

RÉSUMÉ

LE BEVACIZUMAB DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE L'OVAIRE



RÉSUMÉ

LE BEVACIZUMAB DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE L'OVAIRE

MATTIAS NEYT, STEPHAN DEVRIESE, CÉCILE CAMBERLIN, JOAN VLAYEN



■ AVANT-PROPOS

« Avec tel traitement, avec telle mesure préventive, nous pourrions sauver au moins tel nombre de vies », entend-on souvent dire. Au KCE, nous avons certainement, nous aussi, déjà commis ce genre de discours. Mais, pour être honnêtes, ces soi-disant vies 'gagnées' ne sont, jusqu'à nouvel ordre, qu'un report à plus tard de l'inéluctable. Nous pouvons tout au plus ajouter quelques années à la vie et, avec un peu de chance, y ajouter un petit coup de pouce pour rendre ces années 'vivables'.

Pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire découvert à un stade avancé, on ne parle d'ailleurs pas tellement d'années, mais plutôt de mois. Parfois même, il ne s'agit pas de prolonger la vie, mais de gagner quelques mois de répit avant que la maladie ne reprenne impitoyablement le dessus.

Commence alors une discussion de fond entre le médecin et sa patiente, l'économiste de la santé, l'épidémiologiste et le décideur – disons l'assurance maladie. Chacun animé par ses propres valeurs, son propre combat ou objectif de vie et aussi son propre cadre éthique. Donner les chances maximales au patient qui est devant nous, ... ou faire profiter un maximum de patients des ressources limitées de l'assurance maladie ? Visons-nous un allongement maximal de la vie, ou une qualité de vie maximale ? Ou voulons-nous simplement prendre tout ce qu'il y a encore à prendre, aussi limité que ce soit ?

Ce n'est pas un débat facile, car choisir, c'est toujours renoncer. Et d'autant plus si les maigres gains que nous pouvons engranger doivent se payer au prix fort. Avec de l'argent qui pourrait, par exemple, encore renforcer l'offre de soins palliatifs. Ou mieux soutenir les aidants proches. Mais ce n'est pas ici le lieu pour ré-ouvrir le débat sur les prix. Dans ce rapport, nous nous limitons à rapporter les observations scientifiques sur l'efficacité et la sécurité des options en présence, et aussi sur leurs conséquences économiques. Puisqu'il y a toujours des choix à faire dans l'assurance maladie, autant que ceux-ci se fassent sur la base d'informations aussi complètes et transparentes possible. Le patient, le citoyen, y ont droit.

Christian LÉONARD
Directeur général adjoint

Raf MERTENS
Directeur général



■ RÉSUMÉ

SOMMAIRE

■	AVANT-PROPOS	1
1.	INTRODUCTION	3
2.	DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE	4
2.1.	EFFICACITÉ CLINIQUE ET SÉCURITÉ	4
2.2.	RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ.....	5
	2.2.1. Revue de la littérature	5
	2.2.2. Modèle économique.....	5
3.	EFFICACITÉ CLINIQUE ET SÉCURITÉ DU BEVACIZUMAB	5
3.1.	L'EFFICACITÉ DU BEVACIZUMAB EN 1 ^{RE} LIGNE SUR LA SURVIE GLOBALE ET LA QUALITÉ DE VIE N'EST PAS DÉMONTRÉE, MAIS CERTAINS SOUS-GROUPES POURRAIENT EN RETIRER UN BÉNÉFICE.....	5
3.2.	EFFET POSITIF DU BEVACIZUMAB EN 2 ^E LIGNE SUR LA SURVIE SANS PROGRESSION ET SUR UN ASPECT SPÉCIFIQUE DE LA QUALITÉ DE VIE, MAIS PAS SUR LA SURVIE GLOBALE.....	7
3.3.	EFFETS SECONDAIRES ACCEPTABLES	7
3.4.	QUALITÉ DE VIE ET SURVIE GLOBALE VERSUS SURVIE SANS PROGRESSION ?.....	8
3.5.	COMPARAISON DES PREUVES CLINIQUES AVEC LES REMBOURSEMENTS ACTUELS	9
4.	COÛT-EFFICACITÉ	13
4.1.	COÛT-EFFICACITÉ DANS LE CONTEXTE BELGE	13
4.2.	QUE RÉVÈLENT LES AUTRES ÉVALUATIONS ÉCONOMIQUES ?.....	13
4.3.	QUALITÉ DE VIE.....	14
4.4.	ÉVALUATIONS ÉCONOMIQUES DANS LE CADRE DES DEMANDES DE REMBOURSEMENT AUPRÈS DE L'INAMI.....	14
4.5.	FOCUS SUR LE SOUS-GROUPE DE STADE IV EN PREMIÈRE LIGNE	15
4.6.	ACCORDS CONFIDENTIELS ET MODIFICATIONS DES CONDITIONS DE REMBOURSEMENT.....	15
■	RECOMMANDATIONS	16



1. INTRODUCTION

En Belgique, le cancer de l'ovaire est le huitième cancer par ordre de fréquence chez la femme et il occupe la cinquième place comme cause de mortalité liée au cancer chez la femme. En 2014, 848 femmes ont été diagnostiquées avec un cancer de l'ovaire (ICD-O C56). Ce cancer évolue de façon silencieuse. En conséquence, environ 71,7 % de l'ensemble des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués à un stade avancé, lorsque la tumeur s'est déjà propagée en dehors de la région pelvienne jusqu'aux ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux ou au-delà du péritoine (stade III-IV).

En 2016, le KCE a publié un guide de pratique clinique pour le diagnostic, le traitement de première ligne et le suivi du cancer de l'ovaire. À un stade avancé, les approches recommandées sont la chirurgie cytoréductive (*debulking*) et la chimiothérapie. La chimiothérapie standard en première ligne repose sur l'association de carboplatine et de paclitaxel. Pour la chimiothérapie de deuxième ligne, on peut réutiliser cette association chez les patientes sensibles aux sels de platine, et le carboplatine peut être remplacé par du cisplatine. En cas d'allergie aux sels de platine, en cas de non-réponse de la tumeur aux sels de platine (tumeur réfractaire aux sels de platine) ou en cas de récurrence dans les 6 mois qui suivent ce type de chimiothérapie (tumeur résistante aux sels de platine), les options de traitement envisageables sont le paclitaxel seul, le chlorhydrate de doxorubicine liposomale pégylée (PLDH), le topotécan ou la gemcitabine.

Quant au bevacizumab, il a été décidé, lors du développement du guide de pratique clinique (2016), que l'évaluation de son rôle dans le traitement du cancer de l'ovaire ferait l'objet d'une évaluation HTA distincte.

À l'heure actuelle en Belgique, le bevacizumab est remboursé chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire dans trois situations :

1. Traitement de première ligne du stade FIGO IV d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, en association avec du carboplatine et du paclitaxel pendant 6 cycles de traitement au maximum, puis en monothérapie soit pendant une durée totale maximale de 15 mois, soit jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.
2. Première récurrence d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou d'un cancer péritonéal primitif, chez les patientes adultes sensibles aux sels de platine et n'ayant pas encore été traitées avec le bevacizumab, ni avec d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF, en association avec du carboplatine et de la gemcitabine pendant 6 à 10 cycles au maximum, puis en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie.
3. Traitement de deuxième ligne d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou d'un cancer péritonéal primitif, chez les patientes adultes résistantes aux sels de platine, n'ayant pas reçu plus de 2 lignes de chimiothérapie et n'ayant pas été traitées avec le bevacizumab, ni avec d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF, en association avec le paclitaxel, le topotécan ou le PLDH jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le présent rapport a pour objectif d'évaluer la sécurité, l'efficacité clinique et le rapport coût-efficacité du bevacizumab dans les situations suivantes : (1) en complément à une chimiothérapie de première ligne ; (2) pour le traitement d'un cancer de l'ovaire récidivant (sensible ou résistant aux sels de platine).

Dans cette synthèse, le terme 'cancer de l'ovaire' référerà toujours au cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif.



Encadré 1 – Qu'est-ce qu'une évaluation des technologies de santé (Health Technology Assessment – HTA) ?

L'objectif d'une HTA est d'éclairer les choix des décideurs politiques dans le développement d'une stratégie de santé sûre, efficace, durable et axée sur le patient. Une HTA est un processus de recherche scientifique multidisciplinaire qui vise à évaluer la sécurité, l'efficacité mais aussi l'acceptabilité économique, sociétale et éthique d'une technologie ou d'un produit. Ces différentes facettes ne sont pas nécessairement toutes traitées (de manière aussi approfondie) dans chaque HTA. En pratique, l'évaluation porte en premier lieu sur les aspects cliniques de l'efficacité et de la sécurité. Selon les résultats de cette évaluation clinique, on procède ensuite à l'évaluation du rapport coût-efficacité du produit ou de la technologie : quelle plus-value apporte-t-elle et à quel prix ? Cette information peut être utile lorsque l'on vise l'utilisation la plus efficace possible des ressources disponibles.

2. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

2.1. Efficacité clinique et sécurité

Nous nous sommes basés sur une revue systématique de la littérature médicale pour évaluer l'efficacité clinique et la sécurité du bevacizumab dans le cancer de l'ovaire. Nous avons recherché dans les bases de données (Cochrane Library, Medline et Embase) les revues systématiques et méta-analyses d'essais randomisés et contrôlés (RCT) ainsi que les RCTs individuels. Nous avons également consulté les sites de *Health Technology Assessment* (HTA), ainsi que les listes de références des articles inclus dans la revue de littérature, afin d'identifier des publications pertinentes supplémentaires. Nous avons ensuite demandé aux experts cliniques et aux producteurs de nous fournir toutes les informations sur les études cliniques et/ou les résultats non publiés. Enfin, une recherche a été effectuée sur le site web de la *Food and Drug Administration* (FDA) et dans les registres d'études cliniques.

La sélection des études et l'évaluation méthodologique de chaque étude ont été assurées par un chercheur du KCE. La qualité des revues systématiques a été évaluée à l'aide de la grille AMSTAR (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php). Dans le cas des RCT, nous avons utilisé l'outil d'évaluation du risque de biais de la *Cochrane Collaboration*.

Nous avons effectué les méta-analyses conformément aux recommandations décrites dans le *Cochrane Handbook* et à l'aide du logiciel *Review Manager* (RevMan 5.3).

Pour chaque résultat (*outcome*) défini comme critique ou important, nous avons utilisé la méthodologie GRADE (pour les revues systématiques) afin de déterminer le niveau de qualité des preuves (voir cadre 2).

Une description plus détaillée de la méthodologie générale peut être consultée dans le [KCE Process book](#).



2.2. Rapport coût-efficacité

2.2.1. Revue de la littérature

Nous avons effectué une recherche systématique de la littérature économique afin de dégager des données sur le rapport coût-efficacité du bevacizumab dans le traitement du cancer de l'ovaire. Les bases de données et sources suivantes ont été consultées : la base de données HTA du CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), les sites web des agences HTA, les bases de données POP (*Planned and Ongoing Projects*) des partenaires EUnetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*), la NHS EED (*CRD's Economic Evaluation Database*) ainsi que les bases de données Medline (OVID) et EMBASE.

2.2.2. Modèle économique

Conformément aux directives du KCE pour les évaluations économiques (voir KCE report 183), nous avons élaboré un modèle économique de santé adapté à la situation belge.

Ce modèle calcule le rapport coût-efficacité différentiel (*Incremental cost-effectiveness ratio – ICER*) pour le traitement du cancer de l'ovaire par bevacizumab en 1^{re} et en 2^e lignes, exprimé sous la forme de coûts additionnels par année de vie ajustée en fonction de la qualité (QALY – voir plus loin). Nous nous sommes basés sur quatre RCT internationaux, y compris deux analyses de sous-groupes pour lesquelles les effets les plus optimistes ont été présentés. Des analyses de sensibilité et des analyses de scénarios probabilistes ont été effectuées pour tenir compte de l'influence de l'incertitude autour des variables d'entrée sur les résultats, vérifier la robustesse des résultats et estimer l'impact de la modification des hypothèses spécifiques (par exemple, réduction des prix, extrapolation et scénarios de qualité de vie). Les résultats de ce modèle économique ont été validés par une vérification visuelle des courbes de survie modélisées en regard des courbes de Kaplan-Meier originales et en comparant les résultats de ce modèle avec ceux d'évaluations économiques antérieures.

3. EFFICACITÉ CLINIQUE ET SÉCURITÉ DU BEVACIZUMAB

3.1. L'efficacité du bevacizumab en 1^{re} ligne sur la survie globale et la qualité de vie n'est pas démontrée, mais certains sous-groupes pourraient en retirer un bénéfice

Pour le traitement du cancer de l'ovaire par bevacizumab en 1^{re} ligne, nous avons identifié deux RCT internationaux : GOG-0218 et ICON7.

Survie sans progression

Seule l'étude GOG-0218 démontre un effet significatif sur la survie sans progression chez des patientes avec un cancer de l'ovaire avancé non préalablement traité. L'augmentation de la survie sans progression a été évaluée à 3,8 mois (sur la base de l'étude primaire). L'étude ICON7 rapporte une amélioration de la survie sans progression de 2,4 mois avec le bevacizumab mais cet effet n'est pas statistiquement significatif. Toutefois, d'après GRADE (voir plus loin), nous ne pouvons avoir qu'une confiance modérée dans ces estimations en raison de lacunes méthodologiques.

Combiner ces deux études pour permettre une méta-analyse n'est pas pertinent, et ce, pour diverses raisons : les doses et les durées de traitement étaient différentes, de même que les stades de la maladie et la maladie résiduelle post-chirurgie. Les deux études ont également utilisé des définitions différentes de la survie sans progression.



Encadré 2 – Différences entre les études GOG-0218 et ICON7

GOG-0218

Doses utilisées et durée du traitement de maintenance : bevacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines pendant un maximum de 21 cycles

Stades de la maladie : toutes les patientes étaient en stade III ou IV ; 54% des patientes étaient en stade IV après résection chirurgicale ou en stade III avec une tumeur résiduelle > 1 cm.

Définition de la survie sans progression : basée sur les critères RECIST, la détérioration clinique générale ou le dosage du marqueur CA-125.

ICON 7

Doses utilisées et durée du traitement de maintenance : 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 5-6 cycles et continuation possible pendant 12 cycles supplémentaires.

Stades de la maladie : 81 % des patientes avaient un stade III ou IV et 31 % des patientes étaient en stade IV après résection chirurgicale ou en stade III avec une tumeur résiduelle > 1 cm.

Définition de la survie sans progression : basée sur les critères RECIST, la progression clinique ou symptomatique. Les dosages isolés du marqueur CA-125 n'étaient pas utilisés pour évaluer la progression de la maladie.

Survie globale

En ce qui concerne la survie globale, nous avons trouvé encore moins d'effet significatif. D'après GRADE, nous ne pouvons avoir qu'une confiance modérée dans ces estimations en raison de lacunes méthodologiques. Il est important de signaler que, dans chaque étude, la survie globale était un résultat secondaire ; de plus ces deux études manquaient de puissance statistique pour déceler un effet significatif.

Qualité de vie

Les résultats montrent une **détérioration précoce (à 18 semaines) de la qualité de vie, qui se normalise à plus long terme (60 semaines) dans l'étude GOG-0218 mais pas dans l'étude ICON7 (évaluation à 54 semaines)**. D'après GRADE, cet effet estimé est modérément fiable en raison de lacunes méthodologiques.

Analyse des sous-groupes dans les études individuelles

L'étude GOG-0218 montre des résultats significatifs sur la survie sans progression dans tous les sous-groupes ayant reçu le bevacizumab en traitement de maintenance (Stade III avec au maximum une maladie résiduelle ≤ 1 cm, stade III avec au maximum une maladie résiduelle >1 cm, et stade IV). **Un effet positif a également été trouvé sur la survie globale, mais dans le sous-groupe stade IV uniquement.**

L'étude ICON7 n'a mis en évidence d'effet significatif sur la survie sans progression que dans deux des trois sous-groupes préalablement définis : les patientes en stade FIGO I-III ayant une lésion résiduelle >1 cm et les patientes en stade FIGO III (inopérables) ou IV. En revanche, il n'y avait aucun effet significatif sur la survie globale dans ces deux sous-groupes.

Pour les **patientes à haut risque de progression** (stade FIGO IV ou stade FIGO III et maladie résiduelle >1cm après chirurgie de *debulking*), l'étude ICON7 a constaté une **amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale**. Ces deux sous-groupes peuvent être considérés comme les plus proches de la population de l'étude GOG-0218. Toutefois, même si l'analyse des sous-groupes était prédéterminée, la randomisation n'était pas stratifiée ; par conséquent, il existe toujours un risque de déséquilibre pronostique entre les groupes de traitement d'ICON7.

Enfin, il est à remarquer que, dans le rapport d'évaluation du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, UK, TA284), des scores de qualité de vie EQ-5D sont également rapportés, mais qu'ils n'ont jamais été publiés dans un article revu par les pairs (*peer-reviewed publication*). Malheureusement, ces scores n'ont pas été attribués par groupe de traitement mais par état de santé : « sans progression » versus « avec progression ». Ces résultats devraient idéalement être publiés de manière transparente par groupe de traitement, sans agrégation, de sorte que les



chercheurs puissent calculer l'impact non ajusté sur la qualité de vie par groupe de traitement.

Encadré 3 – Qu'est-ce que GRADE ?

GRADE (*Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*) est un système d'évaluation de la qualité des preuves scientifiques, utilisé notamment dans les revues systématiques. Pour plus d'information, voir le site web de GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) et le *Process book* du KCE (<http://processbook.kce.fgov.be/node/51>).

3.2. Effet positif du bevacizumab en 2^e ligne sur la survie sans progression et sur un aspect spécifique de la qualité de vie, mais pas sur la survie globale

Pour le traitement par bevacizumab en 2^e ligne, nous avons trouvé deux autres RCT internationaux publiés, les études AURELIA et OCEANS, ainsi qu'un RCT international non publié, l'étude GOG-0213.

Survie sans progression et survie globale

Chez les patientes atteintes d'une récurrence de cancer de l'ovaire on constate **un effet positif sur la survie sans progression, mais aucun effet sur la survie globale**. D'après GRADE, cet effet estimé est modérément fiable en raison de lacunes méthodologiques. En termes absolus, le gain de survie (médiane) sans progression est de 3,3 mois (étude AURELIA) et 4,0 mois (étude OCEANS). Ici aussi, il est important de préciser que pour chaque étude, la survie globale était un résultat secondaire et que les deux études manquaient de puissance statistique pour déceler un effet significatif.

Analyse des sous-groupes dans les deux études

Les constats mentionnés ci-dessus sont également vrais pour des sous-groupes spécifiques, à savoir les patientes sensibles aux sels de platine (études OCEANS et GOG-0213), les patientes résistantes aux sels de platine (étude AURELIA) et les patientes recevant concomitamment différents types de chimiothérapie (sous-groupes prédéfinis de l'étude AURELIA).

Qualité de vie

Dans ces essais en 2^e ligne, moins de patientes ont rapporté des symptômes abdominaux/gastro-intestinaux (douleurs, ascite, ...) mesurés à l'aide de l'EORTC QLQ-OV28 au cours de la chimiothérapie. En revanche, **aucune différence significative au niveau de la qualité de vie** n'a été constatée avec d'autres échelles d'évaluation (FOSI, EORTC QLQ-C30 et FACT-O-TOI). D'après GRADE, cet effet estimé est peu fiable principalement en raison de limitations méthodologiques et du manque de précision de l'évaluation.

3.3. Effets secondaires acceptables

Le bevacizumab est associé à des événements indésirables typiques (hypertension, hémorragies, accident thromboembolique et perforation intestinale) dont certains sont potentiellement mortels. Les méta-analyses réalisées dans le cadre du présent rapport (incluant les résultats des quatre RCT les plus pertinents) ont clairement confirmé ces observations. Dans l'absolu cependant, l'impact des plus graves de ces événements indésirables est plutôt limité. Par exemple, un risque relatif de 2,9 (IC à 95 % 1,44-5,82) pour une perforation gastro-intestinale de grade ≥ 2 se traduit par un effet absolu de 11 événements supplémentaires par 1 000 patientes (IC à 95 % 2-27)^a. Par conséquent, la toxicité du bevacizumab peut être considérée comme acceptable.

^a Voir tableaux GRADE dans l'annexe du rapport



3.4. Qualité de vie et survie globale versus survie sans progression ?

L'élément capital dans l'évaluation de la valeur ajoutée (ou non) d'une intervention de santé est l'importance relative attribuée aux différents résultats de cette intervention. Cette importance peut être déterminée par des facteurs culturels et dépend aussi des points de vue des parties concernées que sont les patients, les cliniciens ou les décideurs politiques.

Ainsi, la *Society of Gynecologic Oncology* considère que la survie globale et la survie sans progression sont toutes deux cliniquement importantes, même si les auteurs reconnaissent que la survie globale reste le critère d'évaluation le plus objectif et le mieux accepté, puisque moins sensible aux biais.

En guise de préparation au guide de pratique clinique du KCE sur le cancer de l'ovaire publié en 2016, il avait été demandé au groupe de travail de cliniciens de classer 11 questions de recherche et une liste de critères d'évaluation par ordre d'importance. Pour la plupart des questions relatives au cancer avancé, la survie globale et la qualité de vie étaient mieux classées que la survie sans progression.

Par ailleurs, des enquêtes^{b,c} menées auprès de femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire montrent qu'elles sont prêtes à accepter une survie sans progression plus courte pour éviter des effets indésirables sévères. Mais si une survie plus longue est possible, elles sont prêtes à accepter une toxicité plus importante. Les participantes ont également estimé que, pour qu'un nouveau produit soit utile, il doit allonger la survie sans progression et la survie globale de cinq mois au moins.

Quant aux études HTA, elles expriment les résultats des analyses économiques en termes de coûts supplémentaires par année de vie gagnée, ajustés ou non en fonction de la qualité de vie. Ici aussi, la préférence va aux deux résultats que les patientes trouvent les plus importants : le nombre d'années de vie gagnées et la qualité de vie. La survie sans progression est par contre considérée comme un résultat trop compliqué à interpréter, parce qu'il ne va pas toujours de pair avec une amélioration de la qualité de vie ou un allongement de la vie, comme dans l'exemple de l'amélioration de la survie sans progression de l'étude GOG-0218 alors que la qualité de vie à court terme se dégrade.

Le guideline EUnetHTA relatif au choix des résultats cliniques considère qu'une analyse qui se limite à la survie sans progression n'est pas suffisante pour les études sur des cancers métastatiques ; la qualité de vie et la survie globale doivent aussi être envisagées. Cette approche est soutenue par une revue systématique^d de huit méta-analyses dans des situations de cancers métastatiques, où six études montrent une faible corrélation entre la survie sans progression et la survie globale.

L'évaluation de la survie globale n'est toutefois pas simple dans le cas du cancer de l'ovaire, parce qu'elle requiert un échantillon important de patientes, ainsi qu'une durée d'observation suffisante avant les analyses définitives. De plus, le risque de masquer l'effet thérapeutique à cause de différences dans les traitements administrés après progression est bien réel. Ces raisons sont souvent invoquées pour préférer la survie sans progression à la survie globale comme résultat primaire, aussi bien dans les essais cliniques que dans les décisions politiques. Dans les analyses d'économie de la santé, ce problème est solutionné en incluant l'incertitude relative à l'impact du traitement sur la survie via la modélisation de l'intervalle de confiance rapporté dans les RCT.

^b Havrilesky LJ, Alvarez Secord A, Ehrisman JA, Berchuck A, Valea FA, Lee PS, et al. Patient preferences in advanced or recurrent ovarian cancer. *Cancer*. 2014;120(23):3651-9.

^c Minion LE, Coleman RL, Alvarez RD, Herzog TJ. Endpoints in clinical trials: What do patients consider important? A survey of the Ovarian Cancer National Alliance. *Gynecol Oncol*. 2016;140(2):193-8.

^d Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med*. 2015;175(8):1389-98.



Et enfin, en 2016, le KCE a publié une étude sur l'utilisation du *multi-criteria decision analysis* (MCDA) dans l'établissement de la liste des besoins médicaux non rencontrés.^e Dans ce processus, l'impact de la maladie sur la qualité de vie et les inconforts liés au traitement actuel revêtent une place importante, vu la grande importance que le citoyen belge y accorde, par rapport à un allongement de la seule espérance de vie.

3.5. Comparaison des preuves cliniques avec les remboursements actuels

À l'heure actuelle, le bevacizumab est remboursé en Belgique pour le traitement du cancer de l'ovaire dans les trois situations décrites dans l'introduction.

Dans le Tableau 1, les preuves cliniques sont placées en regard des critères de remboursement actuels.

En ce qui concerne le **remboursement du bevacizumab en 1^{re} ligne pour un cancer de stade IV**, l'analyse des sous-groupes de GOG-0218 montre un effet significatif sur la survie globale et sur la survie sans progression.

En ce qui concerne **les indications de traitement de 2^e ligne remboursées**, on n'a pas constaté d'effet significatif sur la survie globale (tant chez les patientes sensibles que résistantes aux sels de platine). Une amélioration significative de la survie sans progression a bien été observée, mais elle n'était pas accompagnée d'une amélioration de la qualité de vie.

^e KCE-rapport 272



Tableau 1 – Présentation des données cliniques et des résultats économiques pour le bevacizumab dans le traitement du cancer de l'ovaire

Remboursement actuel	Résultats cliniques		Survie globale (OS)		Qualité de vie (QoL)		Résultats économiques	
	Survie sans progression (PFS) Effet estimé	Conclusion	Effet estimé	Conclusion	Effet estimé	Conclusion	ICER	Impact budgétaire
Traitement de première ligne								
Population globale (patientes atteintes d'un stade avancé de cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif non préalablement traité)								
Bevacizumab 15 mg, throughout group (GOG-0218)	Hazard Ratio 0.77 (IC: 0.68 - 0.87) PFS médiane : non rapportée pour l'analyse actualisée.	Effet significatif sur PFS. (Confiance [GRADE]: MODEREE)	Hazard Ratio 0.89 (IC 0.75 - 1.04) OS médiane : non rapportée pour l'analyse actualisée.	Pas d'effet significatif sur OS. NOTE: Les deux essais cliniques ont rapporté la survie globale comme résultat secondaire.	FACT-O TOI 18 semaines : Médiane -2.2 (IC -3.75 à -0.65) 60 semaines : Médiane 1.0 (IC -0.93 à 2.93)	Détérioration précoce de la QoL. Dans l'essai GOG-0218 aucun effet n'a été obtenu à 60 sem..	En moyenne : €158000/QALY	Aucun résultat
Bevacizumab 7.5 mg (ICON7)	Hazard Ratio 0.93 (IC 0.83 - 1.05) Médiane PFS : 19.9 mois (IC 19.1 - 22.0) vs. 17.5 mois (IC 15.7 - 18.7)	Pas d'effet significatif sur PFS. (Confiance [GRADE]: MODEREE)	Hazard Ratio 0.99 (IC 0.85 - 1.14) Médiane OS : 58.0 mois (IC 52.4 - 66.9) vs. 58.6 mois (IC 53.5 - 67.5)	Individuellement, ils n'avaient pas la puissance statistique suffisante pour détecter une différence significative. (Confiance [GRADE]: MODEREE)	EORTC QLQ-C30 18 semaines : Médiane -5.2 (IC -7.32 à -3.08) 54 semaines : Médiane -6.4 (IC -8.86 à -3.94)	Dans l'essai ICON7 une détérioration persistante de la QoL a été rapportée à 54 sem.. (Confiance [GRADE]: MODEREE)	En moyenne : €443000/QALY	Aucun résultat
Sous-groupes								
Bevacizumab 15 mg, throughout group, stade IV (GOG-0218)	Stade FIGO IV, en combinaison avec carboplatine et paclitaxel pour un max. de 6 cycles et ensuite en monothérapie jusque soit un max. de 15 mois au total, soit progression de la maladie ou toxicité inacceptable.	Hazard Ratio 0.64 (IC 0.49 - 0.82) Médiane PFS : 12.8 mois (IC non rapporté) vs. 9.5 mois (IC non rapporté)	PFS significativement meilleure (Confiance [GRADE]: FAIBLE)	Hazard Ratio 0.72 (IC 0.53 - 0.97) Médiane OS : 40.6 mois (IC non rapporté) vs. 32.8 mois (IC non rapporté)	Effet significatif sur OS. (Confiance [GRADE]: FAIBLE, publié dans un résumé)	Aucun résultat	Apporte le meilleur ICER avec en moy. €52000/ QALY (selon un scénario plutôt optimiste).	Approximativement €6 mio/année
Bevacizumab 7.5mg, à risque élevé de progression FIGO stade IV, ou FIGO stade III et >1.0 cm de tumeur résiduelle après chirurgie de debulking (ICON7)		Hazard Ratio 0.73 (IC 0.60 - 0.93) Médiane PFS : 16.0 mois (IC 14.2 - 17.8) vs. 10.5 mois (IC 9.3 - 12.0)	PFS significativement meilleure (Confiance [GRADE]: FAIBLE)	Hazard Ratio 0.78 (IC 0.63 - 0.97) Médiane OS : 39.7 mois (IC 36.0 - 44.2) vs. 30.2 mois (IC 27.0 - 34.3)	OS significativement meilleure. (Confiance [GRADE]: FAIBLE)	Aucun résultat	En moy. : €82000/ QALY.	Aucun résultat



Remboursement actuel	Résultats cliniques				Qualité de vie (QoL)		Résultats économiques		
	Survie sans progression (PFS) Effet estimé	Conclusion	Survie globale (OS) Effet estimé	Conclusion	Effet estimé	Conclusion	ICER	Impact budgétaire	
Traitement de deuxième ligne									
Population globale (patientes ayant une rechute de cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif)									
Résultats agrégés	Hazard Ratio 0.48 (IC 0.41 - 0.57)	PFS significativement meilleure (Confiance [GRADE]: MODEREE)	Hazard Ratio 0.93 (IC 0.77 - 1.12)	Pas d'effet significatif sur OS. NOTE: Les deux essais cliniques (OCEANS et AURELIA) ont rapporté la survie globale comme résultat sec. Individuellement, ils n'avaient pas la puissance statistique suffisante pour détecter une diff. significative. (Confiance [GRADE]: MODEREE)	Aucun résultat		/	Aucun résultat	
Sous-groupes									
Sensibles aux sels de platine (OCEANS)	Première rechute, en combi. avec carboplatine et gemcitabine, durant 6 à 10 cycles et ensuite en monothérapie jusqu'à progression de la maladie.	Hazard Ratio 0.48 (IC 0.39 - 0.61) Médiane PFS : 12.4 mois (IC 11.4 - 12.7) vs. 8.4 mois (IC 8.3 - 9.7)	PFS significativement meilleure	Hazard Ratio 1.03 (IC: 0.79 - 1.33) Médiane OS : 33.3 mois (IC 29.8 - 35.5) vs. 35.2 mois (IC 29.9 - 40.3)	Pas d'effet significatif sur OS.	Aucun résultat		En moyenne : €587000/QALY	Aucun résultat
Résistantes aux sels de platine (AURELIA)	Traitement de deuxième ligne, en combinaison avec paclitaxel, topotécan ou doxorubicine liposomale pégylée jusqu'à progression de la	Hazard Ratio 0.48 (IC 0.38 - 0.60) Médiane PFS : 6.7 mois (IC 5.7 - 7.9) vs. 3.4 mois (IC 2.2 - 3.7)	PFS significativement meilleure	Hazard Ratio 0.85 (IC 0.66 - 1.08) Médiane OS : 16.6 mois (IC 13.7 - 19.0) vs. 13.3 mois (IC 11.9 - 16.4)	Pas d'effet significatif sur OS.	EORTC QLQ-OV28, proportion ayant ≥15% amélioration 8/9 semaines : Différence 12.7%	Proportion accrue de patientes obtenant une amélioration de 15% dans les symp. abdominaux – gastro-	En moyenne : €172000/QALY	Aucun résultat



Remboursement actuel	Résultats cliniques		Survie globale (OS)		Qualité de vie (QoL)		Résultats économiques	
	Survie sans progression (PFS) Effet estimé	Conclusion	Effet estimé	Conclusion	Effet estimé	Conclusion	ICER	Impact budgé- taire
maladie ou toxicité inacceptable.					(IC 4.4 - 20.9%) 16/18 semaines: Différence 9.9% (IC: 2.9 - 17.0%)	intestinaux (mesurés avec l'échelle EORTC QLQ- OV28) durant la chimio chez les patientes avec rechute résistantes aux sels de platine. L'effet du traitement s'étend jusqu'à 30 sem.. Aucune diff. de QoL n'a été mise en évidence avec d'autres instruments (FOSI et EORTC QLQ- C30). (Conf. [GRADE]: TRES FAIBLE)		



4. COÛT-EFFICACITÉ

4.1. Coût-efficacité dans le contexte belge

Du point de vue de l'économie de la santé, les ICER (voir encadré 3) que nous avons calculés pour le **traitement de 1^{re} ligne** par bevacizumab sont relativement élevés tant pour la population de l'étude GOG-0218 que pour celle d'ICON7. Ils s'élèvent respectivement à €158 000 et €443 000/QALY (Tableau 1). Même dans notre scénario le plus optimiste^f, basé sur le sous-groupe incluant les stades IV de l'étude GOG-0218, l'ICER moyen s'élève encore à €52 000/QALY. Les scénarios selon lesquels la qualité de vie était prise en compte, tels que les modèles soumis par le fabricant à NICE n'ont pas d'impact majeur sur ces résultats. Les paramètres qui influencent le plus l'ICER sont le prix du bevacizumab et la période d'extrapolation.

Dans le cas où, dans le scénario le plus optimiste déjà mentionné, on envisage une baisse de prix de 25 %, cela se traduit par un ICER d'environ €40 000 /QALY et avec une ristourne supérieure, allant jusqu'à 50 %, on atteint un ICER moyen d'environ €27 000 /QALY.

Pour **les traitements de 2^e ligne** par bevacizumab, les ICER sont aussi relativement élevés : l'ICER moyen calculé sur la base des études OCEANS et AURELIA s'élève respectivement à €587 000 et €172 000/QALY. Avec une ristourne de 90 %, l'ICER resterait à environ €89 000/QALY (sur la base de l'étude OCEANS) ou environ €26 000/QALY (sur la base de l'étude AURELIA).

Encadré 4 – Comment calcule-t-on le rapport coût-efficacité ? Une question d'ICER et de QALY

Une analyse coût-efficacité exprime les bénéfices d'une intervention de santé en termes d'années de vie gagnées ou d'années de vie ajustées pour la qualité de vie (QALY – *Quality-Adjusted Life-Year*) pour le patient. Lorsqu'une intervention coûte moins cher et apporte plus de bénéfices que la pratique standard, la décision est facile à prendre. Mais souvent, les interventions alternatives apportent bien un bénéfice pour la santé, mais coûtent plus que le traitement classique. Dans ce cas, on calcule le rapport entre le coût supplémentaire et le gain de durée de vie (ajusté ou non pour la qualité de vie). C'est ce que l'on appelle l'ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*).

4.2. Que révèlent les autres évaluations économiques ?

Les onze évaluations économiques que nous avons retenues indiquent également que les gains de santé obtenus avec le bevacizumab pour le traitement du cancer de l'ovaire sont relativement faibles en regard des coûts additionnels importants que génère ce traitement. Les ICER sont donc très élevés. Par conséquent, la majorité des résultats et des conclusions des auteurs ne sont pas en faveur du bevacizumab. Même dans la soumission du fabricant à NICE, l'ICER reste largement supérieur à la valeur seuil de NICE qui est de £20 000 à £30 000 par QALY, et ce tant en 1^{re} qu'en 2^e lignes, et aux doses enregistrées. Ces dossiers chiffrent en effet l'ICER probable entre, en moyenne, £145 000 par QALY pour GOG-0218 (bevacizumab en 1^{re} ligne) et £222 000 par QALY pour OCEANS (bevacizumab en 2^e ligne).

Ces résultats ont fait l'objet d'une lecture critique par l'*Evidence Review Group* de NICE, qui a estimé que les résultats des évaluations économiques seraient encore plus défavorables si les durées de traitement rapportées

^f Un scénario optimiste avec, entre autres, aucune altération de la qualité de vie, une extrapolation des résultats à un horizon de temps plus long avec une mortalité constante, sans inclusion de tous les coûts induits par les effets secondaires associés



dans les RCT sous-jacents étaient incluses dans le modèle (TA284 – bevacizumab en 1^{re} ligne) ou si les résultats les plus récemment publiés étaient modélisés (TA285 – bevacizumab en 2^e ligne).

Les meilleurs résultats ont été ceux d'une analyse de sous-groupes de l'étude ICON7. Le rapport du fabricant indiquait un ICER moyen de £33 000 par QALY. Mais étant donné qu'une dose non enregistrée (demi-dose) avait été utilisée dans cette étude, ces résultats n'ont plus été pris en compte par NICE par la suite. Dans notre étude, les résultats du sous-groupe stade IV étaient meilleurs que ceux du sous-groupe à haut-risque dans l'étude ICON7. L'analyse de sous-groupes stade IV n'avait jamais été modélisée dans une étude auparavant.

Les études publiées confirment que le prix du bevacizumab est une des variables les plus influentes.

4.3. Qualité de vie

Notre revue de la littérature économique ne nous a pas permis d'identifier de bonnes estimations de la qualité de vie, ni pour les groupes traités avec le bevacizumab, ni pour les groupes contrôles. Beaucoup de suppositions très différentes ont été émises en ce qui concerne l'impact du traitement sur la qualité de vie, certaines en faveur du médicament, d'autres en sa défaveur. Certains auteurs ont modélisé une diminution de la qualité de vie due à un nombre plus important d'effets secondaires, d'autres ont modélisé une amélioration au travers d'un allongement de la survie sans progression. Les RCT retenus n'ont mentionné aucune valeur pour la qualité de vie qui puisse être utilisable pour les évaluations économiques. Les valeurs utilisées dans les évaluations économiques sont notamment basées sur des opinions d'experts ou sur des études portant sur des populations similaires, ce qui implique un certain niveau d'incertitude.

Pour éviter ce type d'hypothèses, le guideline d'EUnetHTA sur la qualité de vie liée à la santé (HRQoL) recommande d'utiliser, en complément d'outils spécifiques aux pathologies étudiées, un outil générique (p.ex. EQ-5D) pour mesurer la qualité de vie, dont les résultats peuvent être exprimés sur une échelle de 0 (= décès) à 1 (= parfaite santé), de manière à pouvoir traduire les années de vie en QALY.

Dans notre scénario de base, nous n'avons modélisé ni d'amélioration, ni de détérioration de la qualité de vie. Les analyses de scénarios montrent en effet que le fait d'inclure les valeurs de qualité de vie comme rapporté par NICE dans la soumission du fabricant ne faisait pas varier fortement les valeurs d'ICER. Une détérioration à court terme de la qualité de vie comme celle liée au traitement par bevacizumab en 1^{re} ligne n'aurait clairement pas eu un impact positif sur nos résultats. Par conséquent, nos résultats modélisés sont relativement prudents.

4.4. Évaluations économiques dans le cadre des demandes de remboursement auprès de l'INAMI

Le dossier introduit par le fabricant auprès de l'INAMI pour le remboursement du bevacizumab dans le cancer de l'ovaire ne contenait aucune évaluation économique, même pas celle qui avait été préparée pour la soumission à NICE. En effet, les évaluations économiques ne sont exigées que pour les médicaments de classe 1 (càd lorsqu'une plus-value est revendiquée par la firme) et uniquement pour la première indication pour laquelle le remboursement est demandé. Or, le bevacizumab était déjà remboursé dans d'autres indications, comme le cancer du sein ou du côlon. Pourtant, le rapport coût-efficacité d'un même produit peut varier considérablement d'une indication à l'autre, en raison de différences d'efficacité, d'effets secondaires, d'influences sur la qualité de vie, de durées de traitement, etc. Des évaluations économiques auraient donc une importante valeur ajoutée pour soutenir des décisions rationnelles en matière d'élargissement de remboursement à d'autres indications.



4.5. Focus sur le sous-groupe de stade IV en première ligne

Lorsque les résultats globaux des études ne sont pas positifs de façon convaincante, il peut être tentant de se concentrer sur un sous-groupe spécifique, mais le risque est grand d'aller à la pêche aux données (« *data-dredging* ») plutôt que de respecter une approche méthodologiquement fondée. C'est pourquoi une série de critères ont été établis à l'échelle internationale pour déterminer quand des analyses de sous-groupes sont appropriées, comment les réaliser et comment les rapporter. Certains de ces critères sont remplis dans l'étude GOG-0218 ; les facteurs qui déterminent les sous-groupes et la justification de l'analyse de sous-groupes ont été formellement prédéfinis dans le protocole, et les facteurs qui déterminent les sous-groupes ont été évalués avant la randomisation. Les résultats des analyses de sous-groupes doivent en effet toujours être interprétés avec toute la prudence nécessaire. .

Pour NICE, les résultats de l'analyse du sous-groupe stade IV n'étaient pas suffisants pour justifier une remise à jour des guidelines.

À l'heure actuelle, le bevacizumab est remboursé en 1^{re} ligne pour le sous-groupe stade IV. Par conséquent, malgré le risque encouru de procéder à de telles analyses, nous avons décidé de réaliser une évaluation économique pour ce sous-groupe (voir section 4.1). Comme l'a mentionné NICE, des études de confirmation sont nécessaires pour renforcer la conclusion de cette analyse de sous-groupe. Au moins trois études incluant des patientes de stade IV sont actuellement en cours en première ligne. Nous recommandons de suivre attentivement les résultats de ces nouvelles études ainsi que les études de suivi à long terme des études déjà publiées. De cette façon, il sera possible de déterminer si l'impact positif sur la survie globale persiste à long terme, en particulier parce que la courbe de survie extrapolée dans notre modèle semble être plutôt optimiste, avec une survie de 10 % après 10 ans pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire au stade IV. Comme le montrent nos analyses de sensibilité, l'impact sur l'ICER de la restriction de la période d'extrapolation d'une durée de vie à dix ou cinq ans est substantiel pour cette analyse la plus optimiste du sous-groupe des patientes au stade IV.

Pour ce sous-groupe, l'impact budgétaire a été estimé à €6 millions, sur la base d'un coût de €40 000 par patiente et de 150 patientes par an (Tableau 1 – voir le rapport scientifique pour la justification de ces chiffres). Il n'a pas été tenu compte des éventuelles ristournes négociées sur le prix, qui restent confidentielles.

4.6. Accords confidentiels et modifications des conditions de remboursement

Le remboursement du bevacizumab pour le traitement du cancer de l'ovaire repose sur un accord confidentiel (convention selon l'article 81 de l'Arrêté Royal du 21 décembre 2001). Une première convention de 3 ans a été conclue le 1^{er} mars 2014 pour le traitement de première ligne du stade IV et le traitement d'une première récurrence chez les patientes sensibles aux sels de platine. Une deuxième convention de 3 ans a été conclue le 1^{er} juillet 2015 pour le traitement des patientes résistantes aux sels de platine. Les résultats des demandes de compléments d'informations scientifiques figurant dans la partie publique des contrats ont été communiqués par l'INAMI à l'équipe de recherche.

Par contre, nous n'avons pas eu accès au contenu des annexes confidentielles dans lesquelles sont précisées les conditions de ces conventions. Nous ignorons donc p.ex. si elles comprennent uniquement des accords prix/volumes. Nous n'avons donc pas pu effectuer nos modélisations sur la base du prix réel, mais seulement sur le prix officiel du marché. Pour contourner ce problème, nous avons réalisé des analyses de sensibilité pour toutes les études, avec des ristournes allant de 0% à 100%. Les résultats ont été présentés dans un schéma, par étude et de façon transparente ; les détails peuvent être trouvés dans le rapport scientifique.

La révision du remboursement d'un produit, par exemple au terme d'une convention selon l'art.81 est difficile à accepter d'un point de vue clinique. Cela exige au moins que des règles de remboursement appropriées soient expliquées aux différentes parties, dont les patients, les médecins et les fabricants. Lors de telles modifications de remboursement, il est évident que pour les patientes déjà sous traitement par bevacizumab, celui-ci ne soit pas interrompu.



■ RECOMMANDATIONS

À la Ministre de la Santé publique et aux commissions compétentes de l'INAMI

- Le KCE recommande de tenir compte, dans le processus de décision de (continuation du) remboursement du bevacizumab, des considérations d'efficacité clinique et d'économie de la santé résumées dans le tableau 1.
- Pour les patientes en stade IV, il faut rester attentifs aux résultats des études en cours.
- Actuellement, aucune évaluation économique n'est exigée pour les demandes de remboursement dans le cadre d'élargissements d'indications de médicaments de la Classe 1. Étant donné que le rapport coût-efficacité d'un médicament peut être très différent dans une autre indication, nous recommandons de demander aussi une évaluation économique pour les élargissements d'indications.

Aux fabricants de médicaments et de dispositifs médicaux

- Pour les futurs essais cliniques, nous recommandons de considérer comme résultats à mesurer non seulement la survie sans progression, mais également la survie globale et la qualité de vie, et ce, dès la conception de l'étude.
- Concernant l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé, EUnetHTA recommande, dans ses guidelines, d'inclure dans les protocoles de recherche non seulement des outils spécifiques à la maladie mais aussi des échelles génériques de qualité de vie (p.ex. EQ-5D). Nous recommandons de suivre cet avis et de publier les résultats en toute transparence.



COLOPHON

Titre :	Le Bevacizumab dans le traitement du cancer de l'ovaire – Résumé
Auteurs :	Mattias Neyt (KCE), Stephan Devriese (KCE), Cécile Camberlin (KCE), Joan Vlayen (KCE)
Coordinateur de projet :	Sabine Stordeur (KCE)
Rédaction de la synthèse :	Gudrun Briat (KCE), Karin Rondia (KCE), Sabine Stordeur (KCE)
Relecture :	Raf Mertens (KCE), Caroline Obyn (KCE), Leen Verleye (KCE)
Experts externes :	Joseph Kerger (Institut Jules Bordet, Bruxelles), Frédéric Kridelka (CHU Liège), Ignace Vergote (UZ Leuven), Peter Vuylsteke (Clinique et Maternité Sainte-Elisabeth Namur)
Stakeholders :	Caroline Lebbe (Landsbond der Christelijke Mutualiteiten – Alliance Nationale des Mutualités Chrétiennes), Ward Rommel (Kom op tegen kanker), Didier Vander Steichel (Fondation contre le cancer), Chris Van Hul (Landsbond van de Onafhankelijke Ziekenfondsen – Union Nationale des Mutualités Libres), Anne Vergison (Union Nationale des Mutualités Socialistes – Nationaal Verbond van Socialistische Mutualiteiten), Anouk Waeytens (RIZIV – INAMI)
Validateurs externes :	Keith Cooper (Southampton Health Technology Assessments Centre, Royaume-Uni), Isabelle Ray-Coquard (Université Claude Bernard Lyon, France), Nicholas Reed (Beatson Oncology Centre-Gartnavel General Hospital, Royaume-Uni)
Remerciements :	eHealth-platform – plate-forme eHealth : Nicolas Donnez Stichting KankerRegister/Fondation Registre du Cancer : Liesbet Van Eycken, Lien Asselman, Harlinde De Schutter, Nancy Van Damme InterMutualistisch Agentschap – Agence InterMutualiste : Ann Ceuppens, Dirk De Kesel, Carine Pochet, Birgit Gielen Technische Cel – Cellule Technique : Pascal Meeus, Ingrid Mertens, Yves Parmentier FOD Volksgezondheid – SPF Santé Publique : Albert Pirongs, Joelle Carton
Autres intérêts déclarés :	Appartenance à un groupe de parties prenantes pour lequel les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Anne Vergison (Membre de Solidaris – Mutualités Socialistes), Ignace Vergote (KULeuven), Peter Vuylsteke (Investigateur de l'étude AURELIA), Isabelle Ray-Coquard (GINECO group, GCIG, ENGOT) Propriétaire de parts de capital, d'options, d'actions ou d'autres instruments financiers : Ignace Vergote (KULeuven) Titulaire de droits de propriété intellectuelle (brevet, promoteur d'un produit, copyrights, marques déposées, etc.) : Ignace Vergote (KULeuven)



Honoraires ou autres compensations pour la rédaction d'une publication ou la collaboration à un tel travail : Ignace Vergote (KULeuven)

Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, d'investigateur principal (« principal investigator ») ou de chercheur : Joseph Kerger (participation à des études portant sur les tumeurs gynécologiques), Frédéric Kridelka (études BGOG), Nicholas Reed (collaborateur ICON7), Ignace Vergote (KULeuven), Peter Vuylsteke (Investigateur de l'étude AURELIA), Isabelle Ray-Coquard (Investigateur de l'étude AURELIA et ICON7)

Bourses, honoraires ou fonds pour un membre du personnel ou toute autre forme de compensation pour la conduite d'une recherche : Nicholas Reed (subsides reçus par le département pour mener des essais cliniques), Ignace Vergote (KULeuven)

Consultance ou emploi dans une société, association ou organisation à laquelle les résultats de ce rapport peuvent apporter des gains ou des pertes : Ignace Vergote (KULeuven), Peter Vuylsteke (consultance pour Roche)

Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement pour la participation à un symposium : Frédéric Kridelka (assemblées de l'ASCO), Nicholas Reed (subsides reçus pour des voyages d'études, des symposiums et la participation à un conseil consultatif), Ignace Vergote (KULeuven), Peter Vuylsteke (déplacement subsidié par Roche), Isabelle Ray-Coquard (Astra Zeneca, Pharmamar, Tesaro, Roche, Amgen)

Présidence ou fonction de responsable au sein d'une institution, d'une association, d'un département ou d'une autre entité pour lequel/laquelle les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Chris Van Hul (Membre du Groupe de travail « Article 81 »), Ignace Vergote (KULeuven), Anouk Waeytens (expert interne pour la Commission de Remboursement des Médicaments [CRM – INAMI] et membre du Groupe de travail « Article 81 »)

Autres intérêts possibles qui pourraient mener à un potentiel ou réel conflit d'intérêts : Caroline Lebbe (membre de la Commission de Remboursement des Médicaments [CRM – INAMI]), Ignace Vergote (KULeuven)

Layout :

Joyce Grijseels, Ine Verhulst

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Enfin, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**



Date de publication : 9 mai 2017
Domaine : Health Technology Assessment (HTA)
MeSH : Ovarian Neoplasms ; Bevacizumab ; Cost-Benefit Analysis
Classification NLM : WP 322
Langue : Français
Format : Adobe® PDF™ (A4)
Dépôt légal : D/2017/10.273/22
ISSN : 2466-6459
Copyright : Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce>.



Comment citer ce rapport ?

Neyt M, Devriese S, Camberlin C, Vlayen J. Le Bevacizumab dans le traitement du cancer de l'ovaire – Résumé Health Technology Assessment (HTA) Bruxelles : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2017. KCE Reports 285Bs. D/2017/10.273/22.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.