

MVASI^{MC}

Glioblastome

Avis transmis au ministre en octobre 2022

Marque de commerce : Mvasi

Dénomination commune : Bevacizumab

Fabricant : Amgen

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

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

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Mvasi^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du glioblastome récidivant, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ([CSEMI](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie ([CEPO](#)) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Mvasi^{MC} est un médicament biosimilaire du bevacizumab, dont le produit de référence est Avastin^{MC}. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, qui se lie sélectivement au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain et en neutralise l'activité biologique. Mvasi^{MC}

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

s'administre par perfusion intraveineuse et est notamment indiqué en association avec la lomustine pour le traitement des patients atteints d'un glioblastome, en cas de récurrence ou de progression de la maladie malgré un traitement préalable. Mvasi^{MC}, de même que 3 autres biosimilaires du bevacizumab (Abevmy^{MC}, Bambevi^{MC} et Zirabev^{MC}), sont actuellement inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements* à certaines conditions pour le traitement du cancer colorectal, du cancer de l'ovaire et du carcinome hépatocellulaire. La valeur thérapeutique d'Aybintio^{MC}, autre biosimilaire du bevacizumab, a récemment été reconnue par l'INESSS pour ces indications, mais la décision du ministre concernant son inscription a été reportée.

La lomustine (CeeNU^{MC}) est un agent alkylant utilisé en chimiothérapie, qui s'administre par voie orale. Elle est notamment indiquée pour le traitement des tumeurs cérébrales suivant une chirurgie, une radiothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Elle figure, sans condition, sur la *Liste des médicaments – Établissements*.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Mvasi^{MC}, en association avec la lomustine, pour le traitement du glioblastome.

Selon le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 5 juin 2019. Il vient confirmer que Mvasi^{MC} et Avastin^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité. Toutefois, puisque le produit de référence Avastin^{MC} n'a jamais été évalué par l'INESSS pour cette indication, les présents travaux incluent des données portant sur Avastin^{MC}.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le glioblastome est le type le plus courant et le plus agressif de tumeur cérébrale primaire maligne, représentant 12 à 15 % des tumeurs intracrâniennes et 50 à 60 % des tumeurs astrocytaires (Fondation canadienne des tumeurs cérébrales 2022). L'Agence de la santé publique du Canada a estimé qu'au cours de l'année 2021, 1 754 nouveaux cas de glioblastomes ont été diagnostiqués au Canada (à l'exception du Québec) (Walker 2021). Ce cancer affecte principalement les adultes, avec une incidence maximale entre 45 et 75 ans, et touche plus souvent les hommes que les femmes (Fondation canadienne des tumeurs cérébrales). La plupart de ces tumeurs surviennent dans les hémisphères cérébraux, mais elles peuvent également se développer dans d'autres structures du système nerveux central comme le tronc cérébral ou la moelle épinière (Fondation canadienne des tumeurs cérébrales). Les symptômes associés au glioblastome dépendent davantage de l'emplacement de la tumeur que de ses propriétés pathologiques. Selon la localisation de la tumeur, les symptômes peuvent apparaître rapidement ou survenir plus tardivement lorsqu'elle atteint une taille plus importante. La céphalée, l'un des symptômes le plus fréquemment observés, est causée majoritairement par la pression accrue de la tumeur sur le cerveau et, parfois, par un œdème cérébral vasogénique. Les autres symptômes incluent notamment les nausées, les convulsions et la détérioration progressive des fonctions neurologiques (Fondation canadienne des tumeurs cérébrales). Le pronostic associé au glioblastome est très sombre;

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

au Canada, dans la période de 2010 à 2015, le taux de survie à 5 ans des patients chez qui un glioblastome est diagnostiqué est estimé à 7 % (Smith 2019).

Le glioblastome est un cancer difficile à traiter en raison de la forte résistance des cellules tumorales aux traitements conventionnels, de la toxicité des traitements, de la capacité limitée du cerveau à se réparer et de la barrière hématoencéphalique empêchant les médicaments de pénétrer dans le cerveau. La gestion optimale de cette pathologie reste controversée en raison de la survie globale relativement courte des patients, de la morbidité liée au glioblastome et des comorbidités liées à l'âge. Au Canada, le traitement initial implique une résection maximale de la tumeur, suivie d'une radiothérapie concomitante avec le témozolomide, et du témozolomide en traitement d'entretien (Easaw 2011, Tan 2020). Toutefois, le glioblastome récidive dans les 6 mois dans la plupart des cas (Tan 2020). Pour le traitement de la maladie récidivante, aucune norme de soins n'est établie. Néanmoins, les options de traitement dans ce contexte comprennent la résection chirurgicale, généralement possible chez le quart des personnes, diverses thérapies systémiques ou, exceptionnellement, la réirradiation. La chimiothérapie est l'approche la plus couramment utilisée actuellement pour traiter la récidive des glioblastomes. Malgré le manque d'études de phase III appuyant leur efficacité, les principaux régimes utilisés sont la lomustine administrée en monothérapie, la lomustine administrée en association avec la procarbazine et la vincristine (PCV) et une réutilisation du témozolomide, tous figurant sans condition sur la *Liste des médicaments – Établissements*.

Besoin de santé

Le glioblastome est une maladie induisant des limitations fonctionnelles importantes et est associé à une courte survie. Bien qu'aucune norme de soins ne soit établie pour le traitement de la maladie récidivante, l'administration de thérapies systémiques, particulièrement la chimiothérapie, constitue l'approche la plus couramment utilisée actuellement. La plupart de ces thérapies ont toutefois une efficacité limitée, une toxicité élevée et n'ont pas été étudiées dans des études de phase III de bonne qualité. Ainsi, chez les patients atteints d'un glioblastome récidivant après un traitement de chimioradiothérapie standard, il existe un besoin important de nouvelles options de traitement bien tolérées pouvant prolonger leur vie et améliorer ou maintenir leur qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude EORTC 26101 (Wick 2017) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse (Ren 2021) ainsi qu'une comparaison indirecte (McBain 2021).

L'étude de phase II BELOB (Taal 2014), également soumise par le fabricant, n'a pas été jugée pertinente dans les présents travaux compte tenu du nombre restreint de patients inclus et du fait qu'elle a servi à générer les hypothèses pour la réalisation de l'étude de phase III EORTC26101.

Étude EORTC 26101

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du bevacizumab, en association avec la lomustine, à celles de la lomustine en monothérapie pour le traitement du glioblastome. Il a été réalisé sur 437 patients atteints d'un glioblastome et ayant connu une 1^{re} progression de la maladie après une chimioradiothérapie standard comprenant le témozolomide. Pour être admis, les patients devaient notamment présenter un

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

statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'établissement de soins, le statut de performance selon l'ECOG (0 ou ≥ 1), l'utilisation d'un corticostéroïde (oui ou non) et le diamètre tumoral le plus élevé (≤ 40 ou > 40 mm). Les patients ont été répartis en 2 groupes, selon un ratio 2:1, pour recevoir l'un des traitements suivants :

- bevacizumab par perfusion intraveineuse à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, en association avec la lomustine par voie orale à raison de 90 mg/m² (dose maximale de 160 mg) toutes les 6 semaines. En l'absence de toxicité hématologique de grade 2 ou plus au cours du 1^{er} cycle de traitement, la dose de lomustine pouvait être augmentée à 110 mg/m² (dose maximale de 200 mg) pour les cycles subséquents;
- lomustine par voie orale à raison de 110 mg/m² (dose maximale de 200 mg) toutes les 6 semaines.

Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Suivant la progression de la maladie, les patients pouvaient recevoir des thérapies subséquentes au choix de l'investigateur.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Les paramètres d'évaluation secondaires incluent la survie sans progression, la réponse tumorale objective, la qualité de vie et la fonction neurocognitive. La réponse tumorale objective a été évaluée selon les critères modifiés d'évaluation *Response Assessment in Neuro-Oncology* (RANO) (Wen 2010, Radbruch 2012). La qualité de vie a été mesurée à l'aide des outils validés *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items* (EORTC QLQ-C30) et *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Brain Neoplasm* (EORTC QLQ-BN20). La fonction neurocognitive a été évaluée à l'aide du *Hopkins Verbal Learning Test–Revised* (HVLTR), du *Trail Making Test A and B*, et du test *Controlled Oral Word Association* (COWA). Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 13,6 mois dans le groupe bevacizumab/lomustine et de 15,3 mois dans le groupe lomustine en monothérapie, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude EORTC 26101 (Wick 2017)

Paramètre d'évaluation	Association bevacizumab/lomustine (n = 288)	Lomustine (n = 149)	RRI (IC95 %) valeur p
Survie médiane globale	9,1 mois	8,6 mois	0,95 (0,74 à 1,21) p = 0,65 ^a
Survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs	4,2 mois	1,5 mois	0,49 (0,39 à 0,61) p < 0,001 ^b
Réponse tumorale objective évaluée par les investigateurs ^c	(n = 260) 41,5 %	(n = 137) 13,9 %	nd
Survie globale à 9 mois ^d	51,2 %	47,5 %	nd
Survie globale à 12 mois ^d	31,5 %	34,1 %	nd

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Le résultat obtenu n'est pas statistiquement significatif selon le seuil de signification unilatéral prédéterminé de 0,025.

b Résultat de nature descriptive, puisqu'aucune différence statistiquement significative n'a été notée sur le paramètre principal (survie globale).

c Proportion de patients ayant présenté une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères modifiés d'évaluation *Response assessment in neuro-oncology* (RANO) (Wen 2010, Radbruch 2012).

d Résultats exprimés en proportion de patients.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs, telles l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. Toutefois, le devis ouvert n'influence pas le paramètre principal (survie globale) compte tenu de son caractère objectif.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments pertinents, excepté pour le diamètre tumoral, qui n'a pas de valeur pronostique, selon les cliniciens consultés.
- Le statut mutationnel du gène de l'isocitrate déhydrogénase (IDH) des patients n'est pas présenté. Compte tenu du pronostic favorable des glioblastomes sans mutation IDH, un débalancement à cet égard entre les groupes pourrait influencer les résultats.
- Bien que les critères d'inclusion mentionnent que les patients devaient présenter une récurrence sans équivoque au moins 3 mois après la radiothérapie, le phénomène de pseudoprogression, soit un schéma d'imagerie imitant la progression tumorale sans qu'il y en ait véritablement, ne peut être complètement écarté.
- Les caractéristiques initiales connues des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Le paramètre d'évaluation principal, la survie globale, est jugé pertinent.
- Le nombre de patients est suffisant et la durée du suivi est adéquate pour évaluer la survie globale.
- Étant donné que l'étude porte sur Avastin^{MC}, lequel est une propriété de Roche, certaines informations n'ont pas été fournies par le fabricant de Mvasi^{MC}, dont le plan statistique détaillé, ce qui limite l'évaluation.

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

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- En l'absence de standard de soins pour la maladie récidivante, la lomustine en monothérapie est considérée comme un comparateur acceptable, puisqu'elle peut être employée en pratique, bien que son niveau d'utilisation semble variable entre les centres et les cliniciens.
- Les patients inclus étaient d'un âge médian de 57,7 ans et 60,6 % étaient des hommes. La plupart présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (34,1 %) ou 1 (55,1 %). Au total, près de 20 % des patients avaient subi une intervention chirurgicale à la progression de la maladie et environ la moitié recevaient un corticostéroïde.
- De l'avis des experts consultés, la population étudiée est en meilleure condition globale que celle traitée au Québec pour un glioblastome récidivant. En effet, ils rapportent qu'une proportion beaucoup plus importante de patients avec un statut de performance selon l'ECOG de 2 est traitée en pratique, alors que ces patients répondent généralement moins bien aux traitements que ceux présentant un ECOG de 0 ou 1.

L'étude EORTC 20101 n'a pas atteint son objectif principal, soit de démontrer que l'ajout du bevacizumab à la lomustine améliore la survie globale des patients atteints d'un glioblastome récidivant. En effet, après la survenue de 329 décès, soit le décès de 75,3 % de la population totale, aucune différence statistiquement significative sur la survie globale n'a été observée entre la thérapie combinant le bevacizumab à la lomustine et la lomustine en monothérapie. La proportion de patients en vie à 9 et 12 mois est similaire entre les groupes. La forte proportion de patients ayant reçu des thérapies subséquentes à la progression de la maladie (53 % des patients du groupe bevacizumab/lomustine et 65,9 % de ceux du groupe lomustine en monothérapie) pourrait avoir influencé ces résultats, mais l'ampleur de leurs répercussions sur les résultats ne peut être estimée. Étant donné que la combinaison bevacizumab/lomustine ne s'est pas avérée statistiquement plus efficace que la lomustine en monothérapie, les résultats des paramètres d'évaluation secondaires ne peuvent être interprétés que de manière descriptive.

Les résultats suggèrent que le bevacizumab, en association avec la lomustine, prolonge la survie médiane sans progression de 2,7 mois par rapport à la lomustine en monothérapie, lorsqu'évaluée sans insu par les investigateurs. Toutefois, comme mentionné dans la monographie de produit de Mvasi^{MC}, une analyse rétrospective réalisée à l'insu par un comité central chez les sujets pour lesquels des renseignements sur le diagnostic étaient disponibles (91,2 et 95,3 % des patients ayant reçu respectivement l'association bevacizumab/lomustine et la lomustine en monothérapie) indique une survie médiane sans progression de 2,8 mois avec la thérapie combinée et de 1,5 mois avec la lomustine en monothérapie, soit une différence entre les groupes de 1,3 mois. Les experts rapportent que, sans bénéfice sur la survie globale, la survie sans progression est un paramètre difficile à interpréter, particulièrement avec le bevacizumab étant donné que ce dernier est reconnu pour masquer une progression de la maladie à l'imagerie.

Les résultats suggèrent également que, parmi les patients présentant une maladie mesurable, le taux de réponse tumorale objective est plus élevé avec l'association bevacizumab/lomustine, par rapport à la lomustine en monothérapie. Les réponses tumorales objectives rapportées étaient principalement des réponses partielles. L'analyse de Santé Canada mentionnée dans la monographie de produit de Mvasi^{MC} indique toutefois des taux de réponse tumorale objective plus faibles que ceux présentés dans la

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

publication (26 % dans le groupe bevacizumab/lomustine contre 6 % dans le groupe lomustine en monothérapie).

Dans l'étude EORTC 26101, l'ajout du bevacizumab n'a pas prévenu l'utilisation des corticostéroïdes. Toutefois, comme mentionné dans la monographie de produit de Mvasi^{MC}, parmi les patients qui prenaient des corticostéroïdes au début de l'étude (50,5 % dans le groupe bevacizumab/lomustine et 49,7 % dans le groupe lomustine), ceux ayant cessé la prise de leur corticostéroïde sont plus nombreux dans le groupe bevacizumab/lomustine (23,1 % contre 12,2 %).

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes sur la qualité de vie et la fonction neurocognitive à la semaine 36. Notons que les taux de complétion des questionnaires et des évaluations neurocognitives diminuaient rapidement dans le temps, ce qui limite l'interprétation de ces résultats.

En ce qui a trait à l'innocuité, les taux d'effets indésirables liés au traitement et d'effets indésirables de grade 3 ou plus ont été plus élevés avec l'association bevacizumab/lomustine, par rapport à la lomustine en monothérapie (85,2 % contre 53,1 % et 63,6 % contre 38,1 %). Comme rapporté dans la monographie de Mvasi^{MC}, les événements indésirables de grade 3 le plus fréquemment signalés étaient l'hypertension (15,1 %), les convulsions (6,1 %), la fatigue (5,0 %), l'embolie pulmonaire (4,7 %), la dyspnée (2,2 %) et les infections pulmonaires (2,2 %). Par ailleurs, au cours de l'essai, 18,7 % des patients ayant reçu l'association bevacizumab/lomustine (n = 53) ont cessé le traitement en raison d'un effet indésirable, par rapport à 10,2 % des patients ayant reçu la lomustine en monothérapie (n = 15). Au total, 5 décès liés aux effets indésirables ont été signalés avec l'association bevacizumab/lomustine, par rapport à 1 avec la lomustine en monothérapie. Notons que l'exposition médiane des patients ayant reçu l'association bevacizumab/lomustine a été 3 fois plus importante que celle des patients ayant reçu la lomustine (3 cycles contre 1 cycle), ce qui pourrait avoir influencé les résultats d'innocuité. Néanmoins, les résultats de l'étude EORTC 26101 suggèrent que l'ajout du bevacizumab à la lomustine ajoute une toxicité pour les patients.

Méta-analyse

Afin d'explorer davantage l'efficacité du bevacizumab, en association avec la lomustine, pour le traitement du glioblastome récidivant, le fabricant a soumis une méta-analyse (Ren 2021) comprenant 6 études comparatives portant sur cette combinaison (Brandes 2019, Heiland 2016, Jakobsen 2018, Taal 2014, Weathers 2016, Wick 2017), dont 4 sont des essais contrôlés à répartition aléatoire.

Les éléments clés relevés lors de l'évaluation de cette méta-analyse sont les suivants :

- L'évaluation de l'hétérogénéité des populations est limitée par la quantité restreinte d'information présentée quant aux caractéristiques des patients inclus.
- Plusieurs facteurs pronostics de la maladie ne sont pas rapportés, ce qui génère de l'incertitude quant à la comparabilité des populations entre les études incluses.
- Le nombre de patients inclus dans certaines des études est très faible.
- Le dosage de l'association bevacizumab/lomustine diffère entre les études incluses, ce qui pourrait affecter son efficacité, particulièrement pour les études de Weathers 2016 et de Heiland 2016 qui utilisent le bevacizumab à faible dose (5 mg/kg toutes les 3 semaines).

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

- Les intentions de traitement pour lesquelles l'association bevacizumab/lomustine est utilisée diffèrent entre les études, ce qui pourrait affecter les résultats, particulièrement pour l'étude de Heiland 2016 qui évalue le traitement en 3^e intention du glioblastome récidivant.

Les données groupées suggèrent que l'association bevacizumab/lomustine prolonge la survie globale par rapport à l'ensemble des comparateurs considérés (bevacizumab en monothérapie, lomustine en monothérapie et bevacizumab/irinotécan). Toutefois, les analyses de sous-groupes rapportent des conclusions variables en fonction du comparateur et du dosage considéré. Par exemple, l'ajout du bevacizumab à la lomustine ne semble pas améliorer la survie globale par rapport à la lomustine en monothérapie ni par rapport à l'association bevacizumab/irinotécan, mais semble améliorer la survie globale par rapport au bevacizumab en monothérapie.

En raison des limites que comporte cette méta-analyse, aucun gain de survie globale en faveur de l'association bevacizumab/lomustine ne peut être retenu.

Comparaison indirecte

Afin d'estimer l'efficacité et l'innocuité de diverses thérapies pour le traitement du glioblastome après une 1^{re} récurrence, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAenR) publiée par le groupe Cochrane (McBain 2021). Les analyses sont réalisées à partir de 42 études, dont 34 essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA), et portent sur 11 différents traitements, lesquels incluent des combinaisons et des monothérapies. Étant donné que la lomustine en monothérapie est le traitement le plus commun dans la littérature, elle a été utilisée comme traitement de référence dans les analyses. Les paramètres d'intérêt évalués sont la survie globale, la survie sans progression et l'incidence d'effets indésirables graves.

Les éléments clés relevés lors de l'évaluation de cette MAenR sont les suivants :

- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés.
- Les essais inclus sont principalement des études de phase II.
- Les risques de biais ont été évalués selon une méthodologie reconnue. Les ECRA ont été jugés être à faible risque de biais, tandis que les essais contrôlés non randomisés ont été jugés être à haut risque de biais.
- L'hétérogénéité entre les études a été évaluée en comparant les caractéristiques de base des patients ainsi que par des tests statistiques.
- La MAenR a été réalisée selon un modèle à effet aléatoire, ce qui considère l'hétérogénéité des populations.
- Aucune donnée n'a été relevée quant au traitement par le témozolomide ou le PCV, 2 traitements de sauvetage utilisés en pratique clinique.

Selon les résultats de la MAenR, la survie médiane globale des différents traitements évalués varie de 5,5 à 12,6 mois, et la survie médiane sans progression varie de 1,5 à 4,2 mois. Aucune preuve de bonne qualité n'indique qu'une des interventions serait plus efficace que la lomustine en monothérapie.

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

Dans cette MAenR, 3 études portent sur l'association bevacizumab/lomustine (Brandes 2018, Taal 2014 et Wick 2017). Les résultats indiquent que l'ajout du bevacizumab à la lomustine n'améliore pas la survie globale par rapport à la lomustine en monothérapie (preuve de certitude modérée), mais qu'il pourrait prolonger la survie sans progression (preuve de faible certitude). Toutefois, l'association bevacizumab/lomustine est associée à un risque significativement plus élevé d'effets indésirables graves (preuve de certitude élevée).

Perspective du patient

Au cours l'évaluation de Mvasi^{MC}, l'INESSS n'a reçu aucune communication de patients ou d'associations de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens soulignent l'ampleur du besoin non comblé en glioblastome récidivant. Ils rapportent qu'alors que pratiquement tous les patients vont développer une récurrence après la chimioradiothérapie, les options thérapeutiques disponibles pour la maladie récidivante sont limitées, peu efficaces et non appuyées par des études de phase III.

Compte tenu des données encourageantes obtenues avec l'association bevacizumab/lomustine dans l'étude de phase II BELOB, l'absence d'un gain de survie globale démontré dans l'étude confirmatoire de phase III EORTC 26101 est jugée décevante par les cliniciens. En l'absence de gain démontré sur la survie globale et sur la qualité de vie, certains cliniciens estiment que l'étude EORTC 26101 ne fournit pas d'argument suffisant pour appuyer l'efficacité de l'association bevacizumab/lomustine pour le traitement de la progression tumorale. Ils évoquent également que l'incapacité à distinguer avec certitude une progression tumorale d'une pseudoprogession limite grandement l'interprétation des résultats. À l'opposé, d'autres cliniciens estiment que le gain de survie globale en faveur de l'association bevacizumab/lomustine dans l'étude EORTC 26101 est probablement masqué par l'ampleur de l'utilisation du bevacizumab chez les patients du groupe lomustine. Ces cliniciens considèrent que l'association bevacizumab/lomustine pourrait être bénéfique à certains patients, particulièrement dans le contexte où les options thérapeutiques sont limitées et peu efficaces.

Certains cliniciens considèrent que l'ajout du bevacizumab à la lomustine est associé à une toxicité assez importante, particulièrement dans le contexte où son efficacité n'est pas clairement démontrée. Toutefois, de l'avis d'autres cliniciens, bien que l'incidence d'effets indésirables soit plus élevée avec l'association bevacizumab/lomustine, ceux-ci ne représentent pas une source d'inquiétude majeure compte tenu de la courte survie des patients. Selon leur expérience clinique, le bevacizumab n'est pas associé à des complications importantes et très peu de patients doivent le cesser en raison de sa toxicité. Par ailleurs, ils estiment que l'exposition 3 fois plus importante au bevacizumab par rapport à la lomustine en monothérapie explique les résultats observés dans l'étude EORTC 26101.

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

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Le glioblastome récidivant est associé à une courte survie.
- Il existe un besoin important de nouvelles options de traitement bien tolérées pouvant prolonger la vie et améliorer ou maintenir la qualité de vie des patients.
- L'ajout du bevacizumab à la lomustine n'améliore pas significativement la survie globale des patients ni leur qualité de vie. Bien que l'association bevacizumab/lomustine semble prolonger légèrement la survie sans progression, ce résultat est difficile à interpréter et n'est pas nécessairement fiable avec le bevacizumab.
- L'association bevacizumab/lomustine est associée à une toxicité élevée par rapport à la lomustine en monothérapie. Les événements indésirables de grade 3 ou plus le plus fréquemment rapportés avec cette association incluent l'hypertension, les convulsions, la fatigue, l'embolie pulmonaire, la dyspnée et les infections pulmonaires.
- Les résultats d'une MAenR récente publiée par le groupe Cochrane rapportent qu'aucune évidence de bonne qualité n'indique qu'une des interventions évaluées, y compris l'association bevacizumab/lomustine, serait plus efficace que la lomustine en monothérapie.
- Aucune donnée ne permet de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association bevacizumab/lomustine à celles du témozolomide ou du PCV, 2 traitements de sauvetage utilisés en pratique clinique.
- Certains cliniciens estiment que l'étude EORTC 26101 ne fournit pas d'argument suffisant pour appuyer l'efficacité de l'association bevacizumab/lomustine pour le traitement du glioblastome récidivant. Ils évoquent également que l'incapacité à distinguer avec certitude une progression tumorale d'une pseudoprogession limite grandement l'interprétation des résultats. À l'opposé, d'autres cliniciens considèrent que l'association bevacizumab/lomustine peut être bénéfique à certains patients, particulièrement dans le contexte où les options thérapeutiques sont limitées et peu efficaces. Par ailleurs, leur expérience ne relève aucune complication majeure avec l'utilisation du bevacizumab.
- L'absence de communications de patients ou d'association de patients ne permet pas de présumer de leur intérêt ni de leurs perceptions de l'efficacité et de l'innocuité de l'association bevacizumab/lomustine.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association bevacizumab/lomustine n'est pas reconnue pour le traitement du glioblastome récidivant.

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

Motifs de la position unanime

- En l'absence d'un bénéfice démontré sur la survie globale et la qualité de vie, les membres estiment que les données actuelles sont insuffisantes pour reconnaître des bénéfices

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

cliniques à l'association bevacizumab/lomustine pour le traitement du glioblastome récidivant. Par ailleurs, ils considèrent que l'interprétation des résultats est limitée par l'incapacité de distinguer avec certitude une progression d'une pseudoprogression.

- Les membres estiment que l'ajout du bevacizumab à la lomustine est associé à une toxicité supplémentaire assez importante pour les patients, particulièrement dans le contexte où son efficacité n'est pas démontrée.
- Les membres reconnaissent l'ampleur du besoin non comblé en glioblastome récidivant. Toutefois, ils jugent que l'association bevacizumab/lomustine ne le comble pas.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amgen Canada Inc.** Monographie de produit MVASI^{MC}. Mississauga; janvier 2021.
- **Brandes AA, Gil-Gil M, Saran F, et coll.** A randomized phase II trial (TAMIGA) evaluating the efficacy and safety of continuous bevacizumab through multiple lines of treatment for recurrent glioblastoma. *Oncologist*. 2019;24:521–8.
- **Easaw JC, Mason WP, Perry J, et coll.** Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *Curr Oncol* 2011;18(3): e126-36.
- **Fondation canadienne des tumeurs cérébrales.** Glioblastome. 2022 Disponible à : https://www.braintumour.ca/fr/types_de_tumeurs_cerebrales/glioblastome/
- **Heiland DH, Masalha W, Franco P, et coll.** Progression-free and overall survival in patients with recurrent Glioblastoma multiforme treated with last-line bevacizumab versus bevacizumab/lomustine. *J Neurooncol*. 2016;126:567–75.
- **Jakobsen JN, Urup T, Grunnet K, et coll.** Toxicity and efficacy of lomustine and bevacizumab in recurrent glioblastoma patients. *J Neurooncol*. 2018;137:439–46.
- **McBain C, Lawrie TA, Rogozinska E, et coll.** Treatment options for progression or recurrence of glioblastoma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(1):CD013579.
- **Radbruch A, Lutz K, Wiestler B, et coll.** Relevance of T2 signal changes in the assessment of progression of glioblastoma according to the Response Assessment in Neurooncology criteria. *Neuro Oncol* 2012;14:222-9.
- **Ren X, Ai D, Li T, et coll.** Effectiveness of lomustine combined with bevacizumab in glioblastoma: a meta-analysis. *Front Neurol*. 2021;11:603947.
- **Smith T, Yuan Y, Walker EV, et coll.** Registre canadien des tumeurs cérébrales (RCTC) : Rapport de taux de survie 2010-2015. 2019. Disponible à : <https://registretumeurscerebrales.ca/survival-report/>
- **Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et coll.** Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):943-53.
- **Tan AC, Ashley DM, Lopez GY, et coll.** Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin* 2020;70(4):299-312.
- **Walker EV, Zakaria D, Yuan Y, et coll.** Registre canadien des tumeurs cérébrales (RCTC) : Rapport d'incidence (2013-2017) et de mortalité (2014-2018). 2021. Disponible à : <https://registretumeurscerebrales.ca/rapport-dincidence-et-de-mortalite/>
- **Weathers SP, Han X, Liu DD, et coll.** A randomized phase II trial of standard dose bevacizumab versus low dose bevacizumab plus lomustine (CCNU) in adults with recurrent glioblastoma. *J Neuro Oncol*. 2016;129:487–94.
- **Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et coll.** Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol* 2010;28:1963-72.
- **Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et coll.** Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1954-63.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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