

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du niraparib (Zejula) dans le traitement du cancer de l'ovaire

| | |
|---|--|
| Médicament | niraparib (Zejula) |
| Critère de remboursement demandé | En monothérapie dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire récidivant qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine. |
| Demandeur | GlaxoSmithKline |
| Fabricant | GlaxoSmithKline |
| Date de l'avis de conformité | Le 27 juin 2019 |
| Date de présentation de la demande | Le 7 février 2020 |
| Parution de la recommandation initiale | Le 3 juillet 2020 |
| Parution de la recommandation finale | Le 3 septembre 2020 |

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

Le CEEP formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et pris en compte la rétroaction des parties prenantes. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

| Cout du médicament | |
|---|--|
| Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) : | Le niraparib coûte 131,79 \$ la gélule de 100 mg. À la dose quotidienne recommandée de 300 mg (trois gélules de 100 mg) administrée par voie orale, le niraparib coûte 395,36 \$ par jour et 11 070,00 \$ par cycle de 28 jours. |

| | |
|--|--|
| <p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p> | <p>Le CEEP recommande le remboursement du niraparib en monothérapie dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire récidivant qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine si la condition suivante est respectée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • améliorer le rapport cout/efficacité jusqu'à un degré acceptable. <p>Les patientes admissibles doivent être atteintes d'un cancer sensible au platine, ce qui signifie que la progression de la maladie doit survenir au moins six mois après la fin d'une chimiothérapie à base de platine. Les patientes doivent avoir suivi au moins deux régimes de chimiothérapie à base de platine et présenter une réponse (complète ou partielle) au plus récent. Elles doivent avoir reçu au moins quatre cycles de leur plus récente chimiothérapie à base de platine avant d'entamer le traitement par le niraparib. Le traitement d'entretien par le niraparib doit être entamé dans les huit semaines suivant la dernière dose de la chimiothérapie à base de platine et se poursuivre jusqu'à l'atteinte d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie. Les patientes doivent avoir un bon indice fonctionnel et ne présenter aucune métastase active ou non maîtrisée au système nerveux central.</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation, car il constate que le traitement d'entretien par le niraparib procure un bénéfice clinique net comparativement au placebo (c.-à-d. le traitement symptomatique optimal avec une surveillance active) tenant à une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la survie sans progression (SSP), laquelle a été observée sans égard au statut mutationnel du gène de prédisposition au cancer du sein (BRCA), à un profil de toxicité gérable, mais non négligeable, et à l'absence d'effet nuisible sur la qualité de vie (QV). Le niraparib correspond aux valeurs des patientes en ce sens qu'il retarde la récurrence de la maladie tout en maintenant la QV. De plus, il répond au besoin d'avoir un nouveau traitement, particulièrement chez les patientes porteuses du gène BRCA de type sauvage, qui ont peu d'options de traitement.</p> <p>Le CEEP conclut qu'au prix proposé par le promoteur, le niraparib ne peut être considéré comme rentable comparativement à la surveillance active chez la population de patientes visée par la demande de remboursement. Le niraparib ne peut pas non plus être considéré comme rentable lorsqu'on le compare à l'olaparib chez les patientes porteuses d'une mutation germinale de BRCA. Les résultats du rapport cout/efficacité sont hautement incertains puisque la survie globale (SG) associée au niraparib est actuellement inconnue. Les hypothèses et les méthodes utilisées dans l'analyse économique pour estimer la SG à long terme procurée par le niraparib sont très incertaines. De plus, il n'y a pas de données probantes directes ou de données probantes indirectes solides pour comparer le rapport cout/efficacité du niraparib à celui de l'olaparib.</p> |
| <p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p> | <p>Ententes sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité</p> <p>Comme le CEEP constate que le niraparib offre un bénéfice clinique net, il propose aux autorités de la santé d'envisager de négocier des ententes de prix afin d'améliorer le rapport cout/efficacité du niraparib jusqu'à l'atteinte d'un niveau acceptable. Pour ce faire, une réduction du prix du médicament s'impose.</p> <p>Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.</p> |

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

| | |
|--------------------------------|---|
| Le bénéfice clinique | Les valeurs et les attentes des patients |
| L'évaluation économique | La faisabilité de l'adoption |

Le cancer épithélial de l'ovaire comprend un groupe hétérogène de tumeurs malignes épithéliales provenant des ovaires, des trompes de Fallope ou du péritoine. Le cancer de l'ovaire est la huitième cause en importance de tous les décès chez les Canadiennes et le cinquième cancer le plus mortel. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2020, 3 100 Canadiennes recevront un diagnostic un cancer de l'ovaire et que 1 950 femmes en mourront. Le carcinome séreux de haut grade est le type histologique le plus courant, représentant 60 % de tous les cancers épithéliaux de l'ovaire. En raison de l'apparition des symptômes et du diagnostic tardifs du cancer de l'ovaire, près de 70 % des femmes qui en sont atteintes reçoivent leur diagnostic à un stade avancé de la maladie (III ou IV), lequel est associé à un taux élevé de récurrence et est considéré comme incurable. La durée médiane sans récurrence est d'environ 18 mois, et la SG médiane est habituellement de moins de quatre ans. Le traitement de référence du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope et du cancer péritonéal primaire récidivants et sensibles au platine — ci-après désignés sous le nom collectif de cancer de l'ovaire — comprend un traitement systémique à base de platine, le plus souvent du carboplatine. Une maladie est dite sensible au platine lorsque sa récurrence survient au moins six mois après la fin du traitement. À la suite d'une réponse au traitement à base de platine, le traitement de référence est le plus souvent la surveillance active (c.-à-d. surveiller et attendre), qui consiste à surveiller la survenue d'une progression clinique afin de proposer une autre chimiothérapie à base de platine ou une chimiothérapie à agent unique avec ou sans bévécizumab. D'après le groupe d'orientation clinique (GOC), le bévécizumab est rarement utilisé au Canada en raison de son accessibilité variable dans les provinces et territoires. Chez toutes les patientes, la maladie devient un jour ou l'autre résistante au platine, résistance qui s'accroît parallèlement à l'exposition. Des stratégies d'entretien ont été étudiées afin de retarder ou de prévenir les récurrences. Chez les patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA, qu'elle soit germinale (héréditaire) ou somatique (limitée à la tumeur), l'olaparib, un inhibiteur des poly (adénosine diphosphate-ribose) polymérases (PARP), est approuvé et remboursé presque partout au Canada en traitement d'entretien après une réponse à une chimiothérapie à base de platine. Environ de 15 % à 20 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sont porteuses d'une mutation de BRCA et sont admissibles au traitement d'entretien par l'olaparib. Cependant, la plupart des patientes ne sont pas porteuses de cette mutation et ne sont donc pas admissibles à ce traitement. Elles sont surveillées activement après la fin de la chimiothérapie à base de platine. Par conséquent, un besoin important de traitement efficace pouvant prolonger la rémission demeure non comblé chez la majorité des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible au platine.

Le CEEP a discuté des résultats d'un essai de phase III mené à double insu et contrôlé par placebo (NOVA), qui évalue l'efficacité et l'innocuité du niraparib en traitement d'entretien chez les patientes atteintes majoritairement d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade, récidivant et sensible au platine. Dans l'essai NOVA, les patientes sont admises sans égard au statut mutationnel de BRCA; par conséquent, le placebo est considéré comme un traitement comparateur adéquat pour les patientes sans mutation de BRCA, mais pas pour les patientes porteuses de mutations germinales ou somatiques connues de BRCA, auquel cas le traitement comparateur approprié est l'olaparib. Dans le cadre de l'essai, deux cohortes indépendantes de patientes ont été réparties au hasard selon le statut germinale de BRCA (avec ou sans mutation). Les patientes sans mutation germinale de BRCA ont aussi été groupées selon la présence ou non d'une déficience de la recombinaison homologue (DRH) dans la tumeur et d'une mutation somatique de BRCA. En conséquence, pour ce qui est de l'efficacité primaire, trois populations ont été prédéfinies dans l'essai, soit les patientes porteuses d'une mutation germinale de BRCA, les patientes présentant des tumeurs avec DRH sans mutation germinale de BRCA, et la cohorte générale de patientes sans mutation germinale de BRCA.

Dans l'essai NOVA, une prolongation statistiquement significative de la SSP (le critère d'évaluation principal de l'essai) privilégiant le niraparib au placebo a été observée. Un bénéfice lié à la SSP a été observé dans les trois populations d'efficacité primaire, et le traitement a eu son effet le plus marqué chez les patientes porteuses d'une mutation germinale de BRCA, suivies des patientes sans mutation germinale de BRCA, mais avec DRH, puis de la cohorte générale de patientes sans mutation germinale de BRCA. Le CEEP remarque également la constance du bénéfice de SSP dans toutes les analyses par sous-groupes exploratoires, qui comprennent les analyses par caractéristiques démographiques et cliniques, et les sous-groupes de patientes sans mutation germinale de BRCA (mutation somatique de BRCA et avec DRH, gène BRCA de type sauvage avec DRH, et sans DRH). Toutefois, le test de dépistage de la DRH n'est pas un test clinique valide et n'est pas réalisé régulièrement dans la pratique clinique au Canada. Par conséquent, les résultats de l'analyse par sous-groupes fondés sur la présence ou l'absence de la DRH doivent être interprétés avec prudence. À l'instar du GOC, le CEEP croit que les décisions thérapeutiques ne devraient pas être guidées par le résultat du test de dépistage de la DRH seulement. Le bénéfice thérapeutique du niraparib a été observé dans tous les résultats secondaires en matière d'efficacité, y compris l'intervalle avant le premier traitement subséquent (IPTS), l'intervalle avant le

deuxième traitement subséquent (IDTS), l'intervalle sans chimiothérapie (ISC), la survie sans progression durant le traitement suivant (SSP-2), mais pas dans la SG. Les données sur la SG de l'essai NOVA étaient immatures au moment de l'analyse de l'efficacité primaire et malgré le suivi additionnel, ces données sont faussées par les traitements administrés après l'essai lors de la progression de la maladie qui comprennent un inhibiteur des PARP différent. En l'absence de données matures sur la SG, le CEEP partage l'avis du GOC et des patients selon lequel la SSP est un critère d'évaluation cliniquement important dans le cancer de l'ovaire récidivant puisque les objectifs du traitement d'entretien sont de retarder la récurrence et la chimiothérapie. Par conséquent, le Comité conclut que le bénéfice de SSP observé dans l'essai NOVA, sans égard au statut mutationnel de BRCA, représente une amélioration cliniquement importante de la SSP dans le contexte du cancer de l'ovaire récidivant. Le GOC ainsi que les cliniciens inscrits et le groupe de défense des intérêts des patients qui a fourni des commentaires pour cette demande soulignent que le remboursement du niraparib répondrait au besoin non comblé d'avoir un traitement d'entretien chez les patientes sans mutation de BRCA (gène BRCA de type sauvage).

Le CEEP discute du profil de toxicité du niraparib et remarque que la fréquence des événements indésirables (EI) de grade 3 ou supérieur est beaucoup plus élevée dans le groupe du niraparib que dans le groupe du placebo (74,1 % contre 22,9 %). Les EI de grade 3 ou supérieur les plus courants sont principalement les effets toxiques hématologiques, notamment la thrombopénie, l'anémie, la neutropénie, la fatigue et l'hypertension. La plupart des patientes du groupe du niraparib ont dû interrompre le traitement (66,5 %) ou réduire la dose (68,9 %) afin de gérer ces effets. Les ajustements de la dose ont été apportés tôt dans le traitement; en effet, la plupart des patientes avaient atteint leur dose ajustée individuelle au quatrième mois du traitement d'entretien. À près réduction de la dose de niraparib à 200 mg, dose reçue par la majorité des patientes de l'essai NOVA, la fréquence des EI de grade 3 ou supérieur a diminué, à l'exception de l'anémie et de l'hypertension, dont la fréquence a diminué à une dose de 100 mg. Malgré la réduction de la dose de niraparib, les patientes ont tout de même tiré un bénéfice clinique du traitement. En fonction de ces données, ainsi que des résultats des analyses exploratoires additionnelles des données de l'essai concernant la dose et les résultats en matière d'efficacité, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel une dose de départ de 200 mg devrait être envisagée chez les patientes susceptibles de présenter des EI, notamment les patientes pesant moins de 77 kg et ayant une numération plaquettaire faible (< 150 000/ μ l). Chez les patientes de l'essai, la fréquence du syndrome myélodysplasique (SMD) et de la leucémie myéloïde aigüe (LMA) est faible et similaire entre le groupe du niraparib et du placebo (1,4 % contre 1,1 %). Aucun décès n'est survenu durant le traitement dans l'un ou l'autre des groupes; cependant, une patiente du groupe du niraparib et deux patientes du groupe du placebo sont décédées de la LMA ou du SMD durant le suivi de l'étude. Un décès dans chaque groupe de traitement serait associé au traitement, selon l'investigateur. Le CEEP conclut donc que le profil de toxicité du niraparib est non négligeable, mais peut être géré par un choix adéquat de la dose de départ et un ajustement de la dose dans la phase précoce du traitement d'entretien.

Les résultats rapportés par les patientes de l'essai NOVA ont été mesurés au moyen du FOSI (pour *Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptom Index*), de l'indice d'utilité de la santé (IUS) et de l'échelle visuelle analogique (EVA) de l'EQ-5D-5L (pour *EuroQol 5 -Dimensions 5 -Levels*), et du questionnaire CIPN (pour *Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy*). Les symptômes les plus couramment signalés par les patientes sont le manque d'énergie, la douleur et les nausées. Dans le groupe du niraparib, tous les symptômes, à l'exception des nausées, sont soit demeurés stables ou se sont atténués durant le traitement; cependant, pour tous les symptômes évalués (douleur, fatigue, nausées, vomissements, ballonnements, crampes, inquiétude et QV), la différence entre les groupes de traitement n'atteint la différence minimale importante (DMI) à aucun moment. De manière similaire, la DMI n'est pas atteinte pour les résultats de l'EQ-5D-5L et du CIPN, sans égard à la cohorte de patientes. Pour le FOSI et l'EQ-5D-5L, les analyses ont montré que la toxicité hématologique associée au niraparib n'a pas d'effet négatif sur ces mesures, quelle que soit la cohorte de patientes. Par conséquent, la QV des patientes est maintenue durant le traitement d'entretien par le niraparib, malgré la fréquence accrue des effets toxiques hématologiques associés à ce médicament.

Le CEEP a discuté des commentaires reçus d'un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer de l'ovaire Canada (COC), et remarque que les patientes souhaitent avoir de nouveaux traitements qui prolongent l'intervalle sans récurrence et la survie, et qui améliorent la QV. De nombreuses patientes sondées estiment que leur maladie n'est pas bien gérée par les traitements ou les approches actuellement disponibles; plus particulièrement, elles ont mentionné les options de traitement limitées, surtout lorsque le gène BRCA est de type sauvage, et le risque élevé de récurrence comme étant leurs principales préoccupations. Les patientes sont prêtes à tolérer de nombreux effets secondaires associés à un nouveau traitement pour améliorer leur fonctionnement quotidien général et leur pronostic. Selon les données probantes de l'essai NOVA, le niraparib s'harmonise aux valeurs des patientes puisqu'il retarde la récurrence de la maladie et répond au besoin d'avoir une nouvelle option de traitement, particulièrement pour les patientes porteuses du gène BRCA de type sauvage qui n'ont actuellement pas d'option de traitement d'entretien remboursée. Les patientes souhaitent également améliorer leur QV. D'après l'essai NOVA, le traitement d'entretien par le niraparib n'améliore pas la QV, mais permet toutefois de la maintenir.

En plus de cet essai, le CEEP a discuté des résultats de trois comparaisons de traitements indirectes (CTI) sur le niraparib et l'olaparib. Deux CTI sont comprises dans la demande soumise à l'ACMTS pour orienter le modèle pharmacoéconomique qui appuie la demande de remboursement. La troisième CTI/métanalyse en réseau (MR) a été repérée par l'ACMTS, qui en a demandé une

copie aux fins d'examen. L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS remarque que les deux CTI comprises dans la demande ne sont disponibles qu'en format conférence et omettent des renseignements importants qui sont nécessaires à une évaluation critique exhaustive. D'après les résultats observés, aucune des deux CTI ne montre de différence entre l'olaparib et le niraparib quant à leur effet sur la SSP. En ce qui concerne les analyses des résultats en matière d'innocuité, les deux CTI montrent que l'olaparib est supérieur au niraparib, puisqu'il comporte un risque moindre d'EI de grade 3 ou 4 et d'EI menant à une interruption du traitement. Aucun traitement n'est supérieur à l'autre quant aux risques d'EI menant à l'abandon du traitement ou à une réduction de la dose. D'après ces résultats, le promoteur suppose que l'olaparib et le niraparib procurent une efficacité équivalente en ce qui a trait à la SSP et à la durée du traitement d'entretien. La troisième CTI/MR, réalisée par le promoteur du niraparib dans le cadre de sa demande au National Institute for Health and Care Excellence (NICE), a été fournie à l'ACMTS sous la forme d'un rapport non publié. Elle montre des résultats similaires à ceux des CTI fournies pour le modèle pharmacoéconomique. L'équipe des spécialistes de la méthodologie a soulevé des limites quant à cette CTI/MR, et le CEEP convient qu'elles peuvent fausser les estimations de l'effet relatif du traitement. Ces limites s'appliquent aux trois CTI puisqu'elles portent sur les données probantes du même essai. D'après les données probantes indirectes examinées dans le cadre de cette demande, l'hypothèse de l'efficacité équivalente de l'olaparib et du niraparib quant à la SSP est incertaine.

Le CEEP a discuté du rapport cout/efficacité du niraparib comparativement à celui de la surveillance active chez la population de patientes sans mutation germinale de BRCA et à celui de la surveillance active et de l'olaparib chez la population porteuse d'une mutation germinale de BRCA d'après la réanalyse de l'ACMTS, laquelle stratifie les résultats selon le statut de mutation germinale de BRCA. L'approche du promoteur pour estimer la SG avec le niraparib est une limite importante. Les données sur la SG de l'essai NOVA étant immatures et omises de l'analyse pharmacoéconomique du promoteur, l'ampleur du bénéfice des années de vie et des années de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) associé au niraparib est considérée comme hautement incertaine. On ne sait pas s'il y a un bénéfice lié à la SG associé au niraparib selon les données de l'essai disponibles. L'ACMTS a réalisé des analyses de cas afin d'explorer d'autres approches pour estimer la SG moyenne avec le niraparib, et le CEEP remarque que l'approche utilisée joue un rôle déterminant dans les résultats du rapport cout/efficacité. L'absence de données probantes directes et de données probantes indirectes solides pour estimer le rapport cout/efficacité comparatif du niraparib et de l'olaparib est également préoccupante, particulièrement en ce qui concerne la SG. Le CEEP conclut donc que le niraparib, au prix soumis, ne peut pas être considéré comme rentable comparativement à la surveillance active chez la population sans mutation germinale de BRCA ou à la surveillance active ou à l'olaparib chez la population porteuse de la mutation germinale de BRCA. Le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du scénario de référence du promoteur est inférieur à celui estimé dans la réanalyse de l'ACMTS chez la population sans mutation germinale de BRCA. À la fois dans l'analyse du promoteur et dans la réanalyse de l'ACMTS sur la population porteuse de la mutation germinale de BRCA, le niraparib est inférieur à l'olaparib (c.-à-d. que le niraparib est associé au même nombre d'AVAQ gagnées, mais est plus dispendieux); par conséquent, les résultats doivent être interprétés avec prudence étant donné l'incertitude associée à la SG moyenne estimée avec le niraparib.

Dans l'analyse de l'impact budgétaire (AIB), les facteurs influençant le plus l'incidence budgétaire sont la taille de la population admissible et le moment auquel les patientes commencent le traitement. Le GOE considère que la taille de la population admissible calculée par le promoteur est sous-estimée puisqu'il l'a restreinte aux patientes atteintes d'un carcinome sévère de haut grade. De plus, selon les lignes directrices du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés, les patientes ne commenceraient pas un traitement d'entretien tous les trois mois. L'utilisation d'estimations mises à jour par le GOE mène à une incidence budgétaire globale plus élevée lorsqu'on la compare à celle du promoteur. Le CEEP a aussi discuté des commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) concernant les facteurs associés aux traitements actuellement financés, la population admissible, les facteurs de mise en œuvre et la séquence et la priorité de traitement. Ces questions sont abordées en détail au tableau récapitulatif de l'annexe 1.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP s'est penché sur la rétroaction de tous les groupes d'intervenants et a axé ses délibérations sur les commentaires du groupe de cliniciens inscrits (conseil consultatif sur les médicaments [CCM] contre les cancers gynécologiques d'Action Cancer Ontario), qui est le seul groupe d'intervenants qui n'appuie pas la conversion rapide de la recommandation initiale en recommandation finale. Le groupe de cliniciens inscrits a exprimé certaines préoccupations concernant le niraparib en traitement d'entretien chez les patientes sans mutation de BRCA ni DRH. Il soulève que bien que ce sous-groupe de patientes soit compris dans la cohorte sans mutation germinale de BRCA de l'essai NOVA, il doute que le bénéfice de la SSP médiane absolue de 3,1 mois (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,58; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,36 à 0,92) soit significatif comparativement aux effets toxiques importants du médicament et aux dépenses potentiellement énormes, puisqu'il croit qu'une grande proportion de ce groupe de patientes sera admissible au médicament. Le groupe de cliniciens inscrits n'est pas d'accord avec la position du CEEP selon laquelle le test de dépistage de la DRH ne devrait pas être requis puisqu'il n'est pas validé cliniquement, et croit plutôt le contraire — que ce test est essentiel pour identifier les patientes qui tireront le plus grand bénéfice clinique du traitement d'entretien par le niraparib. L'efficacité du médicament dans le sous-groupe de patientes sans mutation germinale de BRCA et sans DRH est évaluée dans le cadre d'une analyse exploratoire de l'essai NOVA qui n'a pas la puissance nécessaire pour détecter la différence de SSP entre les groupes de traitement. À la lumière des résultats de l'analyse de l'efficacité primaire de l'essai, qui montrent que le critère d'évaluation principal a été atteint dans les trois populations prédéfinies pour

l'efficacité (mutation germinale de BRCA, sans mutation germinale de BRCA avec DRH, et sans mutation germinale de BRCA générale), tenant à une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la SSP, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel il n'y a pas de justification statistique pour empêcher les patientes sans BRCA ni DRH de recevoir le niraparib étant donné qu'elles font partie de la cohorte générale sans mutation germinale de BRCA. Comme le remarque le GOC, il n'y a pas de données de l'essai NOVA portant expressément sur l'efficacité du niraparib chez les patientes qui ne présentent pas de DRH et qui ne sont pas porteuses de mutations de BRCA étant donné que le sous-groupe de patientes sans mutation germinale de BRCA et sans DRH comprend des patientes porteuses de mutations somatiques de BRCA. Le CEEP conclut que la recommandation initiale est fondée sur les données probantes disponibles de l'essai NOVA et que les cliniciens peuvent agir à leur discrétion et selon leur expérience clinique lorsqu'ils envisagent le niraparib en traitement d'entretien chez une patiente. Le CEEP a également discuté de commentaires du groupe de cliniciens inscrits sur le test de dépistage de la DRH, mais il maintient sa position originale selon laquelle la décision de traitement dans le cancer de l'ovaire ne devrait pas être guidée par la présence de la DRH. Cette position tient compte du fait que la capacité du test à prévoir une réponse aux inhibiteurs de PARP en se fondant sur des variations génomiques spécifiques de la DRH n'a pas encore été validée cliniquement, de l'inégalité des tests offerts dans les centres canadiens et de son accès et de son utilisation limités dans la pratique canadienne.

De plus, à la suite d'une demande de clarification du GCP, l'ACMTS a réalisé des analyses de cas sur le rapport coût/efficacité et l'incidence budgétaire afin d'explorer l'impact du niraparib offert à une dose initiale de 200 mg plutôt que de 300 mg, étant donné que la dose initiale de 200 mg pourrait être envisagée chez les patientes pesant moins de 77 kg ou ayant une numération plaquettaire inférieure à 150 000/µl afin de réduire leur risque d'EI. Il est important de noter que ces analyses de cas tiennent seulement compte de la réduction des coûts associée à une réduction de la dose de départ et ne prennent pas en considération les changements possibles à l'efficacité ou à l'innocuité du niraparib. La dose de départ de 200 mg de niraparib entraîne une diminution du RCED chez la population sans mutation germinale de BRCA. Dans la population porteuse de la mutation germinale de BRCA, l'analyse de cas montre que l'olaparib est inférieur au niraparib. La dose de départ de 200 mg de niraparib réduit l'incidence budgétaire du médicament chez les populations avec ou sans mutation germinale de BRCA.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du promoteur;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer de l'ovaire Canada (COC);
- les commentaires d'un groupe de cliniciens inscrits, CCM contre les cancers gynécologiques d'Action Cancer Ontario;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients, COC;
- un groupe de cliniciens inscrits, CCM contre les cancers gynécologiques d'Action Cancer Ontario;
- le GCP;
- le promoteur, GlaxoSmithKline.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP recommande le remboursement du niraparib en monothérapie dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire récidivant qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine à condition que le rapport coût/efficacité soit amélioré pour atteindre un niveau acceptable. Selon la rétroaction obtenue au sujet de cette recommandation, le groupe de défense des intérêts des patients (Cancer de l'ovaire Canada), le GCP et le promoteur appuient tous la recommandation initiale ainsi que sa conversation rapide en recommandation finale, alors que le groupe de cliniciens inscrits (CCM contre les cancers gynécologiques d'Action Cancer Ontario) appuie en partie la recommandation, mais n'appuie pas sa conversation rapide. Le groupe de cliniciens inscrits émet des réserves quant à la population de patientes admissible et n'est pas d'accord avec la position voulant que le test de dépistage de la DRH ne soit pas requis puisqu'il n'est pas validé cliniquement.

Bénéfice clinique global

Portée de l'examen du PPEA

L'examen vise à comparer l'efficacité et l'innocuité du niraparib en monothérapie à celles du traitement de référence (c.-à-d. le traitement symptomatique optimal et la surveillance active, et l'olaparib pour les patientes porteuses de mutations germinales de BRCA) dans le traitement d'entretien des femmes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire récidivant qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine.

Étude retenue : un essai de phase III mené à double insu et contrôlé par placebo

L'étude NOVA est un essai clinique randomisé international de phase III, mené à double insu et contrôlé par placebo qui compare le niraparib au placebo dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible au platine. L'essai a été mené dans 107 sites dispersés dans 15 pays, dont neuf sites au Canada.

Les patientes admissibles présentent majoritairement un cancer de l'ovaire séreux de haut grade, ont un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou de 1 et ont une sensibilité prouvée au traitement à base de platine. Les patientes doivent avoir reçu au moins deux traitements antérieurs à base de platine. Pour leur pénultième traitement (c.-à-d. avant-dernier) à base de platine avant leur admission à l'étude, les patientes doivent présenter une maladie sensible au platine après ce traitement, qui est définie par une réponse complète ou partielle et une progression de la maladie plus de six mois après la fin du dernier cycle de traitement à base de platine. Pour leur dernier traitement à base de platine avant la répartition aléatoire, les patientes doivent avoir reçu au moins quatre cycles de traitement et, par la suite, présenter une réponse complète ou partielle à ce dernier traitement et une maladie résiduelle observable de moins de 2 cm et avoir un taux de CA 125 se situant dans la fourchette normale ou présenter une diminution du taux de CA 125 de plus de 90 % stabilisé depuis au moins sept jours. Les patientes sont réparties au hasard pas plus de huit semaines après l'administration de leur dernière dose du traitement à base de platine. Les patientes sont exclues de l'étude si elles présentent des métastases au cerveau non maîtrisées et symptomatiques ou si elles ont déjà reçu un traitement par un inhibiteur des PARP. Un test de détection des biomarqueurs est réalisé chez toutes les patientes afin de déterminer le statut du gène BRCA et la présence de la DRH dans les tumeurs individuelles.

Au total, 553 patientes admissibles sont réparties aléatoirement dans un rapport de 2:1 dans deux groupes, l'un recevant le niraparib et l'autre, le placebo. La répartition aléatoire s'est faite séparément dans deux cohortes de patientes en fonction du statut mutationnel germinale de BRCA : 203 patientes forment la cohorte porteuse de la mutation germinale de BRCA et 350 patientes forment la cohorte sans mutation germinale de BRCA. Les patientes de la cohorte sans mutation germinale de BRCA ont aussi été groupées selon la présence de la DRH et d'une mutation somatique de BRCA; cette cohorte est formée de patientes présentant des tumeurs avec DRH et mutation somatique de BRCA (n = 47), de patientes présentant des tumeurs avec DRH et BRCA de type sauvage (n = 115), et de patientes présentant des tumeurs sans DRH, présentant ou non une mutation somatique de BRCA (n = 134). La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction des facteurs suivants : le délai avant la progression après le pénultième traitement à base de platine reçu avant l'admission à l'étude (6 à 11 mois et 12 mois et plus), l'utilisation du bévacicumab dans le pénultième ou le dernier régime à base de platine reçu, et la meilleure réponse durant le dernier traitement à base de platine (complète ou partielle).

Les patientes assignées au groupe du niraparib ont reçu une dose orale de 300 mg par jour en cycles de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie, à l'atteinte d'une toxicité inacceptable, au décès, au retrait du consentement ou à la perte de vue durant le suivi. Les patientes assignées au groupe du placebo ont suivi le schéma thérapeutique du niraparib. Au moment du verrouillage de la base de données (VBD), la durée médiane de l'exposition au médicament à l'étude était plus longue dans le groupe du niraparib que dans le groupe du placebo, soit environ neuf cycles contre six cycles. Bien que la dose de départ du niraparib soit de 300 mg une fois par jour, la dose la plus couramment utilisée est de 200 g.

Population étudiée : l'âge médian varie de 57 à 63 ans; la plupart des patientes sont atteintes d'une maladie sévère de stade IIIC, ont un indice fonctionnel ECOG de 1, et ont reçu au moins deux traitements antérieurs à base de platine.

Dans la cohorte porteuse de la mutation germinale de BRCA, 138 patientes ont été réparties aléatoirement dans le groupe recevant le niraparib et 65 patientes dans le groupe recevant le placebo. L'âge moyen des patientes est de 57,0 ans et de 58,0 ans. Dans la cohorte sans mutation germinale de BRCA, 234 patientes ont été réparties dans le groupe recevant le niraparib et 116 patientes dans le groupe du placebo, et l'âge médian des patientes est de 63,0 ans et de 60,5 ans. Dans l'ensemble, les caractéristiques cliniques et démographiques initiales des patientes admises à l'étude sont généralement équilibrées entre les groupes de traitement et les cohortes. Dans les deux cohortes (fourchette dans les groupes de traitement), la majorité des patientes sont de race blanche (de 84,6 % à 89,1 %), ont un indice fonctionnel ECOG de 0 (de 65,9 % à 73,8 %), ont un cancer de stade IIIC (de 55,4 % à 63,7 %)

dont le site primaire de la tumeur est l'ovaire (de 81,5 % à 88,4 %), et présentent moins de trois sites métastatiques (de 61,5 % à 68,1 %). Le poids moyen des patientes varie de 66,7 kg à 69,6 kg. Presque toutes les patientes de l'étude ont reçu plus de trois régimes antérieurs de chimiothérapie et au moins deux traitements antérieurs à base de platine; une petite proportion de patientes a reçu un traitement antérieur par le bévacicumab (de 23,9 % à 26,2 %). Pour la majorité des patientes, plus de 12 mois se sont écoulés entre la fin de leur pénultième traitement à base de platine et la progression de la maladie (de 60 % à 62,1 %). Dans chaque groupe de traitement, une proportion similaire de patientes présente une réponse complète (de 50 % à 51,7 %) ou partielle (de 48,3 % à 50 %) à titre de meilleure réponse à leur plus récent traitement à base de platine.

Principaux résultats quant à l'efficacité : prolongation de la SSP statistiquement significative et cliniquement importante quel que soit le statut mutationnel; les données sur la SG sont immatures

Le principal résultat en matière d'efficacité dont le CEEP a discuté est la SSP déterminée par un examen clinique et radiologique central indépendant (qui est le critère d'évaluation principal de l'étude). Les résultats secondaires évalués sont la SG, l'IPTS, l'IDTS, l'ISC, la SSP-2, et les résultats rapportés par les patientes, dont les questionnaires FOSI, EQ-5D-5L et CIPN.

Pour ce qui est de l'efficacité primaire, trois populations ont été analysées : les patientes porteuses d'une mutation germinale de BRCA, les patientes présentant des tumeurs avec DRH sans mutation germinale de BRCA, et la cohorte générale sans mutation germinale de BRCA. Des analyses exploratoires additionnelles ont également été prédéterminées et réalisées dans trois sous-groupes de la cohorte sans mutation germinale de BRCA : les patientes présentant des tumeurs avec DRH et une mutation somatique de BRCA, les patientes présentant des tumeurs avec DRH et BRCA de type sauvage, et celles présentant des tumeurs sans DRH.

Le 20 juin 2016, date du VBD, la durée médiane du suivi était de 16,4 mois dans la cohorte porteuse d'une mutation germinale de BRCA, de 17,4 mois dans la cohorte sans mutation germinale de BRCA, et de 16,9 mois dans toute la population de l'étude. À cette date, l'essai NOVA avait atteint son critère d'évaluation principal, tenant à une augmentation statistiquement significative de la SSP dans le groupe du niraparib comparativement à celle du groupe du placebo dans les trois populations d'évaluation de l'efficacité primaire. Dans la cohorte porteuse de la mutation germinale de BRCA, la SSP médiane est de 21,0 mois dans le groupe du niraparib et de 5,5 mois dans le groupe du placebo, ce qui correspond à un bénéfice absolu de 15,5 mois (RRI = 0,27; IC de 0,17 à 0,41; $P < 0,0001$). Dans la cohorte sans mutation germinale de BRCA, mais avec DRH, la SSP médiane est de 12,9 mois dans le groupe du niraparib et de 3,8 mois dans le groupe du placebo, ce qui correspond à un bénéfice absolu de 9,1 mois (RRI = 0,38; IC à 95 % de 0,24 à 0,59; $P < 0,0001$). Dans la cohorte générale sans mutation germinale de BRCA, la SSP médiane est de 9,3 mois dans le groupe du niraparib et de 3,9 mois dans le groupe du placebo, ce qui correspond à un bénéfice absolu de 5,4 mois (RRI = 0,45; IC à 95 % de 0,34 à 0,61; $P < 0,0001$). Pour les trois groupes d'évaluation de l'efficacité, la proportion estimée de patientes chez qui la maladie n'a pas progressé après 6, 12, 18 et 24 mois est plus élevée dans le groupe du niraparib que dans le groupe du placebo. Les résultats de toutes les analyses par sous-groupes prédéterminées pour la SSP sont cohérents avec les résultats de l'analyse de l'efficacité primaire.

Le 20 juin 2016, date du VBS, les données sur la SG étaient immatures d'après un total de 95 décès (maturité de 17 %), les données étant censurées pour plus de 75 % des patientes dans les deux groupes de traitement. Il n'est pas possible d'estimer la SG médiane dans les groupes de traitement de toute la population de l'étude (RRI = 0,74; IC à 95 % de 0,45 à 1,20) ni dans les groupes de traitement des trois groupes d'évaluation de l'efficacité primaire. Dans la cohorte porteuse de la mutation germinale de BRCA, un total de 24 patientes sont décédées, soit 16 (12 %) dans le groupe du niraparib et 8 (12 %) dans le groupe du placebo (RRI = 0,91; IC à 95 % de 0,36 à 2,28). Dans la cohorte sans mutation germinale de BRCA, mais avec DRH, 30 patientes sont décédées, soit 23 (22 %) dans le groupe du niraparib et 7 (13 %) dans le groupe du placebo (RRI = 1,39; IC à 95 % de 0,57 à 3,42). Dans la cohorte générale sans mutation germinale de BRCA, 71 patientes sont décédées, soit 44 (19 %) dans le groupe du niraparib et 27 (23 %) dans le groupe du placebo (RRI = 0,74; IC à 95 % de 0,45 à 1,20). Les résultats des autres critères d'évaluation secondaires (ISC, SSP-2, IPTS et IDTS) sont cohérents avec l'analyse de l'efficacité primaire et montrent tous des estimations de l'effet du traitement qui privilégient le niraparib par rapport au placebo. Le promoteur a indiqué qu'une mise à jour de l'analyse de la SG serait effectuée lorsque la maturité des données atteindrait 60 %.

Résultats rapportés par les patientes : la QV est maintenue avec le traitement d'entretien par le niraparib

Afin d'évaluer la QV liée à la santé, les questionnaires FOSI, EQ-5D-5L et CIPN ont été administrés lors de la visite de sélection, tout au long du traitement (toutes les huit semaines jusqu'au cycle 14, puis toutes les 12 semaines par la suite), au moment de l'arrêt du traitement à l'étude, et huit semaines après la dernière dose de niraparib ou de placebo. Lorsqu'une patiente arrête le traitement, on recueille ses résultats au moment de l'arrêt et lors d'une visite postprogression environ huit semaines (plus ou moins deux semaines) plus tard. Dans les deux groupes de traitement de chaque cohorte, les taux de participation sont supérieurs à 75 % à tous les moments d'évaluation jusqu'au cycle 6, mais ne sont pas mentionnés au-delà de ce cycle de traitement, sauf pour le questionnaire FOSI après la progression de la maladie. Au début de l'étude, les scores moyens au questionnaire FOSI étaient similaires entre les

groupes du niraparib et du placebo à la fois dans les cohortes avec et sans mutation germinale de BRCA. Les symptômes les plus courants signalés par les patientes sont le manque d'énergie (79 % des patientes, 18 % faisant état de symptômes graves), la douleur (44 %) et les nausées (22 %). Les scores aux sous-échelles individuelles du FOSI sont similaires entre les groupes de traitement, à la fois durant le traitement d'entretien et la période postprogression. Dans le groupe du niraparib, tous les symptômes, à l'exception des nausées, sont soit demeurés stables ou se sont atténués au fil du traitement. Dans le groupe du placebo, environ 20 % des patientes ont signalé avoir des nausées. Pour tous les symptômes évalués, la différence entre les groupes de traitement n'atteint pas la différence minimale importante (deux à trois points), quel que soit le moment.

Au début de l'étude, dans les groupes du niraparib et du placebo, les scores moyens à l'IUS et à l'EVA de l'EQ-5D-5L étaient similaires à la fois dans les cohortes avec et sans mutation germinale de BRCA. Les scores moyens à l'IUS et à l'EVA sont similaires tout au long de l'étude durant le traitement d'entretien et la période postprogression, et ce, dans chaque groupe de traitement et par cohorte. Après l'ajustement en fonction de l'histologie, de la région géographique, de l'âge, du type de traitement antérieur reçu, de la durée du traitement antérieur, et du score initial à l'EQ-5D-5L, les scores moyens ajustés à l'IUS sont également similaires entre les groupes du niraparib et du placebo, et les différences entre les groupes sont inférieures à la DMI de 0,08 lorsqu'on fait la moyenne des scores aux différents moments d'évaluation préprogression.

D'après une analyse réalisée pour évaluer la relation entre les EI hématologiques et les réponses au FOSI et les scores (IUS et EVA) à l'EQ-5D-5, la toxicité hématologique n'a pas d'effet important sur les scores, quelle que soit la cohorte, à la fois pour les modèles FOSI ajustés et non ajustés, et pour la désutilité pour les modèles de l'IUS et de l'EVA de l'EQ-5D-5L.

La neuropathie, mesurée par le degré de picotement ou d'engourdissement dans les pieds et les mains, est similaire entre les groupes de traitement au début de l'étude à la fois dans la cohorte porteuse de la mutation germinale de BRCA (pieds : 59 % dans le groupe du niraparib contre 60 % dans le groupe du placebo; mains : 80 % contre 79 %) et dans la cohorte sans mutation germinale de BRCA (pieds : 56 % contre 58 %; mains : 76 % contre 74 %). Dans la cohorte porteuse de la mutation germinale de BRCA, le degré de neuropathie n'a pas changé de manière significative durant l'étude, et la DMI (deux à trois points) n'a pas été atteinte entre les groupes de traitement durant le traitement d'entretien et la période postprogression pour chaque résultat (c.-à-d. mains et pieds). Dans la cohorte sans mutation germinale de BRCA, des résultats similaires ont été observés; cependant, dans la période postprogression, une proportion plus élevée de patientes traitées par le niraparib présentait une neuropathie faible ou nulle dans les pieds comparativement à celles traitées par le placebo (pieds : 53 % dans le groupe du niraparib contre 41 % dans le groupe du placebo; mains : 62 % contre 62 %). On ne sait pas avec certitude si cette différence atteint le seuil de DMI pour le CIPN.

Limites : absence de comparaison indirecte solide avec l'olaparib

Deux CTI sont comprises dans la demande présentée à l'ACMTS pour orienter le modèle pharmacoéconomique soumis par le promoteur. Les deux CTI comparent l'olaparib au niraparib à l'aide des données de l'essai NOVA; la première a été réalisée chez les patientes porteuses de la mutation germinale de BRCA (à l'aide des données sur l'olaparib de l'essai SOLO-2) et la deuxième a été réalisée chez les patientes sans mutation germinale de BRCA (à l'aide des données sur l'olaparib de l'étude 19). Les deux CTI, qui ont été réalisées par le promoteur de l'olaparib, ont été présentées sous la forme d'actes de conférence et leurs résultats n'ont pas été publiés dans leur intégralité dans un article révisé par des pairs. De plus, des renseignements importants sur les populations de patientes et la méthodologie permettant d'effectuer une évaluation critique sont manquants. Par conséquent, on a résumé les renseignements fournis dans ces rapports et signalé les limites potentielles qui ont pu être ciblées. Dans l'ensemble, les deux CTI montrent qu'en ce qui concerne tous les résultats en matière d'efficacité analysés (SSP évaluée par l'investigateur, SSP évaluée par un examen clinique et radiologique central indépendant, IPTS), il n'y a pas de différence quant à l'effet du traitement entre l'olaparib et le niraparib. En ce qui concerne les analyses des résultats en matière d'innocuité, les deux CTI privilégient l'olaparib par rapport au niraparib, puisqu'il comporte un risque moindre d'EI de grade 3 ou 4 et d'EI menant à une interruption du traitement. En ce qui concerne les risques d'EI menant à l'abandon du traitement ou à une réduction de la dose, aucun traitement n'est supérieur à l'autre.

L'ACMTS a relevé une troisième CTI/MR réalisée par le promoteur du niraparib dans le cadre de sa demande au NICE, et a demandé à l'examiner. La CTI/MR a été fournie à l'ACMTS sous la forme de rapport non publié qui compare l'olaparib au niraparib chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible au platine exprimant une mutation germinale de BRCA. Une recherche systématique de la littérature a permis de relever trois essais qui répondent aux critères d'admissibilité et qui ont été inclus dans la CTI/MR; les essais évaluaient les traitements suivants, tous en comparaison au placebo : le niraparib à 300 mg par jour, l'olaparib à 300 mg deux fois par jour, et l'olaparib à 400 mg deux fois par jour. Les résultats de la CTI/MR donnent à penser que tous les traitements actifs sont supérieurs au placebo pour ce qui est du critère d'efficacité de la SSP; cependant, aucun de ces traitements actifs n'est supérieur aux autres. En ce qui concerne les EI, les analyses montrent des résultats similaires à ceux de la CTI fournie pour le modèle pharmacoéconomique. Les principales limites de la CTI/MR sont la petite taille et la structure du réseau de données probantes, qui n'avait pas de boucle fermée (il n'était donc pas possible de vérifier la cohérence des résultats entre les comparaisons directes et indirectes) et les sources potentielles d'hétérogénéité entre les essais, tenant aux différentes

caractéristiques des patientes et des études. Aux vues de ces limites, les résultats de la CTI/MR doivent être interprétés avec prudence.

Innocuité : toxicité plus importante avec le niraparib nécessitant une réduction et une interruption de la dose

Dans l'ensemble, la fréquence de toutes les catégories d'EI survenues durant le traitement (EIST) est plus élevée dans le groupe du niraparib que dans le groupe du placebo. Il n'y a pas eu de décès durant le traitement dans l'un ou l'autre des groupes; cependant, une patiente du groupe du niraparib et deux patientes du groupe du placebo sont décédées de la LMA ou du SMD durant le suivi (un décès dans chaque groupe serait associé au traitement, selon l'investigateur).

Au moins un EIST est survenu chez toutes les patientes (100 %) recevant le niraparib et chez 95,5 % des patientes recevant le placebo. Les EIST associés au traitement sont quant à eux survenus chez 97,5 % et 70,9 % des patientes. Les EIST les plus courants, tous grades confondus, survenus dans le groupe du niraparib sont les nausées (73,6 % contre 35,2 % dans le groupe du placebo), la thrombopénie (61,3 % contre 5,6 %), la fatigue (59,4 % contre 41,3 %), l'anémie (50,1 % contre 6,7 %), la constipation (39,8 % contre 20,1 %), les vomissements (34,3 % contre 16,2 %) et la neutropénie (30,2 % contre 6,1 %). La fréquence des EIST de grade 3 ou supérieur est de 74,1 % dans le groupe du niraparib contre 22,9 % dans le groupe du placebo, et il s'agit pour la plupart d'anomalies aux résultats de laboratoire hématologiques, notamment (niraparib contre placebo) de la thrombopénie (33,8 % contre 0,6 %), de l'anémie (25,3 % contre 0 %), de la neutropénie (19,6 % contre 1,7 %), de la fatigue (8,2 % contre 0,6 %) et de l'hypertension (8,2 % contre 2,2 %).

Au moins une interruption de la dose en raison des EIST est survenue chez 66,5 % des patientes recevant le niraparib et chez 14,5 % des patientes recevant le placebo; et au moins une réduction de la dose en raison des EIST a été nécessaire chez 68,9 % et 5,0 % des patientes. La majorité des interruptions et des réductions de la dose observées dans le groupe du niraparib est attribuable à la thrombopénie (30,8 % et 30,5 %) et à l'anémie (19,6 % et 17,7 %). La fréquence des EIST de grade 3 ou supérieur a diminué à la suite d'une réduction de la dose du niraparib à 200 mg, sauf pour l'anémie et l'hypertension, qui ont diminué à une dose de 100 mg. La plupart des anomalies aux résultats de laboratoire hématologiques sont survenues durant les trois premiers cycles de traitement; les cas de thrombopénie, de neutropénie et de fatigue de grade 3 ou 4 sont devenus rares après le cycle suivant l'ajustement de la dose. Les abandons du traitement attribuables aux EIST sont aussi plus nombreux dans le groupe du niraparib, à 14,7 %, que dans le groupe du placebo, à 2,2 %. La fatigue représente la majorité des EIST non hématologiques menant à l'abandon du traitement dans le groupe du niraparib, à 2,7 %, suivie des nausées à 1,6 %; la thrombopénie représente quant à elle la majorité des EIST hématologiques menant à l'abandon du traitement, à 3,3 %. Les analyses exploratoires de l'essai NOVA fondées sur le poids corporel et la numération plaquettaire au début de l'étude montrent que la fréquence de toutes les catégories d'EIST (c.-à-d. EI de grade 3 ou supérieur, EIST graves, EI menant à une interruption du traitement, à une réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement) durant les 30 premiers jours du premier cycle de niraparib est plus élevée chez les patientes pesant moins de 77 kg ou ayant une numération plaquettaire de moins de 150 000/ μ l, lorsqu'on la compare à celle des patientes ayant un poids (\geq 77 kg) et une numération plaquettaire (\geq 150 000/ μ l) plus élevés au début de l'étude.

La fréquence du SMD et de la LMA était similaire dans les deux groupes de traitement (1,4 % dans le groupe du niraparib et 1,1 % dans le groupe du placebo). La plupart des patientes atteintes du SMD ou de la LMA avaient des antécédents de myélosuppression (huit sur neuf) et avaient reçu une radiothérapie et d'autres médicaments qui endommagent l'ADN.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'options de traitement additionnelles

Le cancer de l'ovaire avancé (stade III ou IV) est associé à un taux élevé de récurrence et à des perspectives médiocres. En raison du taux élevé de récurrence, des stratégies d'entretien ont été étudiées afin de retarder ou de prévenir les récurrences, et de prolonger le plus possible la SSP, qui est très importante pour les patientes. L'utilisation prolongée de médicaments cytotoxiques (c.-à-d. les agents alkylants, les médicaments à base de platine et les taxanes) prolonge la SSP, mais pas la SG. Par conséquent, la plupart des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant passent à la surveillance active après avoir terminé la chimiothérapie. La progression du cancer lors de la récurrence entraîne une morbidité et une mortalité importantes; ainsi, les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant ont un besoin criant de nouvelles options de traitement.

Commentaires de cliniciens inscrits : besoin non comblé chez les patientes porteuses du gène BRCA de type sauvage; les patientes tolèrent mieux l'olaparib; les cliniciens aimeraient avoir des choix d'inhibiteurs des PARP

Six oncologues du CCM contre les cancers gynécologiques d'Action Cancer Ontario ont soumis conjointement leurs commentaires sur le niraparib dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire récidivant qui présentent une réponse complète ou partielle à la chimiothérapie à base de platine. Les cliniciens inscrits mentionnent qu'il y a un important besoin non comblé dans la population de patientes porteuses du gène BRCA de type sauvage; quant aux patientes

porteuses de la mutation de BRCA, l'olaparib est une option de traitement. Dans l'ensemble, les cliniciens affirment que même s'il n'existe pas de données d'essais comparatifs sur l'olaparib et le niraparib, l'efficacité des deux médicaments semble similaire, alors que l'olaparib pourrait être légèrement mieux toléré. Ils sont aussi d'avis que l'olaparib a un profil d'innocuité mieux établi, et que de nombreuses patientes ne tolèreront pas la dose de 300 mg de niraparib en raison de sa toxicité. Néanmoins, le CCM mentionne qu'un choix parmi les inhibiteurs des PARP serait apprécié.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patientes atteintes de cancer de l'ovaire : crainte de la récurrence de la maladie et options de traitement limitées

COC a émis des commentaires sur le niraparib dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'ovaire qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine. Les commentaires des patientes vivant avec un cancer de l'ovaire et leurs aidants ont été recueillis à l'aide d'un sondage en ligne anonyme mené du 26 novembre 2019 au 15 janvier 2020. Un total de 56 personnes ont répondu au sondage, soit 51 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et 5 aidants, mais aucun d'entre eux n'avait reçu de niraparib ou pris soin d'une patiente ayant reçu ce médicament. Du point de vue des patientes, le cancer de l'ovaire affecte de nombreux aspects de la vie, dont les relations sexuelles, la vie professionnelle, le bien-être et le sommeil. Les aidants ont indiqué que leur vie professionnelle et leurs habitudes de sommeil sont les composantes les plus affectées. Selon de nombreuses patientes sondées, leur maladie n'est pas bien gérée par les traitements ou les approches actuellement disponibles; leurs principales préoccupations sont la récurrence de la maladie et les options de traitement limitées, surtout pour la maladie exprimant le gène BRCA de type sauvage. Les patientes et les aidants sont d'avis que les effets secondaires des chimiothérapies actuelles, notamment la fatigue, la neuropathie et la perte de cheveux, ont un impact très négatif ou extrêmement négatif sur leur vie.

Valeurs, expériences et attentes des patientes par rapport au traitement : prolonger la SG, prolonger le délai avant la récurrence et améliorer la QV

En ce qui concerne les valeurs et les attentes des patientes eu égard aux nouveaux traitements, le prolongement du délai avant la récurrence, le prolongement de la survie et l'amélioration de la QV sont très importants ou extrêmement importants. Les patientes ont affirmé être prêtes à tolérer de nombreux effets secondaires d'un nouveau traitement (c.-à-d. fatigue, altération du goût, nausées, anémie ou ecchymoses, céphalées et problèmes intestinaux) si leur fonctionnement quotidien global et leur pronostic sont améliorés. Elles sont toutefois moins disposées à tolérer des effets secondaires comme les problèmes de moelle osseuse ou le cancer du sang, les problèmes respiratoires, les infections et l'hypertension artérielle. La plupart des répondantes croient que le niraparib devrait être offert au Canada aux femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire, et COC a souligné le besoin de nouveaux traitements chez cette population.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Le niraparib est offert en gélules de 100 mg. La dose initiale recommandée est de 300 mg une fois par jour, jusqu'à la progression de la maladie ou l'atteinte d'une toxicité inacceptable. Dans l'essai NOVA, les patientes ont commencé le traitement à une dose quotidienne de 300 mg, mais, en raison des réductions de la dose, la dose quotidienne moyenne est passée à environ 200 mg au cinquième mois, après quoi elle est demeurée relativement constante. Au prix soumis par le promoteur de 131,79 \$ la gélule de 100 mg, le coût quotidien de la dose de 300 mg est de 395,36 \$ et celui de la dose de 200 mg, de 263,57 \$. Le coût par cycle de 28 jours pour les doses de 300 mg et de 200 mg est de 11 070 \$ et de 7 380 \$.

Le promoteur a soumis une analyse coût/utilité du niraparib chez les femmes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire récidivant et sévère de haut grade qui présentent une réponse complète ou partielle à leur plus récente chimiothérapie à base de platine. Le niraparib est comparé à l'olaparib et à la surveillance active chez la population porteuse de la mutation germinale de BRCA, et à la surveillance active chez la population sans mutation germinale de BRCA. Un modèle d'analyse décisionnelle comprenant trois états de santé – la maladie sans progression, la maladie en progression et le décès – a été conçu dans Microsoft Excel. Le modèle estime le nombre moyen d'années de SSP, de survie postprogression et de SG et la durée du traitement d'entretien (DTE) de chaque traitement comparatif. La survie postprogression moyenne est estimée en calculant la différence entre la SSP moyenne et la SG moyenne. Le nombre moyen d'années sans progression et de maladie en progression a été multiplié par les coûts et les valeurs d'utilité des états de santé associés pour estimer le rapport coût/efficacité du niraparib. Le laps de temps écoulé avant l'abandon du traitement (TAT) a été utilisé pour estimer la DTE moyenne, qui a été utilisée pour calculer le coût d'acquisition total du traitement d'entretien. La SSP, la SG et la DTE moyennes ont été estimées en ajustant la répartition de la survie paramétrique aux données sur les patientes individuelles de l'essai NOVA (pour la SSP et le TAT) et aux données sur les patientes individuelles reconstruites de l'étude 19 (pour la SG). On a supposé que le niraparib et l'olaparib étaient équivalents sur le plan de la SSP et du TAT. Étant donné que les données sur la SG de l'essai NOVA sont immatures, le promoteur

a dérivé la SG moyenne pour le niraparib de la somme de la SG moyenne pour la surveillance active (dérivée de l'étude 19) et des gains attendus de SG associés au traitement d'entretien comparativement à la surveillance active. Les gains attendus de SG ont été calculés en multipliant le gain de SSP entre le niraparib et la surveillance active (dérivé de l'essai NOVA) par le rapport entre le bénéfice de SG et le bénéfice de SSP (dérivé de l'étude 19). Le rapport entre le bénéfice de SG et le bénéfice de SSP a été calculé au moyen des données de l'étude 19. On a calculé la différence entre l'olaparib et la surveillance active pour ce qui est du gain d'années de SSP et d'années de SG moyennes, puis on a établi le rapport entre ces différences. Le promoteur a donc supposé que le rapport entre le bénéfice de la SG et de la SSP était de 2:1.

Voici les principaux aspects qui, de l'avis de l'ACMTS, limitent la portée de l'évaluation économique du promoteur :

- La structure du modèle utilisée est inappropriée puisqu'elle n'intègre pas les transitions entre les états de santé à différents points temporels, comme le ferait une analyse de la survie partitionnée typique.
- Comme les données sur la SG de l'essai NOVA sont immatures, elles n'ont pas été utilisées dans le modèle pharmacoéconomique du promoteur. Par conséquent, le promoteur a émis des hypothèses concernant l'application des données sur la SG de l'olaparib au niraparib.
 - On ne sait pas si l'olaparib et le niraparib sont équivalents sur le plan de la SG puisqu'il n'y a pas de données cliniques, directes ou indirectes, comparant la SG de ces deux traitements.
 - L'étude 19 (pour l'olaparib) et l'essai NOVA ont des caractéristiques initiales différentes, ce qui signifie qu'on ne pourrait pas s'attendre à voir les mêmes résultats en matière de SG si le niraparib avait été utilisé dans l'étude 19 ou si l'olaparib avait été utilisé dans l'essai NOVA.
 - La validité de la corrélation entre la SSP et la SG est incertaine. Outre l'approche précédemment décrite utilisant les données de la SSP et de la SG moyennes de l'étude 19, aucune autre donnée n'a été soumise pour appuyer la relation entre le bénéfice de la SSP et celui de la SG.
- On a supposé que le niraparib et l'olaparib sont équivalents sur le plan de la SSP et de la DTE. Le rapport d'orientation clinique cible de nombreuses limites dans la CTI/MR du promoteur; cependant, selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, l'hypothèse du promoteur selon laquelle l'efficacité sur le plan de la SSP du niraparib et de l'olaparib est équivalente pourrait être raisonnable. Aucune donnée probante n'a été soumise pour appuyer l'hypothèse concernant la DTE.
- Selon les cliniciens experts, les fonctions de survie paramétriques choisies par le promoteur surestiment le pourcentage de patientes qui ne présentent pas de progression au-delà de la période de l'essai NOVA, à la fois pour le niraparib et la surveillance active.
- L'ACMTS a des réserves quant à la sélection des fonctions paramétriques de différents critères d'évaluation.
 - Le choix des fonctions paramétriques pour le TAT a fait en sorte que davantage de patientes sans mutation germinale de BRCA demeureraient en surveillance active comparativement aux patientes porteuses de la mutation germinale dans la période suivant l'essai, ce qui serait peu probable selon les cliniciens experts.
 - Le choix des fonctions de survie paramétriques pour la SG avec la surveillance active surestime probablement le pourcentage de patientes demeurant en vie au-delà de la période de l'essai (de l'étude 19), toujours selon les cliniciens experts.
- L'horizon temporel du promoteur ne reflète pas l'horizon de la vie entière (jusqu'à ce que la SG soit $\leq 1\%$). À l'horizon temporel de sept ans proposé par le promoteur, parmi les patientes faisant l'objet d'une surveillance active, 7 % de celles sans mutation germinale de BRCA et 13 % de celles porteuses de la mutation germinale sont toujours en vie.
- Les réductions de la dose de niraparib ont mené à des doses quotidiennes moyennes illogiques (c.-à-d. qui ne correspondent pas à un multiple de 100 mg, qui est la plus petite dose offerte).

Pour tenir compte de ces limites, l'ACMTS a utilisé : un rapport de 1:1 entre le bénéfice de SG et celui de SSP pour l'estimation de la SG moyenne avec le niraparib; une répartition paramétrique différente pour extrapoler les données sur la SSP, le TAT et la SG au-delà des données de l'essai; et un horizon de la vie entière de 13 ans. De plus, une erreur de calcul dans la dose du niraparib utilisée à partir du cycle 5 a été corrigée. Certaines limites décelées n'ont pas pu être abordées, notamment l'incertitude concernant l'hypothèse d'efficacité équivalente entre le niraparib et l'olaparib et la moyenne illogique des doses quotidiennes de niraparib. Dans la réanalyse de l'ACMTS, le RCED du niraparib par rapport à la surveillance active est de 194 360 \$ par AVAQ gagnée dans la population sans mutation germinale de BRCA. Dans la population porteuse de la mutation, le niraparib est demeuré inférieur à l'olaparib, d'après les résultats du promoteur (c.-à-d. que le niraparib était aussi efficace que l'olaparib, mais plus dispendieux). Des réductions du prix de 76 % et de 61 % seraient nécessaires afin que le niraparib soit considéré comme rentable à un seuil de

disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ gagnée dans la population sans mutation et avec mutation germinale de BRCA, comparativement à la surveillance active.

Étant donné que les données sur la SG de l'essai NOVA sont immatures et n'ont pas été utilisées dans le modèle pharmacoéconomique du promoteur, les estimations de la SG utilisées dans le modèle pour les deux populations (avec et sans mutation germinale) sont hautement incertaines. On ne sait toujours pas s'il y a un bénéfice lié à la SG associé au niraparib comparativement à la surveillance active. Aucune donnée n'appuie l'équivalence du niraparib et de l'olaparib sur le plan de la SG puisqu'aucune comparaison de traitements directe ni CTI n'a été réalisée.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : l'AIB soumise est sous-estimée

Le promoteur a fourni une AIB, fondée sur une approche épidémiologique, d'un point de vue de payeurs de soins de santé nationaux et provinciaux afin de montrer l'impact budgétaire potentiel sur trois ans de l'introduction du niraparib chez les femmes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire séreux de haut grade récidivant qui présentent une réponse complète ou partielle à la chimiothérapie à base de platine. Le promoteur a inclus le coût du médicament seulement, omettant tous les autres coûts pour le système de soins de santé. Le scénario de référence comprend les traitements suivants : la surveillance active pour toute la population et la population sans mutation germinale de BRCA, et l'olaparib et la surveillance active pour la population porteuse de la mutation germinale de BRCA. Le scénario pour le nouveau médicament comprend les mêmes traitements comparateurs, en plus du niraparib.

La posologie du niraparib est fondée sur les données d'exposition de l'essai NOVA et celle de l'olaparib, sur l'essai SOLO-2. Le promoteur suppose que les patientes commencent le traitement par le niraparib à une dose de 300 mg, qui peut ensuite être réduite en fonction de la toxicité ou des EI. On part de l'hypothèse que tous les trois mois, 25 % des patientes admissibles annuellement commenceraient un traitement et que 100 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade de stade III ou IV recevraient un traitement à base de platine. D'après l'essai NOVA, on a supposé que 37 % des patientes de la population admissible au traitement de deuxième intention seraient porteuses de la mutation germinale de BRCA.

Voici les aspects qui, de l'avis du groupe d'orientation économique, constituent les principales limites de l'analyse d'impact budgétaire du promoteur :

- La dose quotidienne moyenne de niraparib est demeurée constante après 12 mois, ce qui ne correspond pas à l'analyse pharmacoéconomique, dans laquelle la dose est réduite à environ 200 mg à cinq mois, après quoi elle demeure constante.
- Selon les cliniciens experts consultés, l'hypothèse du promoteur selon laquelle 100 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade III ou IV recevraient un traitement à base de platine est exagérée. Les experts indiquent que 10 % des patientes ne recevraient probablement aucune forme de traitement.
- La population de patientes de l'AIB soumise ne correspond pas à l'indication de Santé Canada, car cette dernière ne stipule pas que les patientes doivent avoir un cancer de l'ovaire séreux de haut grade.
- De plus, selon les lignes directrices du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés, les patientes ne commenceraient pas un traitement tous les trois mois.
- On a supposé que 37 % des patientes suivant un traitement de deuxième intention seraient porteuses de la mutation germinale de BRCA; cette proportion est plus élevée que celle mentionnée dans une étude transversale canadienne.
- Les cliniciens experts mentionnent que les patientes avec et sans mutation germinale de BRCA présentent des caractéristiques différentes et qu'il pourrait être pertinent de présenter une incidence budgétaire distincte pour les deux populations.

Dans ses réanalyses, l'ACMTS a retiré la restriction aux patientes atteintes d'un cancer séreux de haut grade seulement, a harmonisé la dose de niraparib à partir du 5^e mois à la dose appliquée dans l'analyse pharmacoéconomique, a corrigé la proportion de patientes qui reçoivent la chimiothérapie à base de platine en première intention, et a corrigé les moments d'instauration du traitement afin que les patientes entament le traitement une fois par année. La réanalyse de l'ACMTS donne à penser que le promoteur a sous-estimé l'incidence budgétaire de l'introduction du niraparib dans le marché de 16,4 % dans toute la population. D'autres résultats distincts ont également été présentés pour les populations avec ou sans mutation germinale de BRCA.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation initiale

| | |
|--|--|
| D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente) | D ^{re} Leela John, pharmacienne |
| D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente) | D ^r Anil Abraham Joy, oncologue |
| Daryl Bell, patient substitut | D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille |
| D ^r Kelvin Chan, oncologue | D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue |
| Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne | Cameron Lane, patient |
| D ^r Winson Cheung, oncologue | D ^r Christopher Longo, économiste de la santé |
| D ^r Michael Crump, oncologue | Valerie McDonald, patiente |
| D ^r Avram Denburg, oncologue-pédiatre | D ^{re} Marianne Taylor, oncologue |
| | D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé |

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception de la personne suivante :

- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation finale

| | |
|--|--|
| D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente) | D ^{re} Leela John, pharmacienne |
| D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente) | D ^r Anil Abraham Joy, oncologue |
| Daryl Bell, patient substitut | D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille |
| D ^{re} Jennifer Bell, bioéthicienne | D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue |
| D ^r Kelvin Chan, oncologue | Cameron Lane, patient |
| Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne | D ^r Christopher Longo, économiste de la santé |
| D ^r Winson Cheung, oncologue | Valerie McDonald, patiente |
| D ^r Michael Crump, oncologue | D ^{re} Marianne Taylor, oncologue |
| D ^r Avram Denburg, oncologue-pédiatre | D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé |

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- Le D^r Avram Denburg, qui était absent lors de la discussion et des délibérations sur le niraparib (Zejula) dans le traitement du cancer de l'ovaire.
- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du niraparib dans le traitement du cancer de l'ovaire, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, potentiel ou apparent et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA, aucun membre n'a été exclu du vote. Pour ce qui est de la recommandation finale, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, potentiel ou apparent et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, aucun membre n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patients, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs 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. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sien ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

| Question du GCP | Recommandation du CEEP |
|--|--|
| Population de patients admissibles | |
| Le GCP souhaite obtenir des précisions sur la définition de « réponse partielle » à utiliser dans la pratique clinique. | À l'instar du GOC, le CEEP juge que la définition de « réponse partielle » qui se retrouve dans la version 1.1 des RECIST devrait être utilisée dans la pratique clinique. |
| <p>Les sous-groupes de patientes ci-dessous devraient-ils être admissibles au traitement par le niraparib?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientes ayant un diagnostic autre qu'un cancer séreux de haut grade • Patientes porteuses d'une mutation de BRCA autre que germinale (c.-à-d. somatique); patientes sans mutation de BRCA ou DRH ou dont le statut est inconnu • Patientes ayant reçu moins de deux cycles antérieurs de traitement à base de platine • Patientes ayant reçu deux cycles antérieurs de chimiothérapie à base de platine et présentant une maladie considérée comme sensible au platine à la suite du pénultième (avant-dernier) traitement à base de platine (période de plus de six mois entre le pénultième traitement et la progression de la maladie), s'il s'est écoulé plus de huit semaines depuis la fin du dernier régime de platine. Si oui, quel est l'intervalle de temps maximal depuis le dernier traitement de platine? • Patientes ayant un indice fonctionnel ECOG > 1 • Patientes ayant reçu un traitement antérieur par un inhibiteur des PARP connu | <ul style="list-style-type: none"> • Il est raisonnable d'envisager le niraparib pour toute histologie de haut grade d'après les critères d'admissibilité de l'essai NOVA, qui précisent que les patientes ont principalement une histologie de carcinome séreux de haut grade. Le CEEP se range à l'avis du GOC selon lequel les résultats de l'essai NOVA ne sont pas généralisables au cancer de faible grade (c.-à-d. cancer séreux de faible grade). • D'après les résultats des analyses par sous-groupes prédéterminées sur la SSP, toutes les patientes de l'essai NOVA, quel que soit leur statut mutationnel, ont tiré un bénéfice du traitement par le niraparib et devraient donc toutes être admissibles au traitement. • Le nombre de régimes thérapeutiques antérieurs à base de platine devrait correspondre aux critères d'admissibilité de l'essai NOVA; par conséquent, une patiente doit avoir reçu au moins deux régimes à base de platine antérieurs pour être admissible au niraparib (c.-à-d. le premier régime est en première intention et le deuxième régime traite la récurrence). • Comme l'indique le GOC, certaines circonstances (p. ex. logistique et effets secondaires de la chimiothérapie) peuvent empêcher une patiente de commencer le niraparib dans les huit semaines suivant le dernier traitement à base de platine, conformément à l'essai NOVA. Par conséquent, il est raisonnable de commencer le niraparib dans les 12 semaines suivant la dernière chimiothérapie. Si plus de huit semaines se sont écoulées depuis la dernière chimiothérapie, il faudrait écarter la possibilité de progression de la maladie avant d'entreprendre un traitement d'entretien, puisque les patientes dont la maladie a progressé ne devraient pas recevoir le niraparib en traitement d'entretien. Au moment de mettre en œuvre une recommandation de remboursement du niraparib, les autorités de la santé pourraient envisager de combler le besoin à court terme d'offrir le médicament aux patientes qui sont actuellement sous surveillance active. Les patientes ayant reçu au moins deux régimes de chimiothérapie à base de platine et présentant une réponse à leur plus récente chimiothérapie à base de platine devraient commencer le niraparib dans les 12 semaines suivant la dernière dose de chimiothérapie. • Comme le mentionne le GOC, une distinction devrait être faite parmi les patientes ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1, reconnaissant que l'indice fonctionnel d'une patiente peut être influencé par les effets secondaires de la chimiothérapie ou des facteurs non modifiables (p. ex. des comorbidités). Dans la pratique clinique, les patientes ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 à 1, ainsi que de 2, peuvent voir leur état fonctionnel s'améliorer à court terme et donc tirer des bienfaits du traitement d'entretien par le niraparib. • Conformément aux critères d'admissibilité de l'essai NOVA, les patientes dont la maladie a progressé durant la prise d'un inhibiteur des PARP, quelle que soit l'intention du traitement (c.-à-d. première intention ou contexte de récurrence), ne sont pas admissibles au niraparib. |

| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Patientes présentant des métastases au cerveau non maîtrisées et symptomatiques • Patientes allergiques ou intolérantes à la chimiothérapie à base de platine et qui auraient donc reçu un traitement sans platine • Patientes ayant arrêté le niraparib à leur demande sans présenter de progression de la maladie, et ayant subi une progression par la suite, mais considérées comme sensibles au platine et recevant un troisième régime de chimiothérapie à base de platine et présentant une réponse complète ou partielle <p>Qu'en est-il des patientes porteuses de la mutation BRCA (germinale ou somatique) qui reçoivent actuellement l'olaparib et qui y sont intolérantes? Pourraient-elles passer au niraparib? Le GCP souhaite confirmer que les patientes qui ont déjà été traitées par un inhibiteur des PARP ne sont pas admissibles au niraparib (à moins d'un changement en raison d'une intolérance).</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Les patientes présentant des métastases au cerveau non maîtrisées et symptomatiques étaient exclues de l'essai NOVA; par conséquent, le traitement d'entretien par le niraparib ne devrait pas être offert à ces patientes. • Comme le mentionne le GOC, il est raisonnable d'envisager le niraparib chez une patiente ayant reçu un traitement sans platine en raison de son incapacité à suivre un traitement à base de platine (p. ex. en raison d'une allergie), si tant est que la patiente ait présenté une réponse et respecte les autres critères d'admissibilité au traitement d'entretien par le niraparib. Les autorités de la santé devront évaluer ces patientes au cas par cas. • Comme le mentionne le GOC, si une patiente a essayé un inhibiteur des PARP par le passé, mais qu'elle a dû abandonner le traitement à cause d'une intolérance ou d'autres raisons sans progression de la maladie, il serait raisonnable d'essayer une stratégie d'entretien après la chimiothérapie, si tant est que la patiente présente une maladie sensible au platine et qu'elle tolère le niraparib. <p>Une patiente ayant arrêté un traitement par un inhibiteur des PARP par le passé en raison d'une intolérance ou d'une raison personnelle (p. ex. pause de traitement ou vacances) sans progression de la maladie peut envisager le traitement d'entretien par le niraparib après avoir montré une réponse complète ou partielle à la chimiothérapie à base de platine, si tant est que l'on croie que la patiente tolèrera le niraparib. Les patientes dont la maladie a progressé durant la prise d'un inhibiteur des PARP, quelle que soit l'intention du traitement, ne seraient pas admissibles au niraparib si l'on se fie aux critères d'admissibilité de l'essai NOVA.</p> |
| <p>Mise en œuvre</p> | |
| <p>La dose recommandée du niraparib en monothérapie est de 300 mg (trois gélules de 100 mg) par voie orale une fois par jour. Pour les patientes pesant moins de 58 kg, une dose de départ de 200 mg peut être envisagée afin de réduire les EI de grade 3 ou 4, conformément à la monographie proposée. Quelle est la dose de départ recommandée pour les patientes de faible poids corporel (p. ex. < 58 kg)?</p> | <p>Selon la monographie approuvée par Santé Canada, une dose de départ de 200 mg par jour peut être envisagée pour les patientes ayant un faible poids corporel (< 58 kg). Cependant, comme la majorité des patientes de l'essai NOVA ont dû interrompre le traitement ou réduire la dose et que des analyses additionnelles des données de l'essai par poids corporel au début de l'étude (< 77 kg contre ≥ 77 kg) ont montré que la dose de départ de 200 mg réduit la fréquence des EI et les autres enjeux d'innocuité sans compromettre l'efficacité, le CEEP convient avec le GOC que la dose de départ de 200 mg devrait s'appliquer à toutes les patientes pesant moins de 77 kg.</p> |
| <p>Le traitement par le niraparib devrait-il être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'atteinte d'une toxicité inacceptable?</p> | <p>Le traitement d'entretien par le niraparib devrait être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'atteinte d'une toxicité inacceptable, conformément au protocole de l'essai NOVA et à la monographie approuvée par Santé Canada.</p> |
| <p>Le nombre minimal de cycles requis de traitement à base de platine de deuxième intention ou d'intention subséquente avant d'entreprendre un traitement d'entretien par le niraparib est-il bien de quatre, conformément au protocole de l'essai NOVA?</p> | <p>En effet, au moins quatre cycles de chimiothérapie à base de platine devraient être administrés avant l'amorce d'un traitement d'entretien par le niraparib afin de se conformer aux critères d'admissibilité de l'essai NOVA.</p> |
| <p>Ordre et priorité des traitements</p> | |
| <p>L'olaparib a récemment reçu une recommandation de remboursement initiale positive dans le traitement d'entretien du cancer épithélial de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire porteur d'une mutation du gène BRCA (germinale ou somatique), avancé et récemment diagnostiqué chez l'adulte qui répond</p> | |

| | |
|--|---|
| <p>complètement ou partiellement à la chimiothérapie de première intention à base de platine, conformément à l'essai SOLO-1. Le GCP souhaite préciser la place du niraparib dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les patientes qui pourraient recevoir l'olaparib après le traitement de première intention à base de platine devraient-elles recevoir un autre inhibiteur des PARP (c.-à-d. le niraparib) en cas de progression de la maladie? L'utilisation du niraparib est-elle limitée dans le temps (c.-à-d. durée d'utilisation de plus ou de moins de deux ans)? Le cas échéant, quel est l'intervalle raisonnable entre la fin du traitement d'entretien et la progression de la maladie pour lequel les patientes d'être admissibles à un retraitement? • Serait-il permis de passer de l'olaparib au niraparib (et vice-versa) en cas de progression durant le traitement d'entretien? Le cas échéant, quel serait le traitement de choix? Quels facteurs relatifs au patient ou à la maladie mèneraient à privilégier le niraparib par rapport à l'olaparib? | <ul style="list-style-type: none"> • Comme le mentionne le GOC, il n'y a actuellement pas de données probantes pour appuyer le retraitement par un inhibiteur des PARP après une progression de la maladie survenue durant la prise d'un inhibiteur des PARP. • Le passage de l'olaparib au niraparib (ou vice-versa) ne serait probablement pas envisagé comme option en cas de progression durant le traitement d'entretien puisque les deux médicaments ont un mode d'action similaire. Le CEEP n'a pas connaissance de données probantes pour orienter l'utilisation séquentielle de ces médicaments. |
| <p>Test diagnostique compagnon</p> | |
| <p>Les tests de dépistage du BRCA et de la DRH sont-ils requis pour identifier les patientes admissibles au niraparib? L'admissibilité au niraparib devrait-elle être élargie à toutes les patientes, quel que soit leur statut de BRCA (avec ou sans mutation germinale) ou à des sous-groupes particuliers présentant une DRH? Si le test de dépistage de BRCA est requis, serait-il recommandé de rechercher et les mutations germinales et les mutations somatiques? Le dépistage de la mutation somatique de BRCA est-il requis chez les patientes sans mutation germinale de BRCA? Si le statut de BRCA a déjà déterminé plus tôt dans le diagnostic et le traitement, faut-il refaire le dépistage de la mutation de BRCA (germinale et somatique) afin de déterminer l'admissibilité au niraparib?</p> | <p>Comme le mentionne le GOC, toutes les patientes devraient au moins passer un test de dépistage de la mutation germinale de BRCA au départ, quel que soit le traitement envisagé, puisqu'il s'agit d'un marqueur prédictif important et qu'il permet de déceler un gène de prédisposition au cancer héréditaire. Cependant, le niraparib procure des bénéfices sans égard au statut mutationnel de BRCA; par conséquent, toutes les patientes devraient se voir offrir le niraparib en traitement d'entretien, conformément aux données probantes de l'essai NOVA. Le dépistage de la DRH ne devrait pas être nécessaire pour recevoir le niraparib puisque ce test n'a pas encore reçu de validation clinique.</p> |

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; DRH = déficience de la recombinaison homologue; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; EI = événements indésirables; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; PARP = poly (adénosine diphosphate-ribose) polymérase; RECIST = *response evaluation criteria in solid tumours* [critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides]