

AVASTIN^{MC} – Cancer de l’ovaire

JUIN 2016

Marque de commerce : Avastin

Dénomination commune : Bevacizumab

Fabricant : Roche

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 25 mg/ml (4 ml et 16 ml)

Avis de refus d’ajout d’une indication reconnue à la Liste Établissements – Médicament d’exception - À moins que certaines conditions soient respectées

RECOMMANDATION

En tenant compte de l’ensemble des critères prévus à la loi, l’Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Avastin^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer de l’ovaire, à moins que la condition suivante soit respectée. Le cas échéant, une indication reconnue est proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

Indication reconnue

- ◆ en association avec le paclitaxel, le topotécan ou la doxorubicine liposomale pégylée, pour le traitement du cancer épithélial de l’ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire chez les femmes :
 - dont la maladie a progressé dans les 6 mois suivant la fin d’une chimiothérapie à base de sels de platine;
et
 - présentant une ascite néoplasique symptomatique;
et
 - n’ayant pas reçu plus de 2 protocoles de chimiothérapie, ni de traitement ciblant le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF);
et
 - dont le statut de performance selon l’ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 3 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d’un effet clinique bénéfique par l’absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l’ECOG doit demeurer de 0 à 2.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l’accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

Les autorisations sont données pour une dose maximale de bevacizumab de 10 mg/kg au jour 1 de chaque cycle de 14 jours ou de 15 mg/kg au jour 1 de chaque cycle de 21 jours.

À l'intention du public

Avastin^{MC} sert à traiter notamment le cancer de l'ovaire, le cancer des trompes de Fallope et le cancer péritonéal primaire, lorsqu'ils récidivent après un traitement de chimiothérapie qui contient une platine. Le cancer de l'ovaire est relativement rare, mais il est agressif et il diminue de beaucoup l'espérance de vie.

Avastin^{MC}, comme les autres traitements actuels, vise à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort des patientes, car à ce stade, la maladie ne peut pas être guérie. Ce médicament doit être administré en même temps qu'une chimiothérapie.

L'étude qui a servi à évaluer la valeur thérapeutique d'Avastin^{MC} en association avec une chimiothérapie montre qu'il retarde de 3,3 mois la progression de la maladie comparativement à la chimiothérapie utilisée seule. Malheureusement, l'étude n'est pas parvenue à démontrer si la survie des patientes était prolongée. Avastin^{MC} semble toutefois améliorer la qualité de vie, et plus particulièrement chez les patientes qui ont de l'ascite, une accumulation de fluide dans l'abdomen. Chez ces mêmes patientes, ce traitement réduit de façon importante le recours aux paracentèses, c'est-à-dire des ponctions pour retirer ce liquide. Puisque les traitements actuels ne sont pas efficaces pour traiter l'ascite, cette thérapie répondrait à un besoin clinique important.

Le coût de traitement avec Avastin^{MC} en ajout à une chimiothérapie est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est aussi très élevé lorsqu'il est comparé à la chimiothérapie seule. Par ailleurs, comme le prix d'Avastin^{MC} est très élevé, l'INESSS estime qu'il coûterait 4,4 millions de dollars sur 3 ans aux hôpitaux du Québec pour traiter environ 100 patientes.

Bien que cette maladie soit incurable, l'INESSS est conscient de l'importance pour les patientes et leurs proches de prolonger la vie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de personnes dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi il croit qu'il serait plus responsable que le fabricant aide à réduire le fardeau économique sur le système de santé.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie de façon sélective au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Cette liaison prévient l'interaction du VEGF avec ses récepteurs et freine leur activité biologique, ce qui entraîne la régression des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

vaisseaux sanguins tumoraux, l'inhibition de l'angiogenèse ainsi que la réduction de la perméabilité des vaisseaux. Le bevacizumab est administré par voie intraveineuse et est indiqué « en association avec le paclitaxel, le topotécan ou la doxorubicine liposomale pégylée, pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire récidivant et résistant aux sels de platine et qui n'avaient pas reçu plus de deux protocoles de chimiothérapie, ni de traitement préalable ciblant le VEGF ». Actuellement, le bevacizumab est inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements*, pour le traitement de première et de deuxième intention du cancer colorectal métastatique, selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation d'Avastin^{MC} par l'INESSS pour le cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer de l'ovaire est relativement rare, mais il est agressif et de mauvais pronostic. Il représente le huitième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la cinquième plus importante cause de décès par cancer chez les femmes. Au Québec, en 2015, environ 700 nouveaux cas de cancer ovarien ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 400 personnes. Approximativement 70 % à 75 % des femmes nouvellement diagnostiquées présentent un cancer de l'ovaire à un stade avancé et le taux de survie de ces femmes à 5 ans est d'environ 28 % (Baldwin 2012). Le cancer des trompes de Fallope et le cancer péritonéal primaire sont des néoplasies rares qui ressemblent morphologiquement et cliniquement au cancer épithélial de l'ovaire et qui sont traitées de façon similaire. En première intention, les options thérapeutiques consistent en une résection chirurgicale de la tumeur accompagnée généralement d'une polychimiothérapie adjuvante avec un doublet d'agents, combinant un sel de platine et une taxane. Plus de 75 % des femmes qui obtiennent une réponse au traitement de première intention ont une récurrence (Neijt 2000, Perren 2011). Les traitements alors administrés sont à visée palliative dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie. Le délai entre la fin du traitement et la récurrence (intervalle sans platine) est prédictif de la sensibilité subséquente aux platines. Lorsque ce dernier est supérieur à 6 mois, la maladie est dite « sensible au platine » et une polychimiothérapie à base de sels de platine sera de nouveau administrée. Lorsque l'intervalle sans platine devient inférieur à 6 mois, la maladie est dite « résistante au platine ». La plupart des patientes développeront cette résistance au cours de la maladie (Davis 2014). Le traitement consiste alors en une chimiothérapie administrée en monothérapie notamment la doxorubicine liposomale pégylée (DLP), le paclitaxel, le topotécan et la gemcitabine. Éventuellement, les patientes qui auront des récurrences multiples se verront offrir en séquence toutes les options de traitement mentionnées, selon leur capacité à les tolérer.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III AURELIA (Pujade-Lauraine 2014), complétée par les analyses de Poveda (2015) et de Stockler (2014), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude AURELIA est un essai multicentrique, à devis ouvert et à répartition aléatoire qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association bevacizumab/chimiothérapie à celles d'une chimiothérapie (DLP, paclitaxel ou topotécan) au choix de l'investigateur. Cette étude a été réalisée chez 361 femmes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire, ayant récidivé dans les 6 mois suivant la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

fin d'un traitement comportant au moins 4 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine. Celles-ci ne devaient pas présenter de risques de perforations gastro-intestinales ni avoir reçu plus de 2 protocoles de chimiothérapie, mais devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2. Lors de la répartition aléatoire, une stratification a été effectuée, notamment selon la chimiothérapie utilisée. Le bevacizumab était administré à raison de 10 mg/kg tous les 14 jours (ou de 15 mg/kg tous les 21 jours si administré avec le topotécan 1,25 mg/m²). La DLP, le paclitaxel ou le topotécan étaient administrés selon le protocole usuel de chacun des traitements. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement. La dose de chacune des chimiothérapies pouvait également être réduite. À la progression de la maladie, les patientes du groupe chimiothérapie pouvaient recevoir le bevacizumab en monothérapie à la dose de 15 mg/kg tous les 21 jours (*crossover*). L'objectif d'évaluation principal était la survie sans progression évaluée par les investigateurs. Les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter, sont les suivants.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude AURELIA (Pujade-Lauraine 2015)

Paramètre d'efficacité	Bevacizumab/ chimiothérapie (n = 179)	Chimiothérapie (n = 182)	RRI (IC95 %) ^a , valeur p
ANALYSE PRINCIPALE (SUIVI MÉDIAN DE 13 MOIS ET 13,9 MOIS)			
Survie médiane sans progression selon les investigateurs	6,7 mois	3,4 mois	0,48 (0,38 à 0,60)
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant ^{b,c}	8,1 mois	3,9 mois	0,48 (0,37 à 0,63)
Taux de réponse objective ^d	30,9 %	12,6 %	p < 0,001
Taux de réponse objective ^e	27,3 %	11,8 %	p < 0,001
Taux de réponse complète ^{c,f}	3,5 %	3,5 %	n.d.
Durée médiane de la réponse ^c	9,4 mois	5,4 mois	n.d.
ANALYSE FINALE DE SURVIE GLOBALE (SUIVI MÉDIAN DE 27,4 MOIS)			
Survie médiane globale	16,6 mois	13,3 mois	0,85 (0,66 à 1,08)

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b Une analyse rétrospective a été réalisée par un comité indépendant à l'insu.

c Ces données proviennent de l'European Medicines Agency, 2014.

d Pourcentage de patientes ayant une réponse tumorale complète ou partielle selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.0 (Therasse 2000) ou les critères d'évaluation *Gynecologic Cancer Intergroup cancer antigen-125* (GCIG CA-125)

e Pourcentage de patientes ayant une réponse tumorale complète ou partielle selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.0 (Therasse 2000)

f Pourcentage de patientes ayant une réponse tumorale complète selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.0 (Therasse 2000)

n.d. Non disponible

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Bien que la qualité méthodologique de cette étude soit jugée acceptable, elle comporte certaines limites qui pourraient compromettre sa validité interne.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs, ce qui pourrait

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

introduire un biais favorisant l'association bevacizumab/chimiothérapie en ce qui concerne les paramètres d'évaluation subjectifs.

- L'évaluation du paramètre principal a été effectuée par les investigateurs selon les critères RECIST version 1.0 (Therasse 2000) ou l'observation d'une détérioration symptomatique. À la demande des organismes réglementaires, une analyse rétrospective des imageries a toutefois été réalisée par un comité indépendant, ce qui rassure quant à la validité des résultats.
- Le traitement de chimiothérapie étant au choix de l'investigateur, un biais de sélection est possible.
- Le *crossover* était permis à la progression de la maladie, ce qui pourrait entacher la validité des données de survie globale.
- Malgré les limites identifiées, l'essai AURELIA inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, une stratification a été effectuée selon des éléments pertinents, les participantes ont généralement été bien réparties entre les groupes et peu d'entre elles ont été perdues de vue.
- Les caractéristiques de base des patientes sont suffisamment détaillées. Celles-ci avaient un âge médian de 61 ans et étaient atteintes d'un cancer de l'ovaire (89 %) de stade IIIC (55 %) ou IV (26 %). Environ 31 % des patientes présentaient une ascite initialement, 27 % ont connu une progression de la maladie dans les 3 mois suivant la dernière dose de platine et 41 % avaient déjà reçu 2 protocoles de chimiothérapie. Une faible proportion avait reçu des traitements anti-angiogéniques antérieurement (8 %).
- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Les traitements comparateurs choisis, la DLP (34 %), le paclitaxel (32 %) et le topotécan (33 %) sont jugés adéquats, car il s'agit des traitements standards administrés à ce stade de la maladie. Mentionnons toutefois qu'au Québec, la DLP et le paclitaxel sont les options privilégiées en première intention d'un cancer de l'ovaire résistant au platine.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression, est jugé acceptable pour évaluer l'efficacité de ce traitement. Par contre, l'INESSS est d'avis que dans le contexte d'une maladie agressive telle que le cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine, la survie globale aurait été un paramètre d'évaluation préférable.

Les résultats de l'analyse principale démontrent que l'association bevacizumab/chimiothérapie prolonge de 3,3 mois la survie médiane sans progression des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primaire, résistant aux sels de platine, comparativement à la chimiothérapie seule. Bien que ce gain puisse sembler modeste, il correspond à une diminution de 52 % du risque de progression ou de décès, ce qui est jugé cliniquement significatif pour ces types de cancer. Ce résultat est de plus appuyé par l'analyse rétrospective du comité indépendant (EMA 2014). Les résultats d'analyses prédéfinies montrent que l'effet favorable de l'association bevacizumab/chimiothérapie sur la survie sans progression est observé dans tous les sous-groupes évalués. Par ailleurs, un pourcentage plus élevé de patientes traitées avec l'association ont obtenu une réponse tumorale objective en comparaison de celles ayant reçu une chimiothérapie. Le pourcentage de réponse complète est toutefois semblable dans les deux groupes. Pour ce qui est de la survie globale, aucune différence significative n'a été décelée entre les groupes lors de l'analyse finale de ce paramètre. Le pourcentage élevé de patientes du groupe contrôle ayant reçu le bevacizumab à la progression de la maladie (*crossover* de 40 %) rend délicate l'interprétation des résultats, car cela pourrait avoir contribué à masquer les différences potentielles entre les groupes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables de grade 2 ou plus les plus fréquemment rapportés avec l'association bevacizumab/chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie sont la neutropénie (31 % contre 25 %), l'hypertension (19 % contre 6 %), les neuropathies sensorielles périphériques (18 % contre 7 %), les mucosites (13 % contre 6 %) et la protéinurie (12 % contre 0,6 %). Ceux d'intérêt particulier de grades 3 à 5 liés aux anti-VEGF incluent l'hypertension (7 % contre 1 %), les événements thromboemboliques (5 % contre 4 %), les perforations gastro-intestinales (2 % contre 0 %) ainsi que les fistules et les abcès (1 % contre 0 %). En ce qui a trait au pourcentage de sujets ayant cessé l'un ou l'autre des traitements en raison des effets indésirables, il est supérieur dans le groupe recevant l'association (44 % contre 9 %). Le recours à des paracentèses chez les patientes présentant une ascite néoplasique initialement est inférieur dans le groupe recevant l'association bevacizumab/chimiothérapie (2 % contre 17 %). Les experts consultés sont d'avis que ce résultat est important et cliniquement significatif. Enfin, l'INESSS considère que la toxicité de l'association bevacizumab/chimiothérapie est importante.

La publication de Poveda présente les résultats d'une analyse de sous-groupes de l'étude AURELIA effectuée selon la chimiothérapie administrée (paclitaxel, DLP ou topotécan) avec ou sans bevacizumab. Les principaux résultats obtenus lors de l'analyse principale sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'analyse de Poveda (2015)

	BEV/PAC (n = 60)	PAC (n = 55)	BEV/DLP (n = 62)	DLP (n = 64)	BEV/TOP (n = 57)	TOP (n = 63)
Survie médiane sans progression ^a	10,4 mois	3,9 mois	5,4 mois	3,5 mois	5,8 mois	2,1 mois
RRI ^b (IC95 %)	0,46 (0,30 à 0,71)		0,57 (0,39 à 0,83)		0,32 (0,21 à 0,49)	
Taux de réponse tumorale objective ^a	53 %	30 %	14 %	8 %	17 %	0 %
Différence (IC95 %)	23,1 % (1,7 à 44,5)		5,9 % (7,2 à 19,0)		17,0 % (5,1 à 28,9)	
Survie médiane globale	22,4 mois	13,2 mois	13,7 mois	14,1 mois	13,8 mois	13,3 mois
RRI (IC95 %)	0,65 (0,42 à 1,02)		0,91 (0,62 à 1,36)		1,09 (0,72 à 1,67)	

BEV/PAC : bevacizumab/paclitaxel; BEV/DLP : bevacizumab/doxorubicine liposomale pégylée; BEV/TOP : bevacizumab/topotécan; DLP : doxorubine liposomale pégylée; PAC : paclitaxel; TOP : topotécan

a Résultats d'évaluation selon les investigateurs

b Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)

Les résultats de cette analyse montrent qu'au regard de la survie médiane sans progression et du taux de réponse tumorale objective, un bénéfice en faveur de l'association est observé, peu importe la chimiothérapie administrée avec le bevacizumab. Pour ce qui est de la survie globale, aucune différence n'est observée entre les groupes. Le paclitaxel semble être l'agent de choix à administrer en association avec le bevacizumab, comme cela a déjà été signalé lors d'études sur d'autres types de cancer (Lang 2013, Miller 2007). Toutefois, étant donné que les résultats de Poveda proviennent d'analyses de sous-groupes réalisées sur un nombre peu important de patientes, il est estimé qu'il n'y a pas assez de preuves pour sélectionner préférentiellement l'une des chimiothérapies. De plus, cette dernière est souvent choisie en fonction de la tolérance des patientes aux différents agents cytotoxiques.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'analyse de Stockler présente, quant à elle, les données de qualité de vie et de soulagement des symptômes obtenues chez les patientes de l'étude AURELIA. Les questionnaires utilisés, soit les *Quality-of-life Questionnaire (QLQ) C30* et *Ovarian Cancer Module 28 (OV28)* de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) ainsi que le *Functional Assesment of Cancer Therapy - Ovarian Cancer Symptom Index (FOSI)*, sont reconnus et validés. Notons que la proportion de sujets ayant rempli les questionnaires lors de l'analyse principale de qualité de vie réalisée à la semaine 8/9 n'est pas mentionnée. Il en ressort notamment qu'une proportion plus importante de patientes ayant reçu l'association bevacizumab/chimiothérapie que de celles ayant reçu la chimiothérapie seule ont obtenu une amélioration d'au moins 15 %, par rapport à la valeur initiale, de leurs symptômes abdominaux et gastro-intestinaux au questionnaire QLQ-OV28 (22 % contre 9 %; $p = 0,002$) et au questionnaire FOSI (12 % contre 3 %; $p = 0,003$). Il en est de même pour l'évaluation réalisée à la semaine 16/18. Quant au questionnaire QLQ-C30, le score obtenu à toutes les sous-échelles favorise le bevacizumab à l'exception de celle liée à la fonction émotionnelle qui ne dénote pas de différence. Les bénéfices semblent toutefois plus importants chez les femmes ayant une ascite initialement. En effet, 44 % et 22 % de celles-ci ont obtenu une amélioration significative d'au moins 15 % avec l'association aux questionnaires QLQ-OV28 et FOSI comparativement à 4 % et 2 % avec la chimiothérapie seule, respectivement. L'INESSS est d'avis que bien que les bénéfices en faveur de l'association bevacizumab/chimiothérapie soient probablement surestimés en raison de l'absence d'insu et du traitement des données manquantes, ce traitement semble somme toute améliorer la qualité de vie des patientes et principalement de celles ayant une ascite initialement. Or, cela semble d'ailleurs corrélérer avec le nombre plus faible de paracentèses pratiquées dans ce sous-groupe.

Besoin de santé

Présentement, au Québec, les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire, résistant aux sels de platine, peuvent recevoir une chimiothérapie cytotoxique en monothérapie, notamment la DLP et le paclitaxel. Le topotécan et la gemcitabine sont également des options de traitement. Le pronostic de ces patientes est sombre, ces chimiothérapies permettant généralement d'obtenir une survie médiane sans progression de 2 mois à 4 mois et une survie médiane globale de 11 mois à 20 mois (Lortholary 2012, Meier 2009, Monk 2012).

De plus, une ascite néoplasique est présente chez environ le tiers des patientes à la première récurrence et presque toutes les femmes en souffriront au cours de la progression de la maladie (Shen-Gunther 2002, Woopen 2009). Cette complication typique du cancer de l'ovaire est associée à des symptômes souvent difficiles à supporter tels le gonflement de l'abdomen, une sensation de ballonnement, de la douleur, des nausées, de la dyspnée et une satiété précoce. Une ascite réfractaire nécessite des paracentèses répétées pour soulager les patientes des symptômes liés à la maladie. L'intervention elle-même est douloureuse et invasive et présente des risques de complications. Les chimiothérapies administrées à ce stade de la maladie sont peu efficaces pour traiter cette complication.

Par conséquent, le bevacizumab administré en association avec l'une ou l'autre des chimiothérapies suivantes, soit la DLP, le paclitaxel ou le topotécan, constitue une option thérapeutique supplémentaire et pourrait répondre à un besoin clinique très important pour de nombreuses patientes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le bevacizumab en association avec la DLP, le paclitaxel ou le topotécan satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope et du cancer péritonéal primaire, résistant aux sels de platine.

Motifs de la position unanime

- Bien que l'étude AURELIA comporte certaines limites, notamment son devis ouvert et l'évaluation du paramètre principal par les investigateurs, les résultats obtenus permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'association bevacizumab/chimiothérapie.
- Après un suivi médian d'environ 13 mois, l'ajout du bevacizumab à une chimiothérapie améliore d'environ 3,3 mois la survie médiane sans progression des patientes par rapport à la chimiothérapie seule. Bien que l'ampleur de ce gain puisse sembler modeste, il est considéré comme cliniquement significatif pour ces types de cancers agressifs et de mauvais pronostic.
- L'association bevacizumab/chimiothérapie permet à une proportion significative de patientes d'obtenir une réponse tumorale objective.
- Aucun gain de survie globale n'a été observé après un suivi médian de 27,4 mois. Toutefois, la détection d'un bénéfice potentiel a pu être entachée par le *crossover* important (40 %).
- Des bénéfices au regard de la survie sans progression et du taux de réponse objective en faveur de l'association sont observés, peu importe la chimiothérapie administrée. Les données actuelles ne permettent pas de privilégier l'une ou l'autre de ces chimiothérapies.
- L'association bevacizumab/chimiothérapie semble améliorer la qualité de vie des patientes plus que la chimiothérapie seule et, de façon plus marquée, celle des patientes présentant de l'ascite initialement.
- L'association bevacizumab/chimiothérapie réduit de façon importante et cliniquement significative le recours aux paracentèses.
- La toxicité de l'association bevacizumab/chimiothérapie est importante.
- L'association bevacizumab/chimiothérapie constitue une option thérapeutique additionnelle qui permettrait d'améliorer le traitement de ces cancers résistants aux sels de platine, et ce, particulièrement chez les patientes présentant une ascite néoplasique. Les traitements actuels n'étant pas efficaces pour traiter cette complication de la maladie, cette thérapie répondrait à un besoin clinique important chez ces patientes.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix d'une fiole de 100 mg et de 400 mg de bevacizumab est respectivement de ■■■ \$ et de ■■■ \$. Pour une personne de 70 kg ou d'une surface corporelle de 1,73 m², le coût pour 28 jours de traitement avec le bevacizumab, à la dose recommandée de 10 mg/kg par cycle de 14 jours, est de ■■■ \$. En ajout à une chimiothérapie, il varie de ■■■ \$ à ■■■ \$. Ce coût est supérieur à celui des principales chimiothérapies administrées en monothérapie à ce stade de la maladie, soit le paclitaxel (81 \$) et la DLP (2 880 \$). Les pertes en médicaments sont considérées dans le calcul des coûts, selon leur durée de stabilité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association bevacizumab/chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie (DLP, paclitaxel ou topotécan) pour le traitement du cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée (*partitioned survival model*) selon trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 7 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patientes;
- s'appuie principalement sur les résultats de l'étude AURELIA;
- inclut les valeurs d'utilité qui proviennent de la conversion des données de qualité de vie obtenues à l'aide du questionnaire QLQ-C30 utilisé au cours de l'étude AURELIA;
- est réalisée selon une perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés notamment les coûts des médicaments, de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables graves, ainsi que les coûts des meilleurs soins de soutien et de fin de vie.

L'analyse supplémentaire soumise par le fabricant comparant cette association au paclitaxel seul n'a pas été considérée. Notons que l'efficience de l'association bevacizumab/chimiothérapie n'a pas été évaluée spécifiquement chez les patientes présentant une ascite, mais bien pour l'ensemble de la population de l'étude AURELIA.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association bevacizumab/chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie, pour le traitement du cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine

	Bevacizumab /chimiothérapie	Chimiothérapie	Résultat différentiel
FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 7 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)			
Année de vie par patient			
QALY par patient			
Coût total par patient	\$	\$	\$
Ratio coût-efficacité différentiel			\$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel			\$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	\$/QALY gagné à \$/QALY gagné	
	Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 5 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)			
Année de vie par patient	1,62	1,41	≤ 0,21
QALY par patient	0,95	0,80	≤ 0,15
Coût total par patient	68 972 \$	19 946 \$	≤ 49 026 \$
Ratio coût-efficacité différentiel			≥ 230 232 \$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel			≥ 313 433 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	≥ 251 471 \$/QALY gagné ^a à ≥ 549 577 \$/QALY gagné ^b	
	Probabilistes	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
Autres indicateurs pharmacoéconomiques	≥ 11 673 \$ par mois additionnel de survie sans progression ≥ 316 218 \$ par patient additionnel ayant eu une réponse tumorale objective ^c		
	Ratio différentiel selon la réduction de prix du bevacizumab : 10 % : ≥ 284 049 \$/QALY gagné 20 % : ≥ 254 664 \$/QALY gagné 30 % : ≥ 225 280 \$/QALY gagné 40 % : ≥ 195 896 \$/QALY gagné 50 % : ≥ 166 512 \$/QALY gagné		

AVG : année de vie gagnée; QALY : année de vie pondérée par la qualité

- a Ratio estimé en retenant les résultats pour la survie globale ajustés pour le *crossover*. Notons que malgré cet ajustement, la différence entre les groupes demeure non statistiquement significative. La méthode d'extrapolation paramétrique et la dose ont également été modifiées.
- b Ratio estimé en retenant la progression de la maladie comme seul critère d'arrêt du traitement alors que la durée réelle de traitement dans l'étude AURELIA est retenue dans le scénario de base
- c Ratio calculé à l'aide du nombre de sujets à traiter pour obtenir une réponse tumorale complète ou partielle selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)* version 1.0 (Therasse 2000)

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est d'une bonne qualité méthodologique. L'INESSS s'est toutefois interrogé sur certains éléments clés susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels. Ces éléments sont les suivants :

- **Survie globale** : Le gain de survie globale dans l'étude AURELIA n'est pas statistiquement significatif, possiblement en raison d'un *crossover* important (environ 40 %). Le gain retenu dans le modèle est donc incertain et si celui-ci devait être nul, le ratio augmenterait de façon considérable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Horizon temporel : Compte tenu de l'état de santé des patientes à ce stade de la maladie, de leur pronostic et du fait que la majorité étaient décédées à 3 ans dans l'étude AURELIA, l'horizon temporel a été réduit à 5 ans. Cela a pour effet d'augmenter les ratios.
- Pertes en médicament : Selon la pratique en clinique d'oncologie, le partage de fioles permet de réduire les pertes pour le bevacizumab. Ces pertes n'ont donc pas été considérées, ce qui s'est traduit par une légère diminution des ratios.
- Chimiothérapies : Les proportions d'usage des chimiothérapies ont été ajustées afin de refléter le fait qu'au Québec, la DLP et le paclitaxel sont les agents les plus utilisés à ce stade de la maladie. Cela a pour effet de diminuer légèrement les ratios.

Dans son scénario de base, l'INESSS a modifié l'horizon temporel, le calcul des pertes en médicament et les proportions d'usage des chimiothérapies. Cela fait en sorte que les ratios estimés par le fabricant, jugés très élevés, se trouvent affectés légèrement à la hausse. Ils se trouvent ainsi bien au-dessus des valeurs habituellement jugées acceptables en tenant compte de l'historique des évaluations des médicaments anticancéreux et du fardeau de morbidité et de mortalité de la maladie. Par ailleurs, l'incertitude entourant les valeurs de survie globale retenues dans le modèle pourrait faire augmenter le ratio de manière significative. Ainsi, l'association bevacizumab/chimiothérapie n'est pas jugée efficiente comparativement à la chimiothérapie pour le traitement du cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine.

L'INESSS a considéré d'autres indicateurs pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables cliniques ou économiques et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité de l'association bevacizumab/chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios sont jugés très élevés comparativement à ceux estimés antérieurement pour d'autres médicaments anticancéreux.

Les ratios et indicateurs pharmacoéconomiques générés à partir de la population de l'étude AURELIA ne sont pas spécifiques aux patientes présentant une ascite néoplasique symptomatique. Cela constitue une limite de l'analyse.

Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique

Selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'association bevacizumab/chimiothérapie est d'au moins 230 232 \$/année de vie gagnée par rapport à la chimiothérapie. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel est d'au moins 313 433 \$/année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Ces ratios sont jugés très élevés. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios coût-utilité différentiels variant d'au moins 251 471 \$/QALY gagné à au moins 549 577 \$/QALY gagné. D'autres indicateurs pharmacoéconomiques ont été considérés pour apprécier l'efficacité de l'association bevacizumab/chimiothérapie et ils sont aussi jugés très élevés. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS considère que l'association bevacizumab/chimiothérapie ne représente pas une option de traitement efficiente et ainsi qu'elle ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement de l'association bevacizumab/chimiothérapie pour le traitement du cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine. Elle repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Le nombre de femmes atteintes du cancer de l'ovaire était de [REDACTED] au Québec en 2014. Parmi celles-ci, environ [REDACTED] auraient été admissibles à recevoir l'association bevacizumab/chimiothérapie après l'échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine.
- Environ [REDACTED] patientes par année pourraient recevoir à nouveau du bevacizumab.
- Les parts de marché du bevacizumab seraient de [REDACTED] %, [REDACTED] % et [REDACTED] %, ce qui correspond au traitement de [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED] patientes au cours de chacune des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue. Ces parts proviendraient majoritairement des patientes recevant [REDACTED].
- Les parts de marché du bevacizumab seraient de [REDACTED] %, [REDACTED] % et [REDACTED] % pour les patientes pouvant recevoir à nouveau du bevacizumab, ce qui correspond au traitement de [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED] patientes au cours de chacune des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue. Ces parts proviendraient majoritairement des patientes recevant [REDACTED].
- La durée moyenne de traitement de l'association bevacizumab/chimiothérapie serait de [REDACTED] mois et celle des traitements comparateurs serait de [REDACTED] mois.

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue à Avastin^{MC} à la Liste des médicaments – Établissements utilisé en association avec la chimiothérapie pour le traitement du cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine

		An 1	An 2	An 3	Total	
IMPACT BRUT						
Fabricant	Établissements	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	
	Nombre de personnes	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
INESSS ^a	Établissements	1 531 552 \$	1 547 327 \$	1 563 265 \$	4 642 144 \$	
	Nombre de personnes	36	36	37	109	
IMPACT NET						
Fabricant	Établissements	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles				[REDACTED] \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés				[REDACTED] \$
INESSS ^a	Établissements	1 402 542 \$	1 416 988 \$	1 431 583 \$	4 251 113 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^b				3 190 754 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^c				8 019 884 \$

a En fonction de l'indication reconnue proposée, soit pour les femmes présentant une ascite néoplasique symptomatique.

b Les estimations considèrent des prises de parts de marché moins élevées pour l'association bevacizumab/chimiothérapie.

c Les estimations considèrent une durée moyenne de traitement plus longue (correspondant à la survie sans progression du modèle pharmacoeconomique) et une dose plus élevée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Plusieurs hypothèses émises par le fabricant ont été modifiées par l'INESSS, notamment :

- Nombre de femmes atteintes du cancer de l'ovaire : Il serait moins élevé que celui estimé par le fabricant sur la base des données d'incidence récentes.
- Nombre de patientes admissibles à recevoir l'association bevacizumab/chimiothérapie : Il serait moins important compte tenu de l'indication reconnue proposée, soit pour les femmes présentant une ascite néoplasique symptomatique. Cela réduit de façon considérable l'impact budgétaire.
- Parts de marché du bevacizumab : Elles seraient un peu plus élevées, considérant l'indication reconnue plus restreinte.
- Retraitement : L'option de pouvoir recevoir à nouveau du bevacizumab n'a pas été retenue.
- Durée de traitement : La durée retenue correspond à celle observée dans l'étude AURELIA.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 4,3 M\$ (moyenne de 1,4 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au bevacizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 36, 36 et 37 patientes seraient traitées au cours de chacune des 3 premières années.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'ajout d'une indication reconnue au bevacizumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 1,4 M\$ pour le traitement de 36 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouvelles indications reconnues à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue au bevacizumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 1 417 038 \$

Comparaison		
COÛTS EN MÉDICAMENTS		
Traitement du cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine avec l'association bevacizumab/chimiothérapie	39 362 \$ en coût additionnel annuel moyen/personne	36 personnes
COÛTS EN SOINS DE SANTÉ		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	20 596 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	23 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	21 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	6 227 jours

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

L'absence de symptômes initiaux spécifiques à la maladie et de test de dépistage précoce fait en sorte que le cancer de l'ovaire est souvent diagnostiqué à un stade avancé, ce qui entraîne un pronostic sombre. Chez la majorité des femmes qui en sont atteintes, la maladie provoque notamment de la fatigue chronique, des douleurs importantes, des occlusions intestinales, des troubles digestifs, des saignements et des nausées, ce qui contribue à la détérioration de leur qualité de vie. La plupart d'entre elles évoquent que l'accumulation de fluide dans l'abdomen (ascite) est très difficile à supporter et que les ponctions souvent répétées pour les soulager sont douloureuses. De surcroît, ces ponctions présentent des risques de complications. La majorité des patientes mentionnent également que les incertitudes liées au futur et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment peur, anxiété, dépression et insomnie, sans compter l'impact sur leur vie familiale. De plus, peu d'options thérapeutiques sont disponibles pour le traitement du cancer de l'ovaire résistant aux platines et les chimiothérapies administrées sont peu efficaces pour traiter l'ascite. Par conséquent, les patientes témoignent d'un besoin pour de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Par ailleurs, elles se disent prêtes à tolérer des effets indésirables importants pour améliorer leurs chances de survie. Avoir accès à un médicament qui permettrait à certaines d'entre elles de survivre un peu plus longtemps est considéré comme essentiel.

Perspective du clinicien

Le bevacizumab constitue la première thérapie ciblée ayant démontré une certaine efficacité dans le traitement du cancer de l'ovaire. Lorsque la maladie devient résistante aux sels de platines, les patientes québécoises reçoivent une chimiothérapie cytotoxique en monothérapie, généralement la DLP ou le paclitaxel. Le topotécan et la gemcitabine peuvent également leur être administrés. Ces chimiothérapies permettent habituellement d'obtenir une survie médiane sans progression d'environ 2 mois à 4 mois. Toutefois, celles-ci sont peu efficaces pour traiter les ascites néoplasiques qui surviennent chez la plupart des femmes au cours de l'évolution de la maladie. Le bevacizumab en ajout à une chimiothérapie prolonge la survie sans progression des patientes d'un peu plus de 3 mois, ce qui est significatif pour ce type de cancer. De plus, il améliore la qualité de vie des patientes et particulièrement de celles présentant des ascites. De fait, il s'agit du traitement le plus efficace pour traiter cette complication de la maladie, ce qui est d'ailleurs corrélé par le nombre plus faible de paracentèses pratiquées chez les patientes recevant le bevacizumab. Enfin, la toxicité du produit, quoiqu'importante, est maintenant bien connue et peut être prise en charge adéquatement. Notons que les résultats obtenus avec ce traitement reposent sur une étude comportant certaines limites, mais dont le niveau de preuve est élevé.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à sa patiente les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure de nécessité médicale particulière prévue à l'article 116 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux. Le médecin peut être appelé à faire cette demande. Les cliniciens sont préoccupés par les iniquités résultant du recours à ce mécanisme : les décisions varient selon les établissements. Cette mesure s'inscrit dans un processus administratif moins transparent que l'évaluation réalisée par l'INESSS et pour lequel il n'existe pas de mécanisme de reddition de compte explicite.

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit est requis et que le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un autre type que scientifiques. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du payeur de taxes, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines, néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

À cet égard, prenant acte de cet a priori, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen il serait raisonnable de convenir que le bevacizumab, en association avec la DLP, le paclitaxel ou le topotécan, représente une option thérapeutique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet de prolonger d'un peu plus de 3 mois la survie sans progression, de diminuer le nombre de paracentèses et d'améliorer la qualité de vie des femmes atteintes de cancers agressifs et dont le pronostic de survie est mauvais, soit les cancers de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primaire, récidivant et résistant aux sels de platine. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'il n'est pas raisonnable d'ajouter une indication reconnue au bevacizumab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer de l'ovaire, à moins que la condition suivante soit respectée.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable en fonction des critères prévus à la loi, en raison des constats suivants :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Le ratio coût-utilité différentiel, d'au moins 313 433 \$/QALY gagné, est très élevé.
- Ce ratio est empreint d'une grande incertitude considérant qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée au regard du gain de survie globale.
- La variation de ce ratio selon les analyses de sensibilité déterministes (d'au moins 251 471 \$/QALY gagné à au moins 549 577 \$/QALY gagné) témoigne d'un certain degré d'incertitude.
- Il est improbable que le ratio coût-utilité différentiel soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.
- Même avec une réduction de 50 % du prix du bevacizumab, il est improbable que ce médicament, en association avec une chimiothérapie, soit efficient.

De plus, seule une indication reconnue comprenant des mesures strictes d'utilisation s'avère un choix raisonnable et responsable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'ajout du bevacizumab à une chimiothérapie améliore d'environ 3,3 mois la survie sans progression. Cependant, aucun gain de survie globale n'est démontré dans l'étude principale.
- Des bénéfices sont observés peu importe la chimiothérapie utilisée. Les données actuelles ne permettent pas de privilégier l'une ou l'autre des chimiothérapies.
- L'association bevacizumab/chimiothérapie semble améliorer la qualité de vie des patientes et de façon plus marquée, celle des patientes présentant de l'ascite.
- L'association bevacizumab/chimiothérapie réduit de façon importante et cliniquement significative le recours aux paracentèses.
- La toxicité de l'association bevacizumab/chimiothérapie est importante.
- L'association bevacizumab/chimiothérapie constitue une option thérapeutique additionnelle pour le traitement du cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine. Ce traitement viendrait combler un besoin de santé très important chez les patientes présentant une ascite néoplasique symptomatique, car les traitements actuels ne sont pas efficaces pour traiter cette complication de la maladie.
- Selon la perspective du patient et du clinicien, les bénéfices de l'association bevacizumab/chimiothérapie sont jugés particulièrement importants chez les femmes qui présentent de l'ascite néoplasique symptomatique.
- Compte tenu du coût très élevé de l'association bevacizumab/chimiothérapie au regard des bénéfices cliniques apportés, le rapport entre le coût et l'efficacité est très élevé pour l'ensemble de la population étudiée, dont chez les femmes avec une ascite.
- Il s'agit d'un produit coûteux et son usage engendrerait des coûts supplémentaires sur le budget des établissements estimés à 4,3 M\$ sur 3 ans chez la population ciblée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baldwin LA, Huang B, Miller RW, et coll.** Ten year relative survival for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2012;120:612-18.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Davis A, Tinker AV, Friedlander M, et coll.** "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol* 2014;133(3):624-31.
- **European Medicines Agency.** CHMP assessment report for bevacizumab (Avastin). EMEA/H/C/000582/II/0063. 26 june 2014. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>.
- **Lang I, Brodowicz T, Ryvo L, et coll.** Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):125-33.
- **Lortholary A, Largillier R, Weber B, et coll.** Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: the CARTAXHY randomized phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). *Ann Oncol* 2012;23(2):346-52.
- **Meier W, du Bois A, Reuss A, et coll.** Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2009;114(2):199-205.
- **Miller K, Wang M, Gralow J, et coll.** Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666-76.
- **Monk BJ, Sill MW, Hanjani P, et coll.** Docetaxel plus trabectedin appears active in recurrent or persistent ovarian and primary peritoneal cancer after up to three prior regimens: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2011;120(3):459-63.
- **Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et coll.** Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3084-92.
- **Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et coll.** A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2484-96.
- **Poveda AM, Selle F, Hilpert F, et coll.** Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III AURELIA trial. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3836-8.
- **Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et coll.** Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1302-08.
- **Shen-Gunther J et Mannel RS.** Ascites as a predictor of ovarian malignancy. *Gynecol Oncol* 2002;87(1):77-83.
- **Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et coll.** Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1309-16.
- **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et coll.** New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-16.
- **Wooopen H et Sehouli J.** Current and future options in the treatment of malignant ascites in ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009;29(8):3353-9.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).