



## Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Olaparib (Lynparza)

**Indication :** En combinaison avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone, dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) chez l'adulte porteur d'une mutation délétère ou présumée délétère (germinale ou somatique) d'un gène *BRCA*, et chez qui la chimiothérapie n'est pas indiquée d'un point de vue clinique. La présence d'une mutation de *BRCA* doit être confirmée avant l'instauration du traitement par l'olaparib.

**Promoteur :** AstraZeneca Canada

**Recommandation finale :** Rembourser sous réserve de conditions.



## Résumé

### Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Lynparza?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Lynparza, en combinaison avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone, dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm), sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Lynparza ne doit être remboursé que chez les personnes atteintes de CPRCm porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* qui n'ont pas reçu de traitement de leur CPRCm par un inhibiteur de la signalisation du récepteur des androgènes, par un inhibiteur de poly(ADP-ribose) polymérase ou durant plus de quatre mois par un inhibiteur du CYP17. De plus, les personnes doivent être en assez bonne santé.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Lynparza, en combinaison avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone, doit être prescrit par un clinicien possédant une expertise dans le traitement du cancer de la prostate par des anticancéreux à action générale, et son coût, tout comme celui de l'abiratérone, doit être réduit.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que Lynparza, en combinaison avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone, peut retarder la progression de la maladie (d'après l'imagerie médicale) et améliorer la survie chez les personnes atteintes d'un CPRCm porteuses d'une mutation de *BRCA* comparativement au placebo, en combinaison avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone.
- Lynparza pourrait combler certains des besoins importants soulevés par les patients, notamment la prolongation de la survie.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Lynparza, en combinaison avec l'abiratérone, ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Compte tenu du coût de Lynparza et de l'abiratérone, qui doivent être pris en combinaison avec d'autres médicaments, une réduction du prix des deux médicaments (Lynparza et abiratérone) est nécessaire.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Lynparza, en combinaison avec l'abiratérone, devrait coûter aux régimes d'assurance



## Résumé

médicaments publics environ 15 millions de dollars sur les trois prochaines années.

### Autres renseignements

#### Qu'est-ce que le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique?

Le CPRCm est un cancer de la prostate qui s'est propagé à d'autres parties de l'organisme et qui ne répond pas au traitement qui abaisse les taux de testostérone. On estime que 24 600 personnes auront reçu un diagnostic de cancer de la prostate en 2022, dont 9 % présenteront une maladie métastatique. Le taux de survie à 5 ans pour le CPRCm est d'environ 26 à 28 %.

#### Besoins non comblés en contexte de cancer de la prostate résistant à la castration métastatique

Les traitements actuels ne permettent pas de guérir le CPRCm. Les patients atteints d'un CPRCm ont besoin de traitements efficaces qui prolongent la survie tout en améliorant ou en maintenant leur qualité de vie.

#### Combien coûte Lynparza?

On s'attend à ce que le traitement par Lynparza coûte annuellement environ 102 194 \$ par patient. En combinaison avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone, le coût attendu du schéma thérapeutique combiné est de 140 147 \$ par patient annuellement.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'olaparib, en combinaison avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone, dans le traitement de première intention du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) chez les adultes porteurs d'une mutation délétère ou présumée délétère (germinale ou somatique) d'un gène *BRCA*, et chez qui la chimiothérapie n'est pas indiquée d'un point de vue clinique, seulement si les conditions énumérées au [tableau 1](#) sont respectées.

## Justification

Un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo (PROpel, N = 796) a évalué l'efficacité et l'innocuité du traitement de première intention par l'olaparib, en combinaison avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone (ci-après désigné « olaparib combiné à l'abiratérone ») comparativement à l'abiratérone combinée au placebo et à la prednisone ou la prednisolone (ci-après désigné « abiratérone ») chez les personnes atteintes d'un CPRCm n'ayant pas reçu de traitement à action générale contre le CPRCm. Un sous-groupe de l'essai PROpel (N = 85) correspond à l'indication à l'étude : adultes atteints d'un CPRCm porteurs d'une mutation délétère ou présumée délétère (germinale ou somatique) d'un gène *BRCA*, et chez qui la chimiothérapie n'est pas indiquée d'un point de vue clinique. L'analyse portant sur ce sous-groupe montre que le traitement par l'olaparib combiné à l'abiratérone peut entraîner une augmentation cliniquement importante de la survie sans progression mesurée par radiographie (SSPr) et de la survie globale (SG) comparativement à l'abiratérone. Plus précisément, le rapport des risques instantanés (RRI) de la SSPr à la première date de fin de la collecte des données (30 juillet 2021) est de 0,23 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,12 à 0,43) à l'avantage de l'olaparib combiné à l'abiratérone. La SSPr médiane à cette même date n'a pas été atteinte dans le groupe recevant l'olaparib combiné à l'abiratérone et est de 8,38 mois (IC à 95 % non déclaré) dans le groupe de l'abiratérone. Concernant la SG, le RRI déclaré à la troisième date de fin de la collecte des données (12 octobre 2022) est de 0,29 (IC à 95 % de 0,14 à 0,56), à l'avantage de l'olaparib combiné à l'abiratérone.

Les patients ont exprimé le besoin d'avoir des traitements efficaces qui prolongent la survie, maintiennent leur qualité de vie, soulagent leurs symptômes, comportent moins d'effets secondaires et sont abordables et facilement accessibles. Comme il est décrit ci-dessus, le CEEP conclut que l'olaparib combiné à l'abiratérone pourrait répondre au besoin de prolonger la survie. Bien que les patients s'attendent à ce que les nouveaux traitements du CPRCm améliorent leur qualité de vie liée à la santé (QVLS), cet aspect n'a pas été démontré dans l'essai PROpel en raison de la très faible certitude des évaluations de la QVLS dans ce sous-groupe au moyen de l'échelle FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate*, évaluation fonctionnelle du traitement du cancer).

Le Comité considère le rapport cout/efficacité de l'olaparib, en combinaison avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone, comparativement à ceux de l'abiratérone et de l'enzalutamide d'après les données de l'essai PROpel et des preuves du contexte réel d'une étude de registre. Si l'on se fie au prix

soumis par le promoteur pour l'olaparib et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de l'olaparib en combinaison avec l'abiratéronne estimé est de 160 535 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à l'abiratéronne seule. À la lumière du cout de l'olaparib (102 000 \$ par patient annuellement), de l'exigence de l'indication approuvée par Santé Canada selon laquelle l'olaparib doit être pris en combinaison avec l'abiratéronne, et de la durée prolongée du traitement, aucune réduction du prix de l'olaparib ne permettrait d'atteindre un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée pour ce schéma thérapeutique combiné.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. L'olaparib en combinaison avec l'abiratéronne est remboursé dans le traitement de première intention chez les adultes (18 ans et plus) qui répondent à tous les critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. CPRCm exprimant une mutation génétique germinale ou somatique des gènes <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i>;</li> <li>1.2. aucun traitement antérieur du CPSCm ou du CPRC non métastatique par un TIRA;</li> <li>1.3. aucun traitement antérieur du CPRCm par un inhibiteur de PARP;</li> <li>1.4. aucun traitement du CPRCm par un inhibiteur du CYP17 (p. ex. abiratéronne) pour une période prolongée (consultez les conseils de mise en œuvre).</li> </ol>	Dans l'essai PROpel, le traitement par l'olaparib combiné à l'abiratéronne procure un avantage clinique chez le sous-groupe d'adultes (18 ans et plus) présentant une mutation de <i>BRCA</i> et n'ayant jamais reçu de traitement par un inhibiteur de PARP ou un inhibiteur du CYP17.  Bien que les patients ayant déjà reçu un TIRA dans le traitement du CPSCm étaient admissibles à l'essai PROpel, un seul des 399 participants à l'étude avait reçu l'enzalutamide dans ce contexte. On ne sait pas si ce patient était porteur d'une mutation de <i>BRCA</i> . De plus, il n'y a pas de données probantes sur l'utilisation successive de plusieurs TIRA chez les patients atteints d'un CPRCm. Par conséquent, le CEEP suggère de ne pas permettre le traitement par l'olaparib combiné à l'abiratéronne chez les patients ayant déjà reçu un TIRA en contexte de CPSCm.	La présence d'une mutation de <i>BRCA</i> doit être confirmée avant l'amorce du traitement par l'olaparib.  Les patients atteints d'un CPRCm traités par l'abiratéronne pour une période maximale de 4 mois devraient être admissibles au traitement par l'olaparib combiné à l'abiratéronne puisqu'une attente dans l'accès au test de dépistage des mutations de <i>BRCA</i> ne devrait pas empêcher un patient de recevoir le schéma thérapeutique combiné.
2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	L'essai PROpel porte sur des patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1.	Les personnes dont l'indice fonctionnel ECOG est de plus de 1 pourraient recevoir le traitement, à la discrétion du médecin traitant.
<b>Arrêt du traitement</b>		
3. Le remboursement de l'olaparib en combinaison avec l'abiratéronne se poursuit jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.	Les patients de l'essai PROpel abandonnent le traitement lorsqu'il y a progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Prescription</b>		
4. L'olaparib en combinaison avec l'abiratérone est remboursé lorsqu'il est prescrit par un clinicien possédant une expertise dans le traitement du CPRCm dans une clinique d'oncologie en consultation externe et une expertise dans les traitements à action générale.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux personnes chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	—
5. L'olaparib en combinaison avec l'abiratérone n'est pas remboursé s'il est utilisé en combinaison avec d'autres anticancéreux.	Aucune donnée ne vient appuyer l'efficacité et l'innocuité de l'olaparib en combinaison avec l'abiratérone lorsque ce traitement est utilisé en combinaison avec d'autres anticancéreux.	—
<b>Prix</b>		
6. Une baisse de prix.	<p>Le RCED de l'olaparib en combinaison avec l'abiratérone est de 160 535 \$ comparativement à l'abiratérone. À la lumière du coût de l'olaparib (102 000 \$ par patient annuellement) et de l'exigence de l'indication autorisée par Santé Canada selon laquelle il doit être pris en combinaison avec l'abiratérone, aucune réduction du prix de l'olaparib ne permettrait de faire en sorte que l'olaparib en combinaison avec l'abiratérone atteigne un RCED de 50 000 \$ par AVAQ gagnée.</p> <p>Si une réduction du prix est appliquée aux deux médicaments du schéma thérapeutique, une réduction de l'ordre de 79 % (soit une réduction de 79 % du prix de l'olaparib et du prix de l'abiratérone) serait nécessaire pour obtenir un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à l'abiratérone seule.</p>	—
<b>Faisabilité de l'adoption</b>		
7. La faisabilité de l'adoption de l'olaparib en combinaison avec l'abiratérone est examinée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; BRCA = gène du cancer du sein; CPRC = cancer de la prostate résistant à la castration; CPRCm = cancer de la prostate résistant à la castration métastatique; CPSCm = cancer de la prostate sensible à la castration métastatique; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PARP = poly-(ADP-ribose) polymérase; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; TIRA = traitement inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes

## Points de discussion

- Le CEEP reconnaît l'ampleur du bénéfice observé sur la SSPr et la SG dans le sous-groupe de patients porteurs de mutations de *BRCA* malgré les limites de l'analyse par sous-groupes et tient compte du mauvais pronostic des patients atteints d'un CPRCm. Dans le cadre de la discussion sur l'analyse par sous-groupes, le CEEP note que l'avantage clinique observé dans la population globale (SSPr) renforce la certitude de l'analyse par sous-groupes. En résumé, à la lumière de l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que l'olaparib en combinaison avec l'abiratérone peut offrir un avantage clinique aux patients atteints d'un CPRCm en première intention, en particulier au sous-groupe de patients porteurs d'une mutation du gène *BRCA1* ou du gène *BRCA2*.
- Les patients atteints d'un CPRCm ont exprimé le besoin d'avoir des options de traitements de rechange ayant moins d'effets secondaires. Dans l'essai PROpel, la proportion de patients du sous-groupe porteur de mutations d'un gène *BRCA* recevant l'olaparib en combinaison avec l'abiratérone qui a présenté des événements indésirables (EI), des événements indésirables graves (EIG), un abandon pour cause d'évènement indésirable (ACEI) et des effets néfastes notables est semblable à celle du groupe recevant l'abiratérone seule. Malgré l'incertitude des données probantes relatives à l'innocuité, le CEEP considère que certains patients pourraient accorder une plus grande importance au report de la progression de la maladie qu'à la réduction des effets secondaires. Les cliniciens experts considèrent que les effets néfastes sont maîtrisables et conformes aux attentes cliniques. La décision de recevoir le traitement et d'accepter les risques d'effets secondaires peut être prise par les patients qui sont bien informés de ces risques.
- La QVLS est un résultat d'importance pour les patients de la population à l'étude; cependant, l'effet de l'olaparib en combinaison avec l'abiratérone sur la QVLS est incertain en raison de la petite taille de l'échantillon, du déséquilibre dans les caractéristiques initiales des patients entre les groupes de traitement et des données déclarées insuffisantes sur la QVLS.
- L'estimation faite par l'ACMTS de l'impact budgétaire triennal est sensible aux hypothèses concernant la proportion de patients chez qui la chimiothérapie ne serait pas indiquée d'un point de vue clinique. Dans la pratique clinique, il n'existe pas de critères uniformes pour identifier ces patients. Cependant, on s'entend pour dire que l'identification de ces patients se ferait principalement en fonction du jugement clinique du médecin traitant guidé par de nombreux facteurs, notamment les caractéristiques du patient et ses préférences en matière de traitement. Puisque ce critère n'a pas de définition clinique uniforme, l'ACMTS a choisi une définition modérée de l'indication clinique pour la chimiothérapie qui représente les patients n'ayant pas reçu l'abiratérone ni l'enzalutamide dans le traitement du cancer de la prostate sensible à la castration ou résistant à la castration, laquelle est fondée sur les commentaires des cliniciens experts. Si une définition plus large est adoptée, l'impact budgétaire sera modifié en conséquence.
- Le CEEP note l'importance d'un dépistage génétique rapide des mutations des gènes *BRCA*, qui est nécessaire à l'amorce du traitement par l'olaparib en combinaison avec l'abiratérone, conformément à l'indication approuvée par Santé Canada. On note que la disponibilité du dépistage génétique

au moment du diagnostic varie au Canada, puisque le dépistage génétique avant le traitement de première intention du CPRCm n'est pas systématique dans toutes les provinces et tous les territoires participant au programme de l'ACMTS. Comme il s'agit d'un traitement de première intention du CPRCm qui dépend des résultats du dépistage génétique, on s'attend à une augmentation du nombre global de tests génétiques chez les patients atteints d'un cancer de la prostate, ce qui représenterait des coûts additionnels pour le système de soins de santé et pourrait influencer sur l'accès en temps opportun au dépistage.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Yoo-Joung Ko, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Terry Hawrysh, et M<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion** : Le 5 décembre 2023

**Absences** : Un membre est absent.

**Conflits d'intérêts** : Aucun.



ISSN : 2563-6596

**Avis de non-responsabilité** : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage** : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**L'ACMTS** : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement** : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.