



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

BEVACIZUMAB (AVASTIN^{MD}) dans le traitement du cancer du col de l'utérus

PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

Évaluation sommaire

Le pGTm est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Mai 2015

AVIS

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de mars 2015. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou de retirer les documents qui apparaissent sur son site à la suite de la publication de nouvelles données.

Bévacizumab (Avastin^{md}) dans le traitement du cancer du col de l'utérus

– Résumé –

Actuellement, le traitement standard de première intention du cancer du col de l'utérus métastatique (stade IVB), persistant ou récidivant consiste en une chimiothérapie qui combine une platine et une taxane.

À la suite de la publication de l'étude (GOG-240) de Tewari et coll.¹, la demande d'ajouter du bévacizumab à la combinaison de chimiothérapie est de plus en plus fréquente dans les établissements de soins. Cette étude ouverte, multicentrique de phase III, a comparé une combinaison de type cisplatine et paclitaxel ou topotécan et paclitaxel avec ou sans bévacizumab administrée à 452 patientes en première intention de traitement du cancer du col de l'utérus métastatique, persistant ou récidivant.

L'analyse, qui comportait un suivi médian de 20,8 mois, a démontré une augmentation significative de la survie globale (SG) de 3,7 mois par rapport au groupe témoin (17 mois comparativement à 13,3 mois; RRI* : 0,71; IC 98 %** 0,54-0,95 $p=0,004$). La survie sans progression (SSP) s'est améliorée de façon significative (augmentation de 2,3 mois par rapport au groupe sans ajout de bévacizumab) (8,2 mois comparativement à 5,9 mois; RRI* : 0,67; IC 95 %** 0,54-0,82, $p=0,002$). Le taux de réponse était également plus élevé (48 % comparativement à 36 %, $p=0,008$) dans le groupe avec le bévacizumab.

Si l'on se base sur les résultats de cette étude et que l'on administre la combinaison de chimiothérapie avec le bévacizumab jusqu'à la progression de la maladie (médiane de sept cycles dans l'étude), il en coûterait 121 575 \$ par patiente par année (pour une patiente de 70 kg), soit une différence de 37 485 \$ pour une augmentation de la SG de 3,7 mois.

*RRI = Rapport des risques instantanés (*Hazard ratio*) de décès.

**IC = Intervalle de confiance

Faits à considérer

- ◆ On estime qu'en 2014, environ 1 450 Canadiennes ont reçu un diagnostic de cancer du col de l'utérus et 380 femmes en sont décédées. La clé pour résoudre ou améliorer cette situation demeure la mise en place ou la poursuite des programmes de vaccination et de détection, puisque le cancer du col de l'utérus peut être guéri s'il est traité tôt.
- ◆ Contrairement à d'autres cancers, les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus avancé n'obtiennent pas de réponse soutenue à la chimiothérapie et ne peuvent recevoir de multiples lignes de traitement en raison du cumul d'effets indésirables inacceptables.
- ◆ Le traitement au bévacizumab en combinaison avec une chimiothérapie a permis de démontrer des augmentations de la SSP d'environ 2,3 mois ainsi que de la SG de 3,7 mois.
- ◆ Selon l'avis d'experts, au Canada, on utilise en général plus souvent le carboplatine que le cisplatine. Les experts concluent que les résultats de l'étude de Tewari et coll. peuvent être généralisés au contexte canadien. De même, la pratique courante privilégie l'usage de la paire platine et paclitaxel par rapport au topotécan associé au paclitaxel sauf pour les patientes qui présentent une contreindication aux platines. Le topotécan est moins pratique pour les patientes puisqu'il requiert plus de journées de traitement et qu'il est plus coûteux que le carboplatine.
- ◆ Le nombre optimal de cycles demeure une question importante à examiner. Dans l'étude GOG-240, on fait mention d'un nombre médian de sept, mais elle comporte un large écart (0-36 cycles).

Bévacizumab (Avastin^{md}) dans le traitement du cancer du col de l'utérus

- ◆ Le groupe d'experts du comité de révision du *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) sont d'avis que les patientes qui ont obtenu une réponse complète au bévacizumab en combinaison avec une chimiothérapie et qui ne reçoivent plus de traitement depuis une période prolongée pourraient recevoir à nouveau le bévacizumab en combinaison avec une chimiothérapie s'il y a lieu. Cependant, aucune donnée scientifique n'est disponible pour permettre la poursuite du traitement au bévacizumab, après la progression de la maladie (« postprogression »), en combinaison avec une autre paire de substances de chimiothérapie.

Avis scientifique du PGTM :

Étant donné l'augmentation significative de la SG et de la SSP, le PGTM recommande l'ajout du bévacizumab à une paire de substances de chimiothérapie à l'arsenal thérapeutique pour le traitement des patientes atteintes du cancer du col de l'utérus métastatique, persistant ou récidivant.

Afin de pouvoir recevoir le bévacizumab en combinaison avec une paire de substances de chimiothérapie :

- Les patientes devront présenter un statut de performance de 0 ou de 1 selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).
- Le bévacizumab sera combiné à une chimiothérapie associant le paclitaxel au cisplatine, au carboplatine ou au topotécan.
- La durée de traitement sera de six à neuf cycles avec la possibilité de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le traitement sera réévalué chaque trois cycles.

À la lumière des données actuellement disponibles, il nous est impossible d'émettre une position claire sur l'utilisation du bévacizumab pour les patientes dont la maladie a progressé sous l'action du bévacizumab. Nous espérons que de nouvelles études seront bientôt effectuées afin de nous permettre de répondre à cette question.

Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoéconomique :

Le PGTM reconnaît la valeur scientifique des données probantes. Cependant, considérant :

- Qu'aucun avis de conformité n'a été émis par Santé Canada à ce jour;
- Que l'INESSS n'a pas étudié aucune demande du fabricant à cet égard à ce jour, en lien avec l'absence d'avis de conformité qui est requis par ces derniers pour procéder à une évaluation;
- Que le pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) a émis une recommandation positive et que BC Cancer Agency, de même que Cancer Care Ontario ont émis des avis de remboursement favorables pour cette indication;
- Le coût supplémentaire important, soit 37 485 \$ en moyenne par patiente pour l'ajout de bévacizumab (1 911 735 \$ = 51 patientes) annuellement pour l'ensemble des quatre CHU);
- Que l'utilisation du bévacizumab en combinaison avec une chimiothérapie en première ligne de traitement prolonge la SSP de 2.3 mois et la survie globale de 3.7 mois, des coûts additionnels de 5 355 \$ par cycle de traitement, au nombre de 7 pour couvrir cette période de 2.3 mois de SSP, doivent être ajoutés.

Le PGTM recommande qu'une demande de nécessité médicale particulière soit rédigée afin que l'usage du bévacizumab dans le cancer du col de l'utérus dans les centres hospitaliers du Québec soit analysé au cas par cas.

Bévacizumab (Avastin^{md}) dans le traitement du cancer du col de l'utérus

SECTION 1. CONTEXTE

On estime qu'en 2014, 1 450 Canadiennes ont reçu un diagnostic de cancer du col de l'utérus et 380 femmes en sont décédées².

Il est possible de prévenir et de guérir le cancer du col de l'utérus s'il est détecté tôt. En effet, presque tous les cas de cancer du col de l'utérus (99,7 %) sont imputables à des virus du papillome humain (VPH). Il est donc essentiel que davantage de femmes aient accès à la vaccination anti-VPH et aux technologies de dépistage. Au Canada, le dépistage du cancer du col de l'utérus à l'aide du test de Papanicolaou (test Pap.) a permis de réduire avec succès le nombre de femmes qui sont atteintes de ce cancer et qui en meurent. Le test de dépistage du VPH, plus précis que le test Pap. pour déceler les modifications précancéreuses du col de l'utérus, est également disponible au Canada, mais il n'est pas offert dans toutes les provinces ou dans tous les territoires. On y a recours seulement pour les femmes ayant atteint ou dépassé 30 ans. Il peut aussi servir d'examen de suivi après un test Pap. qui s'est révélé anormal². Au Québec, le dépistage systématique est effectué à l'aide du test Pap. L'utilisation du test VPH est réservée au tri des lésions ASCUS (« *Atypical Squamous Cell of Unknown Significance* »). Cette façon de faire pourrait être modifiée prochainement.

SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

En date du 27 mars 2015 :

2.1 Indications - agences règlementaires

Santé Canada

Aucun avis de commercialisation n'a été émis pour le traitement du cancer du col de l'utérus.

Le bévacizumab est indiqué³ :

- En association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans le traitement de première intention du carcinome métastatique du côlon ou du rectum;
- En association avec une chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel dans le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non squameux et non à petites cellules avancé,

métastatique ou récidivant, quand il s'agit d'un carcinome non résecable;

- En monothérapie, dans le traitement des patients atteints d'un glioblastome, en cas de récurrence ou de progression de la maladie après un traitement préalable (Autorisation de commercialisation avec conditions).

L'European Medicine Agency⁴ ainsi que la Food and Drug Agency⁵ ont émis pour leur part un avis de conformité pour ces indications au cours de la dernière année.

European Medicine Agency (EMA)

Le 26 février 2015, le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) a émis une opinion positive recommandant, avec une variation dans les termes de l'autorisation de mise en marché d'Avastin^{md}, une nouvelle indication : « *En combinaison avec paclitaxel et cisplatine, ou paclitaxel et topotécan (pour les patientes ne pouvant pas recevoir de chimiothérapie à base de platine), pour le cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique* ».

La commission européenne a entériné l'opinion positive du CHMP le 8 avril 2015.

Food and Drug Agency (FDA) (14 août 2014)

« *Le bévacizumab est approuvé, en combinaison avec le paclitaxel et le cisplatine ou le topotécan pour le traitement du cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique* ».

2.2 Formulaires provinciaux et autres organismes

Liste de médicament Québec (RAMQ) :

Aucune évaluation n'a été répertoriée pour le traitement du cancer du col de l'utérus.

Autres provinces canadiennes :

En date du 27 mars 2015, le BC Cancer Agency (BCCA)⁶ a approuvé le bévacizumab :

BCCA Protocol for Primary Treatment of Metastatic or Recurrent Squamous Cancer of the cervix with Bevacizumab, Carboplatin and Paclitaxel (Protocol code: UGOXCATB, activated in April 2014)

Bévacizumab (Avastin^{md}) dans le traitement du cancer du col de l'utérus

Une dose de 15 mg/kg de bévacizumab est administrée en combinaison avec le paclitaxel et le carboplatin tous les 21 ou 28 jours, pendant une durée maximale de six cycles. La prolongation de traitement est permise jusqu'à neuf cycles si la patiente continue de répondre au traitement, sans avoir atteint une réponse complète. On préconise une imagerie tous les deux cycles pour évaluer la réponse. Les patientes ayant un statut de performance ECOG supérieur à 3 ne sont pas admissibles au traitement.

Autres organismes

Une deuxième version du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a été publiée en 2015⁷ pour mettre à jour, entre autres, le niveau de preuve des combinaisons cisplatine / paclitaxel / bévacizumab et cisplatine / paclitaxel en première intention de traitement du cancer du col de l'utérus, qui est passé de la catégorie 2A à 1. Les combinaisons topotécan / paclitaxel et topotécan / paclitaxel / bévacizumab ont également été ajoutées (catégorie 2B).

SECTION 3. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Les options de traitement sont la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie en fonction du stade de la maladie. Actuellement, le traitement standard en première intention du cancer du col de l'utérus métastatique (stade IVB) persistant ou récidivant consiste à combiner une chimiothérapie à base d'une platine et d'une taxane ou du topotécan. L'espérance de vie des patientes traitées avec une telle combinaison est d'environ un an⁸. Malheureusement, en comparaison avec d'autres types de cancer, les patientes souffrant d'un cancer du col de l'utérus métastatique (stades IVB ou maladie récidivant à distance) n'obtiennent pas de réponse soutenue à la chimiothérapie et ne peuvent recevoir plusieurs lignes de traitement en raison d'effets indésirables inacceptables^{9,10}.

SECTION 4. PHARMACOLOGIE

Mécanisme d'action :

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie sélectivement au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

(VEGF) humain et en neutralise l'activité biologique. Le bévacizumab comporte des régions humaines constantes avec les régions de fixation à l'antigène d'un anticorps murin humanisé qui se lie au VEGF. Il inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 et KDR, à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF réduit la vascularisation des tumeurs, ce qui inhibe la croissance tumorale.

Posologie :

Une dose de bévacizumab de 15 mg/kg administrée sous forme de perfusion intraveineuse (100 ml de NaCl à 0,9 %) en 30 à 60 minutes, en association avec une chimiothérapie de type cisplatine et paclitaxel toutes les trois semaines. La première perfusion de bévacizumab doit être administrée en 60 minutes et, les subséquentes, en 30 minutes. Si la dose dépasse 1650 mg, il faut utiliser un format de 250 ml de NaCl 0,9 %⁸. Le BCCA recommande de répéter le traitement tous les 21 ou 28 jours pendant un maximum de six cycles. Le traitement peut cependant être poursuivi jusqu'à neuf cycles si la patiente n'a pas atteint une réponse complète mais qu'elle continue de répondre.

Selon l'avis des experts consultés par pCODR, au Canada, l'utilisation du carboplatine est en général supérieure à celle du cisplatine¹¹. Les experts concluent que les résultats de l'étude de Tewari et coll. peuvent être généralisés au contexte canadien. De même, l'usage de la paire platine et paclitaxel est favorisé par rapport au topotécan associé au paclitaxel, sauf pour les patientes qui présentent une contre-indication aux platines. Le topotécan est moins pratique pour les patientes puisqu'il requiert une administration sur plusieurs jours et qu'il est plus coûteux que le carboplatine.

SECTION 5. ÉTUDES CLINIQUES / REVUES SYSTÉMATIQUES

- ◆ La recherche de littérature médicale a permis de découvrir une étude à répartition aléatoire contrôlée de phase III GOG-240 (voir le tableau à l'annexe 1) et deux études de phase II.

Bévacizumab (Avastin^{md}) dans le traitement du cancer du col de l'utérus

Études cliniques

Tewari et coll.¹

Une étude ouverte, contrôlée à répartition aléatoire de phase III a comparé la combinaison du cisplatine associé au paclitaxel ou du topotécane associé au paclitaxel avec ou sans bévacizumab auprès de 452 patientes en première intention de traitement du cancer du col de l'utérus métastatique (stade IVB) ou d'un cancer du col de l'utérus persistant ou en situation de récurrence après un traitement adjuvant : 227 patientes ont reçu la chimiothérapie couplée au bévacizumab, et 225 patientes ont reçu une paire de substances de chimiothérapie seule. Les patientes devaient avoir un statut de performance de 0 ou 1 selon le *Gynecologic Oncology Group* (GOG) (similaire à l'ECOG 0 ou 1). La répartition des patientes était similaire dans les quatre groupes de traitement. Les objectifs primaires étaient d'évaluer l'effet de l'ajout de bévacizumab sur la survie globale (SG), de vérifier si l'utilisation d'une chimiothérapie ne contenant pas de platine améliorait la SG, de même que la fréquence et la gravité des effets indésirables associés à chaque régime de traitement. Les objectifs secondaires suivants ont également été analysés : la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse. Cette étude était de bonne qualité. Toutefois, l'absence de double aveugle a pu mener à un biais de détection des événements ou des effets indésirables. Par ailleurs, bien que 51/225 patientes initialement soumises à un traitement de chimiothérapie seule aient pu recevoir le bévacizumab au moment de la progression de leur maladie, on a observé une amélioration significative de la SG.

Les patientes (n=452) étaient réparties de façon aléatoire dans un des quatre groupes de traitement répété tous les 21 jours soit le cisplatine (50 mg/m²) associé au paclitaxel (135 ou 175 mg/m² au jour 1) avec le bévacizumab (15 mg/kg au jour 1) (n=115) ou sans bévacizumab (n=114) ou le topotécane (0,75 mg/m² aux jours 1 à 3) associé au paclitaxel (175 mg/m² au jour 1) avec le bévacizumab (15 mg/kg au jour 1) (n=112) ou sans bévacizumab (n=111). Toutes les caractéristiques de base étaient bien réparties entre les groupes. Plus de 70 % des patientes de chaque groupe avaient reçu au préalable une chimiothérapie à base d'une platine couplée à la radiothérapie. Le traitement était administré jusqu'à

l'obtention d'une réponse complète ou jusqu'à la progression ou au développement d'une toxicité inacceptable. Le nombre médian de cycles reçus par les patientes incluses dans les groupes sans bévacizumab était de six alors qu'il était de sept avec le bévacizumab (écart 0-36).

L'analyse intermédiaire prévue, effectuée en février 2012, a montré que les résultats sur la SG du groupe sans platine n'étaient pas supérieurs à ceux du groupe avec le platine (HR = 1,20 et p = 0,880). Après un suivi médian de 20,8 mois et 271 décès, l'ajout du bévacizumab a amélioré de façon significative la SG médiane, comparativement à une combinaison de chimiothérapie seule (17 mois *versus* 13,3 mois; RRI pour les décès de 0,71, IC 98 % : 0,54 à 0,95, p=0,004). Une amélioration significative de la SSP a également été démontrée (8,2 *versus* 5,9 mois; RRI 0,67, IC 95 % : 0,54 à 0,82, p=0,002). Le taux de réponse était significativement plus élevé parmi les patientes ayant reçu le bévacizumab (48 % *versus* 36 %, p=0,008). Aucune différence statistiquement ou cliniquement significative de la qualité de vie, évaluée au moyen de trois instruments de validation (bien-être physique et fonctionnel, douleur et toxicité neurologique) n'a été démontrée.

Le traitement de 25 % des patientes réparties aléatoirement dans les groupes prenant le bévacizumab a été interrompu pour cause d'effets indésirables par rapport au groupe sans bévacizumab (16 %). L'hypertension de grade égal ou supérieur à 2 était significativement plus fréquente dans les groupes prenant le bévacizumab (25 % *versus* 2 %, p<0,001). Des fistules gastro-intestinales ou génito-urinaires de grade égal ou supérieur 3 (6 % *versus* 0 %, p=0,02) ainsi que des événements thromboemboliques de grade égal ou supérieur à 3 (8 % *versus* 1 %, p=0,001) sont apparues plus fréquemment dans les groupes prenant le bévacizumab. Concernant les fistules, les experts du comité de révision du pCODR estiment que l'oncologue et sa patiente doivent discuter très précisément des effets négatifs de cet événement sur la qualité de vie. À cet effet, il aurait été intéressant de connaître le nombre total de patientes ayant présenté de telles fistules, peu importe leur grade.

Bévacizumab (Avastin^{md}) dans le traitement du cancer du col de l'utérus

Zigheboim I, Wright JD, Gao F et coll.¹²

Cette étude de phase II évaluait l'efficacité et l'innocuité d'une chimiothérapie palliative comportant le cisplatine (50 mg/m² au jour 1) et le topotécan (0,75 mg/m² aux jours 1 à 3) associés au bévacizumab (15 mg/kg au jour 1) tous les 21 jours pour des patientes présentant un cancer du col persistant ou récidivant et n'ayant jamais reçu de traitement pour leur récurrence. Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie, au décès ou à l'apparition d'effets indésirables nécessitant l'arrêt des traitements. 27 patientes (n=27) avec un statut de performance GOG de 0 ou 1 ont reçu en moyenne trois cycles de traitement (écart 1-19). Le résultat obtenu pour l'objectif primaire, soit la SSP à six mois, était de 59 % (IC 80 % : 46-70 %). Une réponse complète et huit réponses partielles d'une durée médiane de 4,4 mois ont été observées. La maladie de dix patientes est demeurée stable, et ce, pour une durée médiane de 2,2 mois.

Vingt-et-une patientes (78 %) ont nécessité au moins une hospitalisation non planifiée pour recevoir des soins de soutien ou pour la gestion des toxicités causées par la chimiothérapie. Quatorze patientes ont cessé leur traitement en raison d'effets indésirables avant la progression de la maladie (quatre pour un problème rénal, quatre pour un problème hématologique, trois pour une aggravation de l'état général, une pour une perforation gastro-intestinale, une pour de l'hypertension et une pour une hypersensibilité grave au cisplatine). Les auteurs ont conclu que l'ajout du bévacizumab à une combinaison de chimiothérapie procurait un traitement actif contre la maladie, mais hautement toxique.

Monk BJ, Sill MW, Burger RA, et coll.¹³

Cette étude de phase II évaluait l'efficacité et l'innocuité du bévacizumab en monothérapie pour des patientes (n=46) atteintes d'un cancer du col de l'utérus récurrent en deuxième et troisième intention de traitement. Elle ne sera pas abordée dans le présent document, mais elle est décrite au tableau sommaire des études cliniques (annexe 1).

Études en cours

Aucune étude portant sur le bévacizumab pour le traitement du cancer du col de l'utérus métastatique n'est actuellement en cours selon le registre de la NIH (National Institutes of Health) des États-Unis (www.clinicaltrials.gov).

SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES / CONTRINDICATIONS / MISE EN GARDE / PRÉCAUTIONS

Effets indésirables

Le bévacizumab peut causer, entre autres, des perforations gastro-intestinales, de l'hypertension, de la protéinurie, de l'insuffisance cardiaque congestive, des thromboses veineuses profondes et des événements thromboemboliques artériels et peut compliquer le processus de cicatrisation. Les effets indésirables sont décrits pour chaque étude à la section 5.

Mise en garde et précautions importantes

Perforations gastro-intestinales/complications de la cicatrisation

L'administration de bévacizumab peut entraîner la survenue d'une perforation gastro-intestinale et d'une déhiscence de plaie, quelquefois fatales. La perforation gastro-intestinale, parfois associée à un abcès intraabdominal, s'est produite à tout moment du traitement par le bévacizumab (c.-à-d. qu'elle n'était pas en corrélation avec la durée de l'exposition au médicament). L'incidence de perforations gastro-intestinales chez les patients traités par l'irinotécan et le 5-fluorouracil / leucovorin en bolus, en association avec le bévacizumab, était de 2 %. La symptomatologie caractéristique signalée était la douleur abdominale associée à des symptômes tels que la constipation et les vomissements. La perforation gastro-intestinale devrait faire partie du diagnostic différentiel des patients sous bévacizumab qui se plaignent de douleurs abdominales. Il faut cesser de façon permanente le traitement au bévacizumab des patients présentant une perforation gastro-intestinale ou une déhiscence de plaie nécessitant une intervention médicale. Après une chirurgie majeure, il faut attendre un minimum de

Bévacizumab (Avastin^{md}) dans le traitement du cancer du col de l'utérus

28 jours ou la guérison complète de la plaie avant d'instaurer un traitement par bévacizumab.

Hémorragie

Des hémorragies graves ou mortelles – y compris l'hémoptysie, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie du système nerveux central (SNC), l'épistaxis et l'hémorragie vaginale – ont été cinq fois plus fréquentes parmi les patients recevant le bévacizumab. Il ne faut donc pas administrer de bévacizumab en présence d'hémorragie grave ou d'hémoptyisie récente.

SECTION 7. PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

En date du 27 mars 2015 :

Afin de ne pas risquer que des subtilités échappent à la traduction, nous avons jugé plus prudent, lorsque cela était applicable, de transcrire la citation exacte en anglais.

INESSS

Aucune recommandation.

Pan-Canadian Oncology Drug Review⁸ :

Recommandation finale en date du 23 mars 2015 :

Recommandation positive conditionnelle à l'amélioration du ratio coûts-efficacité.

« *The pCODR Expert Review Committee (pERC) recommends funding bévacizumab (Avastin^{md}) for patients with carcinoma of the cervix **conditional on cost-effectiveness being improved to an acceptable level.** Funding should be in combination with chemotherapy for patients with metastatic (Stage IVB), persistent, or recurrent carcinoma of the cervix of all histologic subtypes (except small cell) and good performance status. Treatment should continue until disease progression, unacceptable toxicity, or complete response. pERC made this recommendation because it was satisfied that compared to current therapy there was a net clinical benefit based on a clinically meaningful improvement in overall survival, stable quality of life measures, and partial alignment with patient values. However, the Committee noted*

that bévacizumab with chemotherapy could not be considered cost-effective at the confidential price based on the resulting Economic Guidance Panel's estimates of the range of incremental cost-effectiveness ratios when compared with chemotherapy alone in this population. »

NICE (NHS)

Aucune recommandation.

Cancer Care Ontario¹⁴ :

*Evidence-Based Series 4-20 Version 2
Systemic therapy for recurrent metastatic or persistent cervical cancer (November 24, 2014)*

RECOMMENDATION 1

It is recommended that all patients with recurrent, metastatic or persistent cervical cancer be offered the opportunity to participate in randomized clinical trials, if available, that evaluate the efficacy of and adverse effects of systemic therapy regimens.

RECOMMENDATION 2

Cisplatin with paclitaxel is recommended for this patient population, and cisplatin in other combinations, including cisplatin-vinorelbine, cisplatin-gemcitabine, and cisplatin-topotecan may also be considered. The substitution of carboplatin for cisplatin in these combinations is also recommended for this target population because carboplatin is associated with fewer adverse effects and greater ease of administration. The selection of combination chemotherapy will depend on toxicity profile, patient preference, and other factors; for example, cisplatin combinations may be preferred in cases of allergic reaction or of difficulty with bone marrow suppression.

RECOMMENDATION 3

Bevacizumab in combination with cisplatin-paclitaxel is recommended for a specific subset of the target population, which includes only patients that match the characteristics of the GOG-0240 study population. Carboplatin may be substituted for cisplatin in this patient population, based on the justification given under Key Evidence and Justification below.

Bévacizumab (Avastin^{md}) dans le traitement du cancer du col de l'utérus

The subset includes patients with primary stage IVB (has spread to parts of the body away from the cervix, such as the liver, intestines, lungs, or bones), recurrent, or persistent disease not amenable to curative treatment with surgery and/or radiotherapy, who have performance status scores of ≤ 1 , adequate renal, hepatic, and bone marrow function, and not including those patients previously treated with chemotherapy for recurrence or those with nonhealing wounds, active bleeding conditions or inadequately anticoagulated thromboembolism. In addition, GOG-0240 did not include patients with stage IIIB cancer (local extension to pelvic sidewall) or IVA cancer (invasion into bladder or rectum).

Contraindications to bevacizumab include:

- Uncontrolled hypertension
- Arterial thromboembolic events within last 6 months (includes cerebrovascular accident [CVA], transient ischemic attack [TIA], or myocardial infarction [MI])
- Surgical procedure within 28 days
- Full dose anticoagulation

SECTION 8. SOMMAIRE DES DONNÉES PHARMACÉCONOMIQUES

Les données budgétaires et pharmacoéconomiques sont présentées à l'annexe 2.

Coûts d'utilisation

Notons que le bévacizumab est disponible en fioles de 16 ml (25 mg/ml) au coût de 2 040 \$ (Coût chez McKesson en date du 17 avril 2015).

Médicaments	Coût (\$)
Bévacizumab (Avastin ^{md})	5 355 \$ par cycle (à 15 mg/kg pour une patiente de 70 kg)

*Ces coûts sont calculés en fonction de l'hypothèse selon laquelle il n'y a aucune perte de bévacizumab.

- ◆ En 2014, environ 1 450 Canadiennes ont reçu un diagnostic de cancer du col de l'utérus et 380 femmes en sont décédées.
- ◆ Contrairement à d'autres cancers, les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus avancé n'obtiennent pas de réponse soutenue à la chimiothérapie et ne peuvent recevoir de multiples lignes de traitement en raison du cumul d'effets indésirables inacceptables.
- ◆ Le traitement au bévacizumab en combinaison avec une chimiothérapie a permis de démontrer des augmentations de la SSP d'environ 2,3 mois ainsi que de la SG, de 3,7 mois.
- ◆ Selon l'avis d'experts, au Canada on utilise en général plus souvent le carboplatin que le cisplatine. Les experts concluent que les résultats de l'étude de Tewari et coll. peuvent être généralisés au contexte canadien. De même, la pratique courante privilégie l'usage de la paire platine et paclitaxel par rapport au topotécan et paclitaxel sauf pour les patientes qui présentent une contre-indication aux platines. Le topotécan est moins pratique pour les patients, puisqu'il requiert plus de journées de traitement et qu'il est plus coûteux que le carboplatin.
- ◆ Le nombre optimal de cycles demeure une question importante à examiner. Dans l'étude GOG-240, on fait mention d'un nombre médian de sept cycles, mais elle comporte un large écart (0-36).
- ◆ Le groupe d'experts du comité de révision du pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) est d'avis que les patientes qui ont obtenu une réponse complète au bévacizumab en combinaison avec une chimiothérapie et qui ne reçoivent plus de traitement depuis une période prolongée pourraient recevoir à nouveau le bévacizumab en combinaison avec une chimiothérapie s'il y a lieu. Cependant, aucune donnée scientifique n'est disponible pour permettre la poursuite du traitement au bévacizumab, après la progression de la maladie (« postprogression »), en combinaison avec une autre paire de substances de chimiothérapie.

SECTION 9. ANALYSE / RECOMMANDATIONS

Faits à considérer

Bévacizumab (Avastin^{md}) dans le traitement du cancer du col de l'utérus

Avis scientifique du PGTM :

Étant donné l'augmentation significative de la SG et de la SSP, le PGTM recommande l'ajout du bévacizumab à une paire de substances de chimiothérapie à l'arsenal thérapeutique pour le traitement des patientes atteintes du cancer du col de l'utérus métastatique, persistant ou récidivant. Afin de pouvoir recevoir le bévacizumab en combinaison avec une paire de substances de chimiothérapie :

- Les patientes devront présenter un statut de performance de 0 ou 1 selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
- Le bévacizumab sera combiné à une chimiothérapie associant le paclitaxel au cisplatine, au carboplatine ou au topotécan.
- La durée de traitement sera de six à neuf cycles avec la possibilité de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le traitement sera réévalué à chaque trois cycles.

À la lumière des données actuellement disponibles, il nous est impossible d'émettre une position claire sur l'utilisation du bévacizumab pour les patientes dont la maladie a progressé sous l'action du bévacizumab. Nous espérons que de nouvelles études seront bientôt effectuées afin de nous permettre de répondre à cette question.

Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoéconomique :

Le PGTM reconnaît la valeur scientifique des données probantes. Cependant, considérant :

- Qu'aucun avis de conformité n'a été émis par Santé Canada à ce jour;
- Que l'INESSS n'a pas étudié aucune demande du fabricant à cet égard à ce jour, en lien avec l'absence d'avis de conformité qui est requis par ces derniers pour procéder à une évaluation;
- Que le pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) a émis une recommandation positive et que BC Cancer Agency, de même que Cancer Care Ontario ont émis des avis

de remboursement favorables pour cette indication;

- Le coût supplémentaire important, soit 37 485 \$ en moyenne par patiente pour l'ajout de bévacizumab (1 911 735 \$ = 51 patientes) annuellement pour l'ensemble des quatre CHU);
- Que l'utilisation du bévacizumab en combinaison avec une chimiothérapie en première ligne de traitement prolonge la SSP de 2.3 mois et la survie globale de 3.7 mois, des coûts additionnels de 5 355 \$ par cycle de traitement, au nombre de 7 pour couvrir cette période de 2.3 mois de SSP, doivent être ajoutés.

Le PGTM recommande qu'une demande de nécessité médicale particulière soit rédigée afin que l'usage du bévacizumab dans le cancer du col de l'utérus dans les centres hospitaliers du Québec soit analysé au cas par cas.

SECTION 10. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante :

- Études cliniques de phase II ou III.
- Articles résumés, monographies pour la pharmacologie.
- Avis d'organismes d'évaluation des technologies de la santé.
- Recherche de données économiques.

SECTION 11. AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du document PGTM

M^{me} Chantal Guévremont, pharmacienne,
Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

M. Ghislain Bérard, pharmacien,
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Rédaction de l'Annexe 2. Données pharmacoéconomiques et impact budgétaire
M. Benoit Cossette, pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

**Bévacizumab (Avastin^{md})
dans le traitement du cancer du col de l'utérus**

Révision du document PGTM

M^{me} Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec

Révision expert

D^{re} Vanessa Samouëlian, gynéco-oncologue
Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Titre du document : Bévacizumab (Avastin^{md}) dans le traitement du cancer du col de l'utérus

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 11 juin 2015

Les membres du comité scientifique du PGTM n'ont rapporté aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.

Membres du comité scientifique :

M. Ghislain Bérard, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) D^{re} Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec)

D^r Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

D^r Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r Pierre Gaudreault, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

M^{me} Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

M^{me} Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec)

M^{me} Élane Pelletier, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

D^r Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

M^{me} France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM en :28 septembre 2015

Disponible sur le site web du PGTM :

www.pgtm.qc.ca

**Bévacizumab (Avastin^{md})
dans le traitement du cancer du col de l'utérus**

SECTION 12. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCE

1. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(8):734-43.
2. Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. Statistiques 2014 sur le cancer. Toronto, ON: 2014.
3. Hoffman-La Roche Limitée. Avastin: bevacizumab pour injection - Monographie du produit: Hoffman-La Roche Limitée; 8 octobre 2013. Disponible au: http://www.rochecanada.com/fmfiles/re7246001/Research/ClinicalTrialsForms/Products/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Avastin/Avastin_PM_F.pdf. Consulté le 27 mars 2015.
4. EMA Committee for Medicinal Products for Human Use. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): European Medicine Agency; 26 février 2015. Disponible au: http://ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/smops/Positive/human+smop_000794.jsp&mid=WC0b01ac058001d127&source=homeMedSearch&category=human. Consulté le 27 mars 2015.
5. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Avastin to treat patients with aggressive and late-stage cervical cancer: U.S. Food and Drug Administration; 14 août 2014. Disponible au: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm410121.htm>. Consulté le 27 mars 2015.
6. BC Cancer Agency. BCCA Protocol for Primary Treatment of Metastatic or Recurrent Squamous Cancer of the Cervix with Bevacizumab, CARBOplatin and PACLitaxel: BC Cancer Agency; 1 avril 2014. Disponible au: http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/827122B7-ABF2-4626-AC51-36103629BA12/71415/UGOCXCATB_Protocol_1Aug2014.pdf. Consulté le 27 mars 2015.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical Cancer: National Comprehensive Cancer Network; 2013. Disponible au: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf. Consulté le 27 mars 2015.
8. pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Bevacizumab (Avastin) Cervical Cancer - pERC Final Recommendation: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 23 mars 2015. Disponible au: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr-avastincc-fn-rec.pdf>. Consulté le 27 mars 2015.
9. Eskander RN, Tewari KS. Chemotherapy in the treatment of metastatic, persistent, and recurrent cervical cancer. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2014;26(4):314-21.
10. Leath CA, 3rd, Straughn JM, Jr. Chemotherapy for advanced and recurrent cervical carcinoma: results from cooperative group trials. *Gynecol Oncol*. 2013;129(1):251-7.
11. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2129-35.
12. Zigelboim I, Wright JD, Gao F, Case AS, Massad LS, Mutch DG, et al. Multicenter phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2013;130(1):64-8.
13. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. Phase II Trial of Bevacizumab in the Treatment of Persistent or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(7):1069-74.
14. Hirte H, Kennedy EB, Fung-Kee-Fung M, Elit L, Gynecologic Cancer Disease Site Group. A Quality Initiative of the Program in Evidence-based Care (PEBC),
Cancer Care Ontario (CCO): Systemic Therapy for Recurrent, Metastatic, or Persistent Cervical Cancer. *Cancer Care Ontario*, 24 novembre 2014. Disponible au: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34224>. Consulté le 27 mars 2015.

**Bévacizumab (Avastin^{md})
dans le traitement du cancer du col de l'utérus**

ANNEXE 1. SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Tewari et coll. ¹ 2014 (GOG 240) (Soutien du National Cancer Institute, NCT00803062)	452	Étude multicentrique ouverte de Phase III, à répartition aléatoire, contrôlée selon un schéma 2 x 2 (4 groupes)	Cancer du col de l'utérus métastatique (Stade IVB), récidivant, ou persistant ; Statut de performance GOG 0 to 1 (similaire à ECOG = 0-1); Exclusions : Les patientes ayant reçu une chimiothérapie lors d'une récurrence, plaies non guéries, saignements actifs ou anticoagulation inadéquate pour une thromboembolie *15 patientes assignées à de la chimiothérapie seule ont reçu un traitement de sauvetage avec bévacizumab au moment de la progression de la maladie	- Cisplatine + Paclitaxel (n=114) - Topotécan + paclitaxel (n=111) (Nombre médian de 6 cycles) - Bévacizumab + cisplatine + paclitaxel (n=115) - Bévacizumab + topotécan + paclitaxel (n=112) (Nombre médian de 7 cycles) jusqu'à progression, apparition d'un effet indésirable grave ou réponse complète <u>Cisplatine</u> : 50 mg/m ² jour 1 toutes les 3 semaines <u>Paclitaxel</u> : 135 ou 175 mg/m ² jour 1 toutes les 3 semaines <u>Topotécan</u> : 0.75 mg/m ² jours 1 à 3 toutes les 3 semaines <u>Bévacizumab</u> : 15 mg/kg jour 1 toutes les 3 semaines	Analyse ITT Objectif primaire : Survie globale : (suivi médian de 20,8 mois, 271 décès) Groupe avec bévacizumab = 17,0 mois Groupe sans bévacizumab = 13,3 mois RRI = 0,71 ; IC 98 % 0,54-0,95 ; p=0,004 Objectifs secondaires : Survie sans progression : Groupe avec bévacizumab = 8,2 mois Groupe sans bévacizumab = 5,9 mois RRI = 0,67 ; IC 95 % 0,54-0,82 ; p=0,002 Taux de réponses objectives Groupe avec bévacizumab <i>versus</i> groupe sans bévacizumab= 48 % et 36 % respectivement (p=0,008) Nombre de réponses complètes : Groupe avec bévacizumab <i>versus</i> groupe sans bévacizumab = 28 RC et 14 RC (p=0,003)	Effets indésirables (Grade 2 ou +) <u>Groupes avec bévacizumab</u> : Hypertension = 25 % (Grade 3 ou +) Fistules gastro-intestinales ou génito-urinaires = 6 % Évènements thromboemboliques = 8 % <u>Groupes sans bévacizumab</u> : Hypertension = 2 % Fistules gastro-intestinales ou génito-urinaires = 0 % Évènements thromboemboliques = 1 % Aucune différence significative entre les deux groupes pour : - Neutropénie (Grade 4 ou +) - Fièvre neutropénique (Grade 3 ou +) - Douleur (Grade 2 ou +) Le PGTM considère cette étude comme étant de qualité du point de vue méthodologique et comportant un risque de biais minime.

**Bévacizumab (Avastin^{md})
dans le traitement du cancer du col de l'utérus**

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Zigelboim et coll. ¹² 2013 (Subvention de recherche de GSK et Genentech)	27	Phase II, ouvert	Cancer du col de l'utérus récidivant, ou persistant (Stade I à IV) GOG = 0-1, Aucun usage antérieur de chimiothérapie dans un contexte de récurrence et aucune chimiothérapie ou traitement biologique antérieur autre que cisplatine en adjuvant n'étaient permis	Cisplatine : 50 mg/m ² jour 1 à toutes les 3 semaines Topotécane : 0.75 mg/m ² aux jours 1 à 3 à toutes les 3 semaines Bévacizumab : 15 mg/kg jour 1 à toutes les 3 semaines jusqu'à progression, de la maladie ou un cumul d'effets indésirables dictant l'arrêt du traitement Nombre médian de cycles = 3	Objectif primaire : Survie sans progression à 6 mois (Suivi médian de 10 mois) 59 % (IC 80 % 46-70 %) Autres paramètres : (N=26) - Taux de réponse globale (35 % ; IC 80 % : 22-49 %) - 1 réponse complète (4 % ; IC 80 % : 0,4-14 %) - 8 réponses partielles (31 % ; IC 80 % : 19-45 %) avec une durée médiane de 4,4 mois (1,6-9,5 mois) - 10 maladies stables (39 % ; IC 80 % : 25-53 %) avec une durée médiane de 2,2 mois (0,7-9,6 mois) - 7 maladies progressives (30 %) - Survie sans progression médiane de 7,1 mois (IC 80 % : 4,7-10,1) - Survie globale médiane de 13,2 mois (IC 80 % : 8,0-15,4) Issue exploratoire : (ne sera pas discuté dans cette évaluation sommaire) Rôle du PET-CT avec marqueur comme indicateur de réponse au traitement	Effets indésirables (N=27) (Grade 3 ou +) : - Thrombocytopénie (N=22) - Leucopénie (N=20) - Anémie (N=17) - Neutropénie (N=15) La majorité des patientes (78 %) (N=21) ont requis une hospitalisation non anticipée pour des soins de soutien ou la gestion de leur(s) effet(s) indésirable(s). La majorité des patientes ont requis du filgrastim (N=20) comme thérapie de soutien.
Monk et coll. ¹³ 2010	46	Phase II ouvert,	Cancer du col de l'utérus persistant ou récidivant, GOG ≤ 2 GOG 0 (N=22) Radiation antérieure (N=38), 1 traitement de chimiothérapie antérieure (N=34) et deux traitements (N=12)	Bévacizumab : 15 mg/kg jour 1 à toutes les 3 semaines jusqu'à progression, de la maladie ou toxicité inacceptable Nombre médian de cycles = 4	Objectifs primaires : - Survie sans progression à 6 mois = 23,9 % (N=11) (IC 90 % : 14-36,5 %) - Toxicité (fréquence et sévérité) (voir colonne suivante) Objectifs secondaires : - Réponse partielle 10,9 % (N=5) (IC 90 % : 4-21,5 %). La durée médiane de la réponse = 6,21 mois (2,83-8,28 mois) - Survie sans progression médiane = 3,4 mois (IC 95 % : 2,53-4,53 mois) - Survie globale médiane = 7,29 mois (IC 95 % : 6,11-10,41 mois)	Effets indésirables (N=46) (Grade 3 ou +) : Hypertension grade 3 (N=7) Thrombo-embolie (N=5) Gastro-intestinaux (N=4) (Grade 5) : Infection (N=1)

Lexique : GOG = Gynecologic Oncology Group, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IC = Intervalle de confiance; ITT = Intention de traiter (*Intent to treat*); RRI = Rapport des risques instantanés (*Hazard ratio*)



**Bévacizumab (Avastin^{md})
dans le traitement du cancer du col de l'utérus**

ANNEXE 2. DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES ET IMPACT BUDGÉTAIRE

Données pharmacoéconomiques

Si on traite jusqu'à progression selon les résultats de l'étude de Tewari et al¹.

	Bévacizumab / Chimio	Chimio seule
SSP	8,2 mois	5,9 mois
Nombre de cycles de bévacizumab	7 cycles	0
SG	17 mois	13,3 mois
Cout total	37 485 \$	0 \$
Différence de 37 485 \$ pour SG de 3,7 mois		

*pour une patiente de 70 kg

Soit 121 575 \$ par patiente – année

Analyse pharmacoéconomique réalisée dans un contexte canadien : Economic Guidance Panel (EGP) du pCODR⁸

Dans son analyse économique le pCDOR estime que le cout additionnel du bévacizumab est de 43 872 \$ à 47 107 \$ par patiente. Les facteurs ayant le plus grand impact sur ce cout sont la durée de traitement et le poids moyen des patientes. Les bénéfices cliniques (estimés à partir des données de l'étude GOG-240) de l'ajout du bévacizumab à la chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie seule sont de 0,192 à 0,278 QALYs (quality adjusted life years) et de 0,280 to 0,375 années de vie. Les facteurs ayant le plus grand impact sur ce bénéfice clinique sont l'extrapolation de la survie globale et son horizon temporel ainsi que les valeurs d'utilité. Avec ces paramètres, le pCDOR estime que le ratio-cout-efficacité (différence de couts / différence d'efficacité) varie de 157 829 \$ / QALY à 245 452 \$ / QALY et de 117 067 \$ / années de vie à 168 497 \$ / années de vie.

Analyses pharmacoéconomiques réalisées dans un contexte américain :

Étude Minion et coll. - Gyn Oncol (10 Mars 2015 – résumé)

Minion LE, Bai J, Monk BJ et coll. A Markov model to evaluate cost-effectiveness of antiangiogenesis therapy using bevacizumab in advanced cervical cancer. Gynecol Oncol 2015 (Mar 10). (in press).

**Bévacizumab (Avastin^{md})
dans le traitement du cancer du col de l'utérus**

Étude Phippen et coll. - Gyn Oncol (Janvier 2015 – résumé)

Phippen NT, Leath CA et coll. Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix : is it cost-effective? Gynecol Oncol 2015;136 (1):43-7.

Deux analyses pharmacoéconomiques ont été publiées dans un contexte américain qui peut différer substantiellement du contexte canadien pour la composante cout de l'analyse. Les deux analyses économiques présentées ci-dessous sont basées sur les données cliniques de l'étude GOG-240.

Dans leur analyse, Minion et coll. estiment que l'ajout du bévacizumab à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule résulte en un cout additionnel de 73 791 \$ (US) et en un avantage de survie globale de 3,5 mois. REF Ces paramètres mènent à un ratio cout-efficacité incrémentiel de 21 083 \$ (US) par mois de vie additionnelle ou 252 996 \$ (US) par année de vie additionnelle. En tenant compte des différences d'utilité (un estimé de la qualité de vie), le ratio cout-utilité est de 295 164 \$ (US) / QALY.

Dans leur analyse économique, Phippen et coll. estiment que l'ajout du bévacizumab à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule mène à un cout additionnel de 48 096 \$ (US) pour un bénéfice clinique de 3,7 mois de survie globale additionnelle. Le ratio cout-utilité incrémentiel est estimé à 155 148 \$ (US) / QALY.

Impact budgétaire

L'impact budgétaire présenté dans cette section concerne l'ensemble des cinq CHU afin d'éviter toute identification d'un CHU en particulier et toute comparaison entre les établissements.

Impact budgétaire prenant en compte l'augmentation moyenne de 37 485 \$ par patiente

	Nombre de patientes	Impact budgétaire
Total des 5 CHU	51/an	1 911 735 \$

**Bévacizumab (Avastin^{md})
dans le traitement du cancer du col de l'utérus****ANNEXE 3**

Définitions

RRI = Rapport des risques instantanés (*Hazard ratio*)

IC = Intervalle de confiance

Statut de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Échelle et critères utilisés par les médecins traitants et les chercheurs pour déterminer la progression de la maladie et la manière dont cette dernière affecte la qualité de vie des patients

Grade	Statut de performance
0	Capable d'avoir une activité normale sans restriction.
1	Activité physique discrètement réduite mais ambulatoire. Capable d'un travail léger ou de nature sédentaire (Ex. : travaux domestiques légers, travail de bureau).
2	Ambulatoire, indépendant, mais incapable de travailler. Debout plus de 50 % du temps d'éveil.
3	Capable uniquement de satisfaire ses propres besoins. Confiné au lit ou à une chaise plus de 50 % du temps d'éveil.
4	Invalide, ne pouvant plus satisfaire seul à ses propres besoins. Alité ou confiné à une chaise toute la journée.
5	Décédé

Traduction du site www.ecog.org/general/perf_stat.html