastuzumab, cetuximab, panitumumab) dans le traitement en L1 du cancer gastrique avancé. Onze études incluant 4014 patients ont été analysées. Les auteurs concluent (sans discriminer les thérapies ciblées) à :

- **une augmentation du risque d'EI (sévères ou non)**, avec un niveau de preuve modéré.

- un **effet modeste sur la mortalité** (HR=0,92 ; IC_{95%} [0,80 ; 1,05]), **sur la survie sans progression** (HR=0,90 ; IC_{95%} [0,78 ; 1,04]) **ainsi que sur la réponse tumorale** (OR=2,23 ; IC_{95%} [1,27 ; 3,92], comparativement à une chimio seule (niveau de preuve faible).

Recommandations SNFGE

- Cancer colorectal de stade II ou III : traitement adjuvant après résection

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K digestifs 07/2010

Pertinence scientifique : l'essai AVANT, phase III testant le bevacizumab avec des protocoles de type XELOX et FOLFOX en adjuvant après résection d'un cancer du côlon, avait été temporairement fermé aux inclusions après analyse de la mortalité à 60 jours. Publication en 2012 des résultats à 5 ans de l'étude AVANT avec une confirmation de la non prolongation de la survie sans maladie et un nombre plus élevé d'échappements et de décès dans le groupe ayant reçu du bevacizumab. En 2009, une étude de phase III avait montré que **l'ajout de bevacizumab à un régime de type FOLFOX n'améliore pas de manière significative la survie sans maladie à 3 ans.**

Allegra 2008; Wolmark Abstract ASCO 2009 NSABP C-08; Allegra 2009 NSABP C-08 ; De Gramont 2012.

HAS Guide ALD



- Cancer hépatocellulaire

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K digestifs 07/2010

Pertinence scientifique: cette utilisation relève encore des essais thérapeutiques. Deux études de phase II en monothérapie et en association mettent en évidence une activité du bevacizumab dans les cancers hépatocellulaires mais petit nombre de patients, insuffisance de l'évaluation de la toxicité et biais de sélection liés aux phases II.

Siegel AB et al 2008 ; Zhu AX et al 2006 ; Hsu 2010 ; Thomas 2009.

Recommandations SNFGE

- **Mésothéliome pleural malin**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ Recommandations ESMO (02/2022) « Malignant pleural mesothelioma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up » : « Combination of bevacizumab with platinum–pemetrexed is recommended as first-line systemic therapy option [I, A] »

- Cancer bronchique non à petites cellules **NON EPIDERMOIDE, métastatique, en traitement de maintenance**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ Référentiel national de RCP (INCa, 03/2015)

À réserver chez les patients restant PS 0 ou 1, répondeurs ou stables après 4 à 6 cycles de doublets de chimiothérapie à base de sels de platine.

La maintenance par bévacizumab +/- pemetrexed s'inscrit dans le cadre d'une **utilisation hors AMM**, car faisant suite à un **traitement d'induction** par bevacizumab (utilisation hors-AMM) par 4 à 6 cycles de doublets de chimiothérapie à base de sels de platine (Cf. page 24 du référentiel « Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP, INCa, mars 2015 »).

NB : -La maintenance par bévacizumab seul après réalisation d'un traitement par « bévacizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine » (jusqu'à 6 cycles) est prévue dans le cadre de l'AMM d'AVASTIN.

Pertinence scientifique :

Essai AVAPERL (MO22089) (Barlesi F et al, 2014) : phase III (n=467 patients), ouverte, randomisée, dont l'objectif était d'évaluer, après la phase d'induction (bevacizumab 7,5 mg/kg/cisplatine/pemetrexed tous les 21 jours, 4 cycles), l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'entretien associant bevacizumab 7,5 mg/kg au pemetrexed versus bevacizumab 7,5 mg/kg en monothérapie, en traitement de première ligne du CBNPC)non épidermoïde récidivant ou avancé, en stade IIIB avec épanchement pleural malin ou en stade IV, n'ayant pas été traité précédemment par chimiothérapie systématique. *En traitement d'entretien, bevacizumab n'a pas d'AMM en association au pemetrexed. Son indication se limite à la monothérapie. Néanmoins les derniers référentiels nationaux mentionnent cette option en entretien. Cette étude n'apporte pas d'éléments supplémentaires permettant d'évaluer la valeur ajoutée du bevacizumab au regard de ses comparateurs en 1ère ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde. Ainsi et à titre informatif, les résultats observés dans le groupe traitement d'entretien par BEV 7,5 en monothérapie (n=120 patients) ont été les suivants : - La médiane de survie sans progression a été de 6,6 mois. - La médiane de survie globale a été de 15,9 mois et le pourcentage de survie à 24 mois a été de 34,1%.*

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
BEVACIZUMAB



OMEDIT IDF 2023

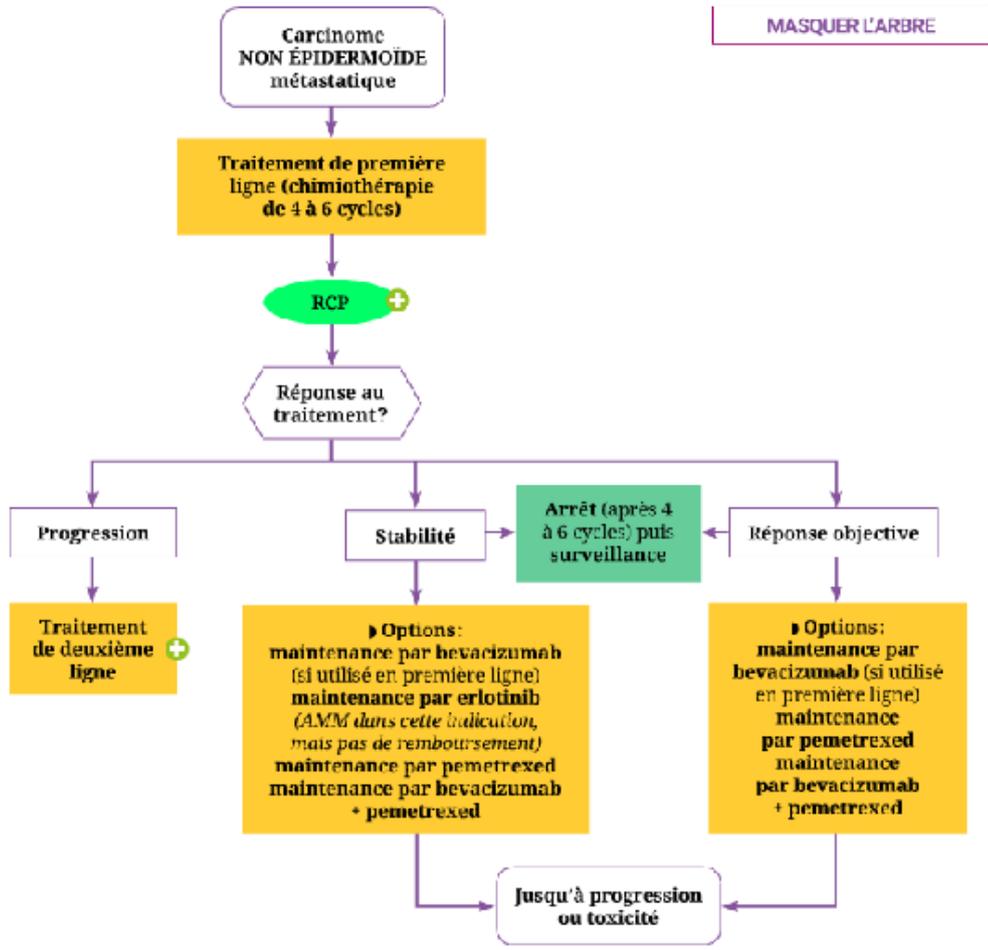
Version : 83

Création : Décembre 2005
Révision : Mai 2023

Nom commercial :

AVASTIN® et biosimilaires (Abevmy®, Alymsys®, Aybintio®, Mvasi®, Oyavas®, Vegzelma®, Zirabev®)

TRAITEMENT DE MAINTENANCE DES CARCINOMES NON ÉPIDERMOÏDES



Extrait du référentiel national de RCP disponible sur le site de l'INCA

- **Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après chimiothérapie antérieure**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K bronchiques 12/2011
Besoin d'autres données en 2011 pour déterminer l'intérêt de l'utilisation de cette association.
Pertinence scientifique : Une étude de phase I/II (Herbst, 2005) chez 40 patients (34 patients à la phase II) présentant un CBNPC stade IIIB/IV déjà traité : Phase I : erlotinib 150 mg/jour PO + bévacizumab 15 mg/kg IV tous les 21 jours// Phase II : efficacité et tolérance du schéma posologique.
Résultats : une réponse partielle chez 8 patients et maladie stable chez 26 patients ; survie médiane de 12,6 mois, et survie sans progression de 6,2 mois. Effets indésirables rapportés : éruption cutanée, diarrhée, protéinurie. Observation sur une **petite cohorte** de patients. *Herbst RS et al (2005).*
HAS 09/2014 Guide ALD: « **Cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome pleural malin** »



- Carcinomes  pidermo ides de la tête et du cou

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K  pidermo ides tête et cou 11/2010

Pertinence scientifique :

- **localement avancés, avec une radiochimiothérapie concomitante et en association au docétaxel :**

Données insuffisantes en 2010 pour une évaluation pertinente du rapport bénéfice-risque Un essai de phase II (Savvides, n=23), a évalué l'association bevacizumab-docetaxel en radiochimiothérapie concomitante. Avec un suivi médian sur 9 mois, les résultats préliminaires ont montré une réponse complète pour 17 patients, ainsi que des taux respectifs de survie globale et de survie sans progression à 1 an de 89 % et de 78 %. Une hospitalisation a été nécessaire pour 8 patients durant le traitement, notamment en raison de toxicités à type de neutropénies et de pneumonies. *Savvides P et al (ASCO 2008).*

- **localement avancés, avec radiochimiothérapie concomitante en association au 5-FU et à l'hydroxyurée :**

Données insuffisantes en 2010 pour établir le rapport bénéfice-risque. Une phase II (Choong) (n=21), a évalué la triple association bevacizumab-5FU-hydroxyurée (bras BFHX) administrée de façon concomitante à la radiothérapie, et en comparaison avec une radiochimiothérapie comportant 5FU-hydroxyurée (bras FHX). Le taux de réponse complète a été de 92 % pour le bras BFHX et de 100 % pour le bras FHX. Le profil de tolérance était diff rent avec principalement une toxicité hématologique à type de neutropénie et de leucopénie, une thrombose veineuse et un décès septique dans le bras BFHX et une toxicité cutanée retrouvée dans le bras FHX.

Choong NW et al (ASCO2007).

- **en rechute ou métastatique, en association au pemetrexed :**

Données sur cette association en 2010 ne permettant pas d'établir le rapport bénéfice-risque.

Deux essais de phases II, ont été retrouvés sur l'utilisation du bevacizumab associé au pemetrexed, dans les carcinomes  pidermo ides de la tête et du cou, **en rechute**. Ces essais, (n= respectivement 25 et 14, dont 22 et 11 évaluables pour la réponse), ont retrouvé des taux de réponse globale de 36 % et 45 %. Il a été retrouvé des toxicités à type d'hémorragie grade 3, dans les deux études, ainsi que deux décès dans la première étude.

Feinstein TM et al (ASCO 2008), Karamouzis MV et al (ASCO 2007).

- **en rechute ou métastatique, en association au cetuximab.**

Données supplémentaires nécessaires afin d'évaluer le rapport bénéfice-risque.

Un essai de phase II (n=28), a montré : une réponse partielle pour 5 patients, avec pour un patient, une réponse non confirmée. Des toxicités grade 3 ont été observées à type d'hémorragie, d'infection, d'hypertension, de stomatites, de rashes et d'asthénie. Une protéinurie grade 4 a été relevée. Un décès par ischémie cardiaque a été rapport .

Gibson MK et al 2009.

- **en rechute ou métastatique, en association avec erlotinib.**

Données publiées en 2010 ne permettant pas une évaluation satisfaisante du rapport bénéfice-risque. Une phase I/II, (n=48 pour la phase II) a évalué l'association bévacizumab-erlotinib dans les cancers de la tête et du cou métastatiques et/ou en rechute. Une réponse a été observée chez 7 patients (dont 4 réponses complètes). La médiane de survie globale était de 7,1 mois et la médiane de survie sans progression de 4,1 mois.

Cohen EE et al 2009.



- Cancer de l'ovaire de stade avancé en néoadjuvant

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K gynécologiques 06/2011)

► Inca/actualisation thésaurus 11/2019 « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » : « En l'absence de données suffisantes et en l'absence de démonstration d'utilité clinique, **aucune recommandation ne peut être formulée** sur l'utilisation de bevacizumab en association avec la chimiothérapie néoadjuvante. **La chirurgie intervallaire après bevacizumab peut être proposée** (Grade B) ».

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K gynécologiques 06/2011)

- Cancer de l'ovaire ou de la trompe aux stades précoces

► Inca/actualisation thésaurus 11/2019 « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » : « En l'absence de données, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'utilisation des traitements anti-angiogénique, des thérapies ciblées ou de l'immunothérapie dans les cancers de l'ovaire ou de la trompe aux stades précoces ».

- Cancer du col de l'utérus métastatique, en rechute, **en association au 5-FU**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ RBU K gynécologiques 06/2011

Pertinence scientifique : données de la littérature insuffisantes en 2011 pour évaluer le rapport bénéfique/risque. Une étude rétrospective sur 6 patientes ayant un cancer du col de l'utérus métastatique et en rechute, ayant été traité par bevacizumab en association au 5-FU (n=5) ou à la capecitabine (n=1) montre 17% de réponse partielle et 17 % de réponse complète avec un bénéfice clinique de 67 %.

- Cancer du sein métastatique

Recommandations ESMO 12/2016 : « le bevacizumab associé à une chimiothérapie de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne pour le traitement du cancer du sein métastatique apporte un bénéfice modéré en termes de survie sans progression et pas de bénéfice en termes de survie globale. L'absence de facteurs prédictifs d'efficacité rend difficile la formulation de recommandations d'utilisation. Le bevacizumab peut être considéré comme une option thérapeutique chez certains patients en 1^{ère} et 2^{ème} ligne, et n'est pas recommandé au-delà de la 2^{ème} ligne (recommandation forte, niveau de preuve élevé) ».

Recommandation KCE 2013 : « Chez les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique, l'ajout de bevacizumab à une chimiothérapie systémique, en traitement de 1^{ère} ou de 2^{ème} ligne, **ne peut pas être recommandé** » (Force de la recommandation : Faible/Niveau de preuve : Modéré).

❖ **En association à la capécitabine en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K sein 03/2012

Pertinence scientifique : Une phase III randomisée (n= 462) comparant le bevacizumab en association à la capécitabine (n=232) versus capécitabine seule (n=230) jusqu'à progression. Augmentation significative du taux de réponse mais aucune différence significative quant à la survie sans rechute (objectif principal) et la survie globale entre les deux groupes.
Miller KD et al, 2005.

❖ **En association aux taxanes (paclitaxel ou docetaxel) en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K sein 03/2012

Pertinence scientifique : Données insuffisantes en 2012 pour évaluer le rapport bénéfique/risque de cette situation. Un essai pilote de phase II non randomisé, (n= 31), évaluant l'association



bevacizumab + taxanes en 2ème ligne chez des patientes naïves de bevacizumab, a été présenté à l'ASCO 2009 (abstract). Le taux de réponse clinique retrouvé était de 41,9 %, la maladie était stable chez 12,9 % des patients. Le taux de bénéfice clinique était de 60,7 %. Le délai médian de progression était de 2,4 mois. Les données de toxicité de cet essai ne sont pas disponibles dans l'abstract.

Vanneuille et al 2009.

❖ **En association à la vinorelbine, en 2ème ligne ou en 3ème ligne**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K sein 03/2012

Pertinence scientifique : Données insuffisantes en 2012 pour évaluer le rapport bénéfice/risque de cette situation. Une phase II (n=56), non randomisé, a évalué l'association bevacizumab-vinorelbine en traitement de 2ème ou 3ème ligne. Le taux de réponse était de 34 % et le temps médian jusqu'à progression de 5,5 mois.

Burstein et al 2008.

❖ **En association à une hormonothérapie en 1ère ligne, chez des patientes en post ménopause, avec des récepteurs HER2 (-) et des récepteurs hormonaux (+):**

Pertinence scientifique: L'essai de phase III, multicentrique (Espagne/Allemagne), randomisé en ouvert, mené par *Martín M et al*, qui a évalué l'ajout de bevacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) à une hormonothérapie (letrozole ou fulvestrant) **n'a pas montré de bénéfices supplémentaires en termes de survie sans progression et de survie globale.** *Martín M et al, 2015.*

- Adénocarcinome prostatique avancé ou métastatique résistant à la castration (hormono-résistant)

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ RBU K urologiques & génitaux de l'homme 03/2012 : **Plus grande toxicité et pas d'amélioration de la survie globale.**

Pertinence scientifique : dans une étude de phase III randomisée, en double-aveugle et contrôlée vs placebo (CALGB 90401, n = 1050), l'ajout de bevacizumab (15 mg/kg/3semaines) à une association docetaxel/prednisone (DP) :

* est associé à une **plus grande toxicité** : davantage de **toxicités grade ≥ 3** (75,4% vs 56,2%) et davantage de **décès** liés au traitement (4,0% vs 1,2%,) ont été observés dans le **bras DP + bevacizumab**,

* n'augmente pas la **survie globale** : 22,6 mois (DP + bevacizumab) vs 21,5 mois (DP + placebo),

* améliore la **survie sans progression** : 9,9 mois (DP + bevacizumab) vs 7,5 mois (DP + placebo).

Di Lorenzo G et al 2008 ; Kelly WK et al, 2010 et 2012.

HAS Guide ALD

- Gliomes de haut grade de l'adulte

Gliomes de haut grade en situation de rechute chez l'adulte

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU tumeurs cérébrales malignes AD 09/2011

Avril 2015: Demande de l'INCA à l'ANSM pour examen de ces situations cliniques.

✓ **Glioblastomes (GBM- gliome de grade IV)**

Voir ANOCEF recommandations 2018 « gliomes grade III et IV » et référentiel « glioblastome ».

« La prescription de bévacizumab doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), en cas d'absence d'alternative thérapeutique, en l'argumentant dans le dossier du patient, en se basant sur le référentiel. Le rapport bénéfice/risque doit être régulièrement évalué et la poursuite du traitement discutée en RCP et avec le patient et ses proches. De là, le médecin oncologue référent du patient jugera de la durée la plus pertinente du traitement ».



- GBM nouvellement diagnostiqués

Le bevacizumab n'est pas mentionné comme option thérapeutique dans les GBM nouvellement diagnostiqués.

De même, les recommandations **NICE guideline 2018** préconisent de ne pas proposer de bévacizumab, dans la prise en charge des GBM nouvellement diagnostiqués (1.2.25).

- GBM nouvellement diagnostiqués (L1) en association à la radiothérapie et au témozolomide chez l'adulte

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ Avis CHMP Négatif (26/09/2014)

Avril 2015: Demande de l'INCA à l'ANSM pour examen de cette situation clinique.

Pertinence scientifique : Résultats controversés et contradictoires

Etude AVAglio (BO21990): Phase III (n = 921)

Schéma : Bevacizumab ou placebo + Radiothérapie + Témzolomide pendant 6 semaines, puis maintenance par bevacizumab (ou placebo) + Témzolomide (6 cycles) puis bévacizumab (ou placebo) en monothérapie jusqu'à progression. **PAS d'amélioration de la survie globale, mais amélioration SIGNIFICATIVE de la survie sans progression.** Le CHMP a estimé que l'efficacité d'AVASTIN® dans cette indication **n'est pas suffisamment établie.** Il a souligné **l'absence d'impact sur la survie globale et** mentionné les difficultés méthodologiques liées aux limites des méthodes actuellement utilisées pour la mesure de la taille des tumeurs.

Chinot O et al, 2014.

Etude (NCI/NCT0088474): Phase III (n = 637)

Schéma : radiothérapie + témozolomide puis à partir de la semaine 4, maintenance par bévacizumab ou placebo (12 cycles). **PAS d'amélioration de survie globale et amélioration NON SIGNIFICATIVE de la survie sans progression + Détérioration de la qualité de vie et des fonctions neuro-cognitives plus importante dans le bras bévacizumab que placebo.**

Gilbert MR et al, 2013.

ESMO Clinical Practice Guidelines 2014, gliome de haut grade. Les nouvelles approches thérapeutiques (phases III) n'ont pas amélioré la survie globale chez les patients **nouvellement diagnostiqués.** L'intensification de la dose adjuvante ou du traitement de maintenance (Témzolomide), l'addition de cilengitide, ou celle de bevacizumab n'ont pas conduit à l'augmentation de la survie globale.

Stupp R et al, 2013, 2014.

- GBM en récurrence

► Plusieurs phases II, dont 3 essais (Friedmann, Kreisl, et Vredenburgh) et de nombreuses études rétrospectives évaluant le bévacizumab en monothérapie ou bévacizumab + chimiothérapie avec ou sans irinotécan ont permis de démontrer une activité du bévacizumab, dans cette indication.

Reardon DA et al, 2009 ; Rieger J et al, 2010 ; Francesconi AB et al, 2010 ; Sathornsumetee S et al, 2010 ; Nghiemphu PL et al, 2009 ; Norden AD et al, 2008.

► Le bevacizumab seul ou associé à une chimiothérapie est une option thérapeutique dans les GBM en récurrence : « En l'absence de standard, hors essais et si l'état général et le statut neurologique le permettent, le traitement des GBM en seconde ligne par bévacizumab est envisageable ». (voir **recommandations 2018 « gliomes grade III et IV » et référentiel glioblastome**)

► **NICE guideline 2018** (recommandation 1.2.33) : « Ne pas proposer de bévacizumab, d'erlotinib ou de cediranib, seul ou en association à la chimiothérapie, dans la prise en charge des gliomes de haut-grade récurrents. »

- Gliomes de grade III en rechute



Une phase II (*Tallibert*) et deux études rétrospectives (*Hofer, Sahebjam*) chez des patients atteints d'un gliome de grade III en rechute ont montré un taux de réponse allant de 61 % à 72 %, ainsi qu'un taux de survie sans progression à 6 mois entre 42 % et 55 %. Les toxicités retrouvées étaient variables. *Desjardins A et al, 2008 ; Chamberlain MC et al, 2009 ; Tallibert S et al, 2009.*

❖ **Situation au niveau international:**

Japon, juin 2013 : sur la base de 2 phases II (BRAIN et JO22506) et de l'essai AVAglio, Avastin® a été homologué, dans le traitement des gliomes malins, y compris du glioblastome (GBM) de diagnostic récent, et en monothérapie pour le traitement du GBM récidivant et de certains autres types de gliomes de grade élevé après un traitement préalable.

USA, mai 2009 : sur la base de 2 essais (AVF3708g and NCI 06-C-0064), la FDA a autorisé en monothérapie, en 2^{ème} ligne, dans le traitement des patients atteints de glioblastomes, dans les formes progressives de la maladie.

• **Tumeurs cérébrales chez l'enfant**

❖ **Gliome de l'enfant**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

■ RBU K pédiatriques 05/2011

Pertinence scientifique :

○ **Gliome de bas grade en rechute**

Données ne permettant pas de conclure en 2011 sur le rapport bénéfice/risque.

Une étude de phase II (n=31) a permis d'observer une survie sans progression de 41,8% et 9,7%, respectivement. Les patients ont reçu l'association bevacizumab/irinotecan. Aucune réponse objective n'a été observée sur un total de 31 patients.

Dans une autre étude sur 10 patients atteints de gliomes de bas grade dont l'âge médian est de 5,2 ans, une réponse complète et trois réponses partielles ont pu être observées.

NB : l'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies chez les enfants < 18 ans (extraits du RCP de l'Avastin®)

Gururangan 2010, Packer 2009

• **Gliome de haut grade :**

« **Aucune activité anti-tumorale n'a été observée** dans le cadre de 2 études parmi un total de 30 enfants âgés de plus de 3 ans, atteints d'un gliome de haut grade en récurrence ou en progression, traités par du bevacizumab et de l'irinotecan. Il n'y a pas assez d'informations permettant de déterminer la tolérance et l'efficacité du bevacizumab chez des enfants atteints d'un gliome de haut grade nouvellement diagnostiqué. »

→ Etude **BO25041** : phase II, randomisée, évaluant un protocole de radiothérapie post-opératoire associé au temozolomide avec ou sans bevacizumab, chez 121 patients âgés de 3 ans à <18 ans, atteints d'un gliome de haut grade nouvellement diagnostiqué. **Aucune amélioration de la survie sans événement** (critère principal) n'a été observée lorsque le bevacizumab était associé au bras radiothérapie + temozolomide.

→ Étude **PBTC-022** (phase II), un seul bras: 18 enfants avec gliome de haut grade en récurrence ou en progression autre que pontique (8 glioblastomes [G IV], 9 astrocytomes anaplasiques [G III] et 1 oligodendrogliome anaplasique [grade III]) traités par du bevacizumab à 2 semaines d'intervalle puis en association au CPT-11 (irinotecan, 125-350 mg/m²) une fois toutes les 2 semaines jusqu'à progression. **Aucune réponse radiologique objective n'a été observée**. La toxicité et les événements indésirables comprenaient l'**hypertension artérielle**, la **fatigue** ainsi que des **ischémies du SNC** avec **déficit neurologique aigu**.

→ Série **rétrospective** monocentrique (Narayana, 2010) : 12 enfants avec gliome de haut grade en rechute ou en progression (3 de G IV, 9 de G III), traités de manière consécutive par du bevacizumab



et de l'irinotécan toutes les 2 semaines. Il n'y a eu **aucune réponse complète et deux réponses partielles.**

Narayana 2010 ; Parekh 2011 ; Gururangan S et al, 2010 (étude PBTC-022) ; EMA/CHMP – Assessment Report Avastin (16.02.2012).

❖ **Neuroblastome de l'enfant**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K pédiatriques 05/2011

Pertinence scientifique : l'insuffisance des données cliniques publiées en 2011 ne permet de pas de conclure sur le rapport bénéfice / risque de cette situation clinique. Un article recensant l'utilisation compassionnelle du bevacizumab dans les tumeurs solides réfractaires ou en rechute a inclus 2 patients atteints d'un neuroblastome. Sur ces 2 patients, un a obtenu une réponse partielle.

NB : l'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies chez les enfants < 18 ans (extraits du RCP de l'AVASTIN®)

Benesch 2008.

❖ **Tumeur cérébrale récurrente de l'enfant**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K pédiatriques 05/2011

Pertinence scientifique : données insuffisantes en 2011 pour conclure sur le rapport bénéfice/risque. Une étude de faisabilité rétrospective menée chez 30 patients apporte des informations sur les toxicités chez des patients recevant du bevacizumab pour leur tumeur cérébrale récurrente. **NB : l'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies chez les enfants < 18 ans (extraits du RCP de l'Avastin®)**

Reismüller 2010.

- **Ophtalmologie hors DMLA : Baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD), à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR), à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF)...**

La RTU publiée en 2015 par l'ANSM **ne concerne que la DMLA.**

Lucentis® et Eylea® ont une AMM dans les situations cliniques citées ci-dessus

• **Mélanome métastatique**

► **Revue Cochrane (Pasquali et al. 2018)** évaluant l'efficacité (survie globale SG et survie sans progression SSP) et la tolérance des traitements systémiques dans le mélanome malin métastatique.

Principaux résultats en lien avec le bévacizumab (voir [article](#) pour les résultats en lien avec les autres traitements systémiques):

Chimiothérapie avec bévacizumab vs sans bévacizumab : comparé à la chimiothérapie seule, la chimiothérapie associée à des médicaments anti-angiogéniques, tels que le bévacizumab, pourrait améliorer la survie globale (HR 0,60, IC_{95%} (0,45-0,81); niveau de preuve modéré) et la survie sans progression (HR 0,69, IC_{95%} (0,52 to 0,92); niveau de preuve modéré). Pas de différence observée en termes de toxicité (RR 0,68, IC_{95%} (0,09-5,32) ; faible niveau de preuve). Ces résultats sont issus de 2 études basés sur 324 participants.



Références

- Agha CA, Ibrahim S, Hassan A et al, Bevacizumab is active as a single agent against recurrent malignant gliomas. *Anticancer Res* 2010 February;30(2):609-11.
- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA et al, OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2039-45.
- Ali SA, McHayleh WM, Ahmad A, Sehgal R, Braffet M, Rahman M et al. Bevacizumab and irinotecan therapy in glioblastoma multiforme: a series of 13 cases. *J Neurosurg* 2008 August;109(2):268-72.
- Allegra CJ, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (20): 3385-90.
- Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al.: Initial safety report of NSABP C-08, a randomized phase III study of modified 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LCV) and oxaliplatin (OX) (mFOLFOX6) with or without bevacizumab (bev) in the adjuvant treatment of patients with stage II/III colon cancer. [Abstract] *J Clin Oncol* 26 (Suppl 15): A-4006, 2008.
- 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
- Ananthnarayan S, Bahng J, Roring J, Nghiemphu P, Lai A, Cloughesy T et al. Time course of imaging changes of GBM during extended bevacizumab treatment. *J Neurooncol* 2008 July;88(3):339-47.
- Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V et al, Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2014 May;25(5):1044-52.
- Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013 ;31(24):3004-11.
- Benesch M, et al. Compassionate use of bevacizumab in children and young adults with refractory or recurrent solid tumors. *Ann Oncol*. 2008; 19(4):807-13.
- Bennouna, Jaafar, Javier Sastre, Dirk Arnold, Pia Österlund, Richard Greil, Eric Van Cutsem, Roger von Moos, et al. 2013. « Continuation of Bevacizumab after First Progression in Metastatic Colorectal Cancer (ML18147): A Randomised Phase 3 Trial ». *The Lancet. Oncology* 14 (1): 29-37. doi:10.1016/S1470-2045(12)70477-1.
- Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5165-71.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al, Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 28:18s, 2010 (suppl; abstr LBA1).
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al ; Gynecologic Oncology Group, Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer, *N Engl J Med*, 2011 Dec 29;365(26):2473-83.



- Burstein HJ, Chen YH, Parker LM et al, VEGF as a marker for outcome among advanced breast cancer patients receiving anti-VEGF therapy with bevacizumab and vinorelbine chemotherapy, Clin Cancer Res. 2008 Dec 1;14(23):7871-7.
- Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT et al, Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. J Clin Oncol. 2007 Nov 20;25(33):5180-6.
- Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT et al, Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. J Clin Oncol. 2007 Nov 20;25(33):5180-6. Erratum in: J Clin Oncol. 2008 Apr 1;26(10):1773
- Cassidy J, Clarke S et al (2007). XELOX compared to FOLFOX4: Survival and response results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial of first line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC). J Clin Oncol, 25 (18S):4030
- Cassidy J, Clarke et al. (2006). First efficacy and safety results from XELOX-1/NO16966, a randomised 2x2 factorial phase III trial of XELOX vs. FOLFOX4 1bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer (MCRC) Ann Oncol 17 (Suppl 9): LBA3
- Chamberlain MC, Johnston S. Bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic oligodendroglioma. Cancer. 2009 Apr 15;115(8):1734-43.
- Chan, David Lok Hang, Eva Segelov, Rachel Sh Wong, Annabel Smith, Rebecca A. Herbertson, Bob T. Li, Niall Tebbutt, Timothy Price, et Nick Pavlakakis. 2017. « Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors for Metastatic Colorectal Cancer ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 6: CD007047. doi:10.1002/14651858.CD007047.pub2.
- Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, and Cloughesy T. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma .N Engl J Med 2014;370:709-22.
- Choong NW, Haraf DJ, Cohen EE et al. Randomized phase II study of concomitant chemoradiotherapy with 5-fluorouracil-hydroxyurea (FHX) compared to FHX and bevacizumab (BFHX) in intermediate stage head and neck cancer (HNC). J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2007 June 20;25(18_suppl):6034.
- Chura JC, Van Iseghem K, Downs LS Jr, Carson LF, Judson PL. Bevacizumab plus cyclophosphamide in heavily pretreated patients with recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2007 Nov;107(2):326-30.
- Cloughesy T, Vredenburgh JJ, Day B, Das A, Friedman HS, for the BRAIN Investigators, Updated safety and survival of patients with relapsed glioblastoma treated with bevacizumab in the BRAIN study. J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 2008).
- Cobleigh MA et al. A phase I/II dose escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. Semin Oncol 2003; 30 (5 suppl; 16) : 117-24
- Cohen EE, Davis DW, Karrison TG et al, Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II study. Lancet Oncol. 2009 Mar;10(3):247-57.
- Cohn DE, Valmadre S, Resnick KE, Eaton LA, Copeland LJ, Fowler JM. Bevacizumab and weekly taxane chemotherapy demonstrates activity in refractory ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2006 Aug; 102(2):134-9.
- Coleman, Robert L., Mark F. Brady, Thomas J. Herzog, Paul Sabbatini, Deborah K. Armstrong, Joan L. Walker, Byoung-Gie Kim, et al. 2017. « Bevacizumab and Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy and Secondary Cytoreduction in Recurrent, Platinum-Sensitive Ovarian Cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study GOG-0213): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial ». *The Lancet. Oncology* 18 (6): 779-91. doi:10.1016/S1470-2045(17)30279-6.



- Crane CH, Ellis LM, Abbruzzese JL et al, Phase I trial evaluating the safety of bevacizumab with concurrent radiotherapy and capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 1;24(7):1145-51.
- Cunningham, David, Istvan Lang, Eugenio Marcuello, Vito Lorusso, Janja Ocvirk, Dong Bok Shin, Derek Jonker, et al. 2013. « Bevacizumab plus Capecitabine versus Capecitabine Alone in Elderly Patients with Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer (AVEX): An Open-Label, Randomised Phase 3 Trial ». *The Lancet. Oncology* 14 (11): 1077-85.
doi:10.1016/S1470-2045(13)70154-2.
- De Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ et al, Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Dec;13(12):1225-33
- Desjardins A, Reardon DA, Herndon JE et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clin Cancer Res* 2008 November 1;14(21):7068-73.
- Di Lorenzo G et al. Combination of Bevacizumab and Docetaxel in Docetaxel-Pretreated Hormone-Refractory Prostate Cancer : A phase 2 study. *Euro Urol*. 2008 Feb 5. Bennouna, Jaafar, Javier Sastre, Dirk Arnold, Pia Österlund, Richard Greil, Eric Van Cutsem, Roger von Moos, et al. 2013. « Continuation of Bevacizumab after First Progression in Metastatic Colorectal Cancer (ML18147): A Randomised Phase 3 Trial ». *The Lancet. Oncology* 14 (1): 29-37.
https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70477-1.
- Chan, David Lok Hang, Eva Segelov, Rachel Sh Wong, Annabel Smith, Rebecca A. Herbertson, Bob T. Li, Niall Tebbutt, Timothy Price, et Nick Pavlakakis. 2017. « Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors for Metastatic Colorectal Cancer ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 6: CD007047. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007047.pub2.
- Coleman, Robert L., Mark F. Brady, Thomas J. Herzog, Paul Sabbatini, Deborah K. Armstrong, Joan L. Walker, Byoung-Gie Kim, et al. 2017. « Bevacizumab and Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy and Secondary Cytoreduction in Recurrent, Platinum-Sensitive Ovarian Cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study GOG-0213): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial ». *The Lancet. Oncology* 18 (6): 779-91.
https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30279-6.
- Cunningham, David, Istvan Lang, Eugenio Marcuello, Vito Lorusso, Janja Ocvirk, Dong Bok Shin, Derek Jonker, et al. 2013. « Bevacizumab plus Capecitabine versus Capecitabine Alone in Elderly Patients with Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer (AVEX): An Open-Label, Randomised Phase 3 Trial ». *The Lancet. Oncology* 14 (11): 1077-85.
https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70154-2.
- Escudier, Bernard, Joaquim Bellmunt, Sylvie Négrier, Emilio Bajetta, Bohuslav Melichar, Sergio Bracarda, Alain Ravaud, Sophie Golding, Sangeeta Jethwa, et Vesna Sneller. 2010. « Phase III Trial of Bevacizumab plus Interferon Alfa-2a in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (AVOREN): Final Analysis of Overall Survival ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (13): 2144-50.
https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7849.
- Finn, Richard S., Shukui Qin, Masafumi Ikeda, Peter R. Galle, Michel Ducreux, Tae-You Kim, Masatoshi Kudo, et al. 2020. « Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma ». *The New England Journal of Medicine* 382 (20): 1894-1905.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745.
- Giantonio, Bruce J., Paul J. Catalano, Neal J. Meropol, Peter J. O'Dwyer, Edith P. Mitchell, Steven R. Alberts, Michael A. Schwartz, Al B. Benson, et Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. 2007. « Bevacizumab in Combination with Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal*



- of the American Society of Clinical Oncology 25 (12): 1539-44.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6305>.
- Heinemann, Volker, Ludwig Fischer von Weikersthal, Thomas Decker, Alexander Kiani, Ursula Vehling-Kaiser, Salah-Eddin Al-Batran, Tobias Heintges, et al. 2014. « FOLFIRI plus Cetuximab versus FOLFIRI plus Bevacizumab as First-Line Treatment for Patients with Metastatic Colorectal Cancer (FIRE-3): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial ». *The Lancet. Oncology* 15 (10): 1065-75. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4).
- Hurwitz, Herbert, Louis Fehrenbacher, William Novotny, Thomas Cartwright, John Hainsworth, William Heim, Jordan Berlin, et al. 2004. « Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 350 (23): 2335-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032691>.
- Lee, Michael S., Baek-Yeol Ryoo, Chih-Hung Hsu, Kazushi Numata, Stacey Stein, Wendy Verret, Stephen P. Hack, et al. 2020. « Atezolizumab with or without Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (GO30140): An Open-Label, Multicentre, Phase 1b Study ». *The Lancet. Oncology* 21 (6): 808-20. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30156-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30156-X).
- Masi, G., L. Salvatore, L. Boni, F. Loupakis, C. Cremolini, L. Fornaro, M. Schirripa, et al. 2015. « Continuation or Reintroduction of Bevacizumab beyond Progression to First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: Final Results of the Randomized BEBYP Trial ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 26 (4): 724-30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv012>.
- Pasquali, Sandro, Andreas V. Hadjinicolaou, Vanna Chiarion Sileni, Carlo Riccardo Rossi, et Simone Mocellin. 2018. « Systemic Treatments for Metastatic Cutaneous Melanoma ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (février): CD011123. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011123.pub2>.
- Passardi, A., O. Nanni, D. Tassinari, D. Turci, L. Cavanna, A. Fontana, S. Ruscelli, et al. 2015. « Effectiveness of Bevacizumab Added to Standard Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: Final Results for First-Line Treatment from the ITACa Randomized Clinical Trial ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 26 (6): 1201-7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv130>.
- Patel, Jyoti D., Mark A. Socinski, Edward B. Garon, Craig H. Reynolds, David R. Spigel, Mark R. Olsen, Robert C. Hermann, et al. 2013. « PointBreak: A Randomized Phase III Study of Pemetrexed plus Carboplatin and Bevacizumab Followed by Maintenance Pemetrexed and Bevacizumab versus Paclitaxel plus Carboplatin and Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Patients with Stage IIIB or IV Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (34): 4349-57. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.9626>.
- Reck, M., J. von Pawel, P. Zatloukal, R. Ramlau, V. Gorbounova, V. Hirsh, N. Leighl, et al. 2010. « Overall Survival with Cisplatin-Gemcitabine and Bevacizumab or Placebo as First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from a Randomised Phase III Trial (AVAiL) ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 21 (9): 1804-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq020>.
- Rini, Brian I., Susan Halabi, Jonathan E. Rosenberg, Walter M. Stadler, Daniel A. Vaena, Laura Archer, James N. Atkins, et al. 2010. « Phase III Trial of Bevacizumab plus Interferon Alfa versus Interferon Alfa Monotherapy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results of CALGB 90206 ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (13): 2137-43. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.5561>.
- Saltz, Leonard B., Stephen Clarke, Eduardo Díaz-Rubio, Werner Scheithauer, Arie Figier, Ralph Wong, Sheryl Koski, et al. 2008. « Bevacizumab in Combination with Oxaliplatin-Based Chemotherapy as First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase



- III Study ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (12): 2013-19. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9930>.
- Sandler, Alan, Robert Gray, Michael C. Perry, Julie Brahmer, Joan H. Schiller, Afshin Dowlati, Rogerio Lilenbaum, et David H. Johnson. 2006. « Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 355 (24): 2542-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061884>.
- Seto, Takashi, Terufumi Kato, Makoto Nishio, Koichi Goto, Shinji Atagi, Yukio Hosomi, Noboru Yamamoto, et al. 2014. « Erlotinib Alone or with Bevacizumab as First-Line Therapy in Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer Harbouring EGFR Mutations (JO25567): An Open-Label, Randomised, Multicentre, Phase 2 Study ». *The Lancet. Oncology* 15 (11): 1236-44. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70381-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70381-X).
- Socinski, Mark A., Robert M. Jotte, Federico Cappuzzo, Francisco Orlandi, Daniil Stroyakovskiy, Naoyuki Nogami, Delvys Rodríguez-Abreu, et al. 2018. « Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC ». *The New England Journal of Medicine* 378 (24): 2288-2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>.
- Song, Huan, Jianwei Zhu, et Donghao Lu. 2016. « Molecular-Targeted First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 7 (juillet): CD011461. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011461.pub2>.
- Soria, J.-C., A. Mauguen, M. Reck, A. B. Sandler, N. Saijo, D. H. Johnson, D. Burcoveanu, et al. 2013. « Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised, Phase II/III Trials Adding Bevacizumab to Platinum-Based Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 24 (1): 20-30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds590>.
- Tewari, Krishnansu S., Michael W. Sill, Harry J. Long, Richard T. Penson, Helen Huang, Lois M. Ramondetta, Lisa M. Landrum, et al. 2014. « Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 370 (8): 734-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309748>.
- Zhou, Caicun, Yi-Long Wu, Gongyan Chen, Xiaoqing Liu, Yunzhong Zhu, Shun Lu, Jifeng Feng, et al. 2015. « BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (19): 2197-2204. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4424>.
- Zinner, Ralph G., Coleman K. Obasaju, David R. Spigel, Robert W. Weaver, J. Thaddeus Beck, David M. Waterhouse, Manuel R. Modiano, et al. 2015. « PRONOUNCE: Randomized, Open-Label, Phase III Study of First-Line Pemetrexed + Carboplatin Followed by Maintenance Pemetrexed versus Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer ». *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 10 (1): 134-42. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000366>.
- Zuniga RM, Torcuator R, Jain R et al. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol* 2009 February;91(3):329-36.
- Zustovich F, Lombardi G, Pastorelli D et al. Bevacizumab and glioblastomas, a single-centre experience: how disease history and characteristics may affect clinical outcome. *Anticancer Res* 2010 December;30(12):5213-6.