

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet de l'olaparib (Lynparza) dans le traitement du cancer de l'ovaire

Médicament	Olaparib (Lynparza)
Critère de remboursement demandé	En monothérapie dans le traitement d'entretien du carcinome épithélial de l'ovaire, du carcinome tubaire ou du carcinome péritonéal primitif, peu différencié, avancé, porteur d'une mutation de BRCA, nouvellement diagnostiqué, chez l'adulte qui répond (complètement ou partiellement) à une chimiothérapie de première intention à base de platine, jusqu'à la progression de la maladie ou pendant deux ans au maximum en l'absence de signes de la maladie. La mutation de BRCA doit être confirmée (analyse des cellules germinales ou tumorales) avant d'amorcer le traitement par Lynparza.
Demandeur	AstraZeneca Canada
Fabricant	AstraZeneca Canada
Date de l'avis de conformité	Le 6 mai 2019
Date de présentation de la demande	Le 18 avril 2019
Parution de la recommandation initiale	Le 3 octobre 2019
Parution de la recommandation finale	Le 5 décembre 2019

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 avoir pris en considération la rétroaction des parties prenantes admissibles. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	L'olaparib coûte 65,89 \$ le comprimé de 150 mg ou de 100 mg. À la posologie recommandée de 600 mg par jour, l'olaparib coûte 263,57 \$ par jour (deux comprimés de 150 mg pris deux fois par jour) ou 7 188,08 \$ par mois (30,44 jours à une intensité de dose de 89,6 %).
<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 de l'olaparib (Lynparza) en monothérapie sous réserve de la condition ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduction du prix jusqu'à ce que le rapport cout/efficacité devienne acceptable. <p>Le médicament ne devrait être remboursé que dans le traitement d'entretien du carcinome épithélial de l'ovaire, du carcinome tubaire ou du carcinome péritonéal primitif peu différencié, de stade avancé, porteur d'une mutation BRCA (germinale ou somatique), nouvellement diagnostiqué, chez l'adulte qui répond (complètement ou partiellement) à une chimiothérapie de première intention contenant un dérivé du platine, conformément à l'essai clinique SOLO-1.</p> <p>Le traitement d'entretien par l'olaparib s'amorce après un minimum de quatre cycles de chimiothérapie renfermant un dérivé du platine, et ce, dans les huit semaines de la dernière dose de la chimiothérapie. Il se poursuit jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable, la progression de la maladie ou la fin d'une période de deux ans, selon la première de ces éventualités. Le remboursement devrait être réservé aux patientes dont l'indice fonctionnel est bon.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net de l'olaparib en traitement d'entretien par rapport au placebo sur la foi de l'allongement de la survie sans progression (SSP) statistiquement significatif et d'importance clinique, de l'absence de détérioration notable de la qualité de vie (QV) et d'un profil de toxicité maîtrisable. L'olaparib répond à des attentes des patientes en ce qu'il s'administre par la voie orale, qu'il freine la progression de la maladie, qu'il n'entraîne pas de détérioration de la QV et que ses effets toxiques sont maîtrisables.</p> <p>Même si le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) est bas selon l'estimation ponctuelle soumise et celle du groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA, le CEEP est préoccupé par les répercussions de l'incertitude à propos de l'effet clinique estimé sur le RCUD. Vu que le GOE n'a pas pu approfondir tous les aspects incertains de l'extrapolation à long terme de la survie globale (SG), force est de constater que le RCUD est probablement sous-estimé. Somme toute, le Comité ne peut tirer de conclusion ferme quant au rapport cout/efficacité de l'olaparib au prix indiqué en raison de l'incertitude au sujet de l'ampleur du bénéfice de SG à long terme comparativement à celui que procure la surveillance systématique.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Entente sur le prix afin d'améliorer le rapport cout/efficacité</p> <p>Comme le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net de l'olaparib, il propose aux provinces et aux territoires de négocier une entente de prix ou une structure de cout qui permettrait d'améliorer le rapport cout/efficacité du médicament dans un contexte où son bénéfice à long terme est incertain. Jusqu'à ce que des données probantes robustes sur l'incidence à long terme de l'olaparib sur la SG soient disponibles, une réduction de prix pourrait être nécessaire pour gérer l'incertitude de la rentabilité du médicament.</p>

Offre d'olaparib au cas par cas aux personnes en chimiothérapie sans platine

Des personnes, en petit nombre, seront traitées par une chimiothérapie sans platine pendant quatre cycles, parce qu'elles sont allergiques au platine ou incapables de le tolérer. Celles qui répondent à cette chimiothérapie sans platine et qui, par ailleurs, remplissent les critères d'admissibilité au traitement d'entretien par l'olaparib devraient être des candidates à ce traitement. Comme le mécanisme d'action de l'olaparib et celui des deux schémas de chimiothérapie sont différents, on ne s'attend pas à ce que ces personnes ne répondent pas bien à l'olaparib.

Reprise du traitement après une interruption prévue

Si le traitement par l'olaparib devait être interrompu temporairement, avant de le reprendre, l'oncologue traitant devrait confirmer l'absence de progression de la maladie. S'il y avait des signes d'évolution de la maladie, le traitement par l'olaparib devrait être définitivement cessé.

Besoin d'olaparib limité dans le temps pour les malades en surveillance ou en traitement par le bévacizumab

À la mise en œuvre de la recommandation de remboursement de l'olaparib, les provinces et les territoires pourraient se pencher sur la question de l'offre à court terme et limitée dans le temps d'olaparib aux patientes en surveillance ou en traitement d'entretien par le bévacizumab après une chimiothérapie renfermant un sel de platine pourvu que la maladie n'ait pas évolué. Le Comité est conscient toutefois que le bévacizumab en traitement d'entretien dans ce contexte est peu fréquent au Canada.

Calendrier du traitement d'entretien à la fin de la chimiothérapie à base de platine

Plusieurs facteurs, dont les effets secondaires de la chimiothérapie et les aspects logistiques du traitement, peuvent faire en sorte que le traitement par l'olaparib ne peut pas commencer dans les huit semaines de la fin de la chimiothérapie, à l'instar de ce qui se fait dans l'essai SOLO-1. Le CEEP convient donc que l'olaparib en traitement d'entretien de première intention devrait être offert à toutes les patientes qui y sont admissibles pour autant que le traitement peut commencer dans les 12 semaines de la dernière séance de chimiothérapie. Si plus de huit semaines se sont écoulées depuis la dernière séance de chimiothérapie, il y a lieu de déterminer à nouveau le stade de la maladie; le traitement ne devrait pas être offert si la maladie a progressé.

Dépistage des mutations BRCA au moment du diagnostic

La détection des mutations BRCA, germinales ou somatiques, selon une méthode établie est un préalable au traitement par l'olaparib. En principe, les provinces et les territoires devraient procéder au dépistage génétique des mutations BRCA au moment du diagnostic dans une optique de prise en charge de la population de patientes et de gestion de l'impact budgétaire du remboursement du médicament.

Note : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans le tableau récapitulatif figurant à l'annexe 1.

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

Selon les estimations, il y a eu 2 800 nouveaux cas de cancer de l'ovaire et 1 800 décès des suites de cette maladie au Canada en 2017. Le carcinome épithélial séreux est le type histologique le plus courant de cancer de l'ovaire avancé; de 25 à 30 % des cas de cancer de l'ovaire sont caractérisés par une mutation pathogène germinale (héréditaire) ou somatique (limitée à la tumeur) du gène BRCA1 ou BRCA2, quels que soient les antécédents familiaux. En raison des manifestations et du diagnostic tardifs, près de 70 % des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire sont à un stade avancé de la maladie (III ou IV) au diagnostic, et leur pronostic est assez sombre. Le traitement de référence du carcinome ovarien, tubaire ou péritonéal primitif — ci-après désignés collectivement par cancer de l'ovaire — comprend l'opération de réduction tumorale et un traitement à action générale par un sel de platine. À la chimiothérapie de première intention, accompagnée ou non de l'intervention chirurgicale, succède une période de surveillance. Même si tout est fait pour le mieux, plus de 80 % des patientes atteintes d'un cancer de stade III ou IV et presque toutes celles ayant subi une intervention chirurgicale de réduction tumorale sous-optimale ou pas d'opération rechuteront et seront aux prises avec un cancer incurable. Il n'y a pas eu de percée importante dans la pratique ni d'amélioration notable de la survie dans ces cas au cours des dernières décennies. Il y a donc un besoin à combler en ce qui a trait à une nouvelle option thérapeutique efficace dans la prise en charge du cancer de l'ovaire, en particulier une capable de prolonger la rémission.

Le CEEP se penche sur les résultats d'un essai comparatif randomisé, SOLO-1, qui oppose l'olaparib au placebo dans le traitement d'entretien. Quoique le bévacizumab soit également une option dans le traitement d'entretien chez cette population de patientes, il est très peu prescrit dans cette indication au Canada d'après le groupe d'orientation clinique (GOC) et les cliniciens inscrits qui ont fait parvenir des commentaires. Donc, le placebo est ici un comparateur raisonnable. L'essai SOLO-1 fait état d'une amélioration statistiquement significative de la SSP, son principal critère d'évaluation, avec l'olaparib comparativement au placebo. Toutes les analyses par sous-groupes exploratoires démontrent que l'olaparib procure un bénéfice statistiquement et cliniquement significatif par rapport au placebo. Au moment de l'analyse intermédiaire, les données sur la SG étaient encore incomplètes. En l'absence de données définitives, le Comité discute de la pertinence clinique de la SSP en cas de cancer de l'ovaire récidivant au vu de la nature symptomatique de ce cancer. Considérant l'ampleur du bénéfice de SSP observé dans l'essai SOLO-1, il conclut que la SSP est statistiquement significative et cliniquement importante dans ce contexte. Au réexamen de sa recommandation initiale, il examine les références mentionnées par le promoteur pour étayer le fait que la SSP est un indicateur de substitution valable de la SG dans le cancer de l'ovaire. À ce sujet, le GOC précise que ces références appuient cette valeur de substitution dans un contexte où il n'y a pas de traitement d'entretien. Le Comité convient donc que d'autres données probantes sont nécessaires pour déterminer si la SSP est un indicateur de substitution valable de la SG des patientes qui recevront un traitement d'entretien. En ce qui a trait aux données probantes de parution récente favorables à l'utilisation de la combinaison d'olaparib et de bévacizumab, auxquelles font référence les cliniciens inscrits, le Comité précise que la présente demande ne porte que sur l'olaparib en monothérapie. Toute nouvelle donnée probante au sujet du traitement combiné est hors de propos ici et devrait être présentée dans le cadre d'une demande d'évaluation à part entière. Au sujet des résultats rapportés par les patientes dans l'essai SOLO-1, bien que les indices sommatifs de l'état fonctionnel (TOI) illustrent une différence entre les groupes sur le plan de l'amélioration statistiquement significative par rapport au début de l'étude, la différence n'a pas de portée clinique. Cependant, les mesures de QV démontrent que l'olaparib n'a pas d'incidence défavorable sur ce plan comparativement au placebo. Pour les patientes qui manifestent une réponse complète ou stable au traitement de première intention, la possibilité d'un traitement d'entretien qui n'altère pas la QV est importante. Pour ce qui est du profil de toxicité de l'olaparib, il y a plus d'événements indésirables graves (EIG), d'événements indésirables (EI) de grade 3 ou plus et d'abandons pour cause d'EI dans le groupe de l'olaparib que dans le groupe du placebo. Plus particulièrement, l'anémie et la pneumonite graves sont plus fréquentes avec l'olaparib qu'avec le placebo. De plus, on dénombre trois cas de leucémie myéloïde aigüe dans le groupe de l'olaparib, alors qu'il n'y en a aucun dans le groupe du placebo. En général, le profil de toxicité de l'olaparib est maîtrisable. Le CEEP conclut donc au bénéfice clinique net de l'olaparib par comparaison avec le placebo d'après les résultats sur la SSP importants en pratique clinique, l'absence de détérioration de la QV et le profil de toxicité maîtrisable. Il souligne néanmoins l'incertitude des données probantes disponibles sur la SG et la nécessité de données probantes corroborant l'allongement de la SG.

Le CEEP se penche sur les commentaires d'un groupe de défense des patientes, Cancer de l'ovaire Canada. Les patientes s'attendent du traitement qu'il prolonge la survie, qu'il réduise le risque de récurrence, qu'il améliore la QV et qu'il se traduise par une diminution des visites au centre de traitement du cancer. Les femmes interrogées disent à quel point le cancer a bouleversé leur vie. Les principales répercussions de la maladie se manifestent dans leur travail, leurs relations sexuelles, leur activité physique, leur

bien-être, leurs relations familiales et amicales et leur sommeil. Bien que ces femmes soient toujours aux prises avec de l'anxiété et la crainte d'une récurrence, la majorité affirme que les traitements parviennent à maîtriser le cancer. La plupart des patientes ont été aiguillées vers le dépistage génétique de mutations du gène BRCA par un médecin, tandis que six patientes s'y sont soumises d'elles-mêmes ou à la recommandation de la famille; trois d'entre elles l'ont payé de leur poche. D'après cela, Cancer de l'ovaire Canada est d'avis que le nombre de personnes qui pourraient être traitées par l'olaparib est plus élevé que le nombre prévu à l'heure actuelle. Les patientes qui ont été traitées par l'antinéoplasique rapportent qu'il prolonge la survie et le délai de récurrence, qu'il réduit les visites au centre de traitement du cancer et la taille de la tumeur et qu'il améliore la QV. Sur la foi des données probantes issues de l'essai SOLO-1 et des commentaires des patientes, le CEEP convient que l'olaparib s'aligne sur des valeurs des patientes en ce qu'il freine la progression de la maladie, qu'il n'entraîne pas de détérioration de la QV et que ses effets toxiques sont maîtrisables. Il ajoute que le dépistage génétique des mutations germinales et somatiques de BRCA est nécessaire et doit être offert partout au pays.

Le Comité examine le rapport cout/efficacité de l'olaparib comparativement à la surveillance systématique. Le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est éminemment incertain en raison de l'incertitude quant à l'efficacité clinique de l'olaparib comparativement à celle de la surveillance systématique, incertitude découlant des limites des données cliniques disponibles. Comme l'essai clinique SOLO-1 ne présente pas de résultats définitifs au sujet de la SG, 99 % du gain d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) est calculé par extrapolation dans la modélisation économique. De plus, le GOE est préoccupé par la méthode choisie par le promoteur pour calculer la SG des patientes soumises à la surveillance systématique, plus précisément, par le fait que les données sur la SG pourraient avoir été faussées par la proportion (près de 40 %) des femmes qui, d'abord soumises à la surveillance systématique, sont passées à un inhibiteur d'une poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) lorsque la maladie a évolué. En outre, le risque de décès ne semble pas le même pour le groupe de l'olaparib et le groupe de la surveillance, car les courbes de survie se croisent dans l'essai (l'hypothèse des risques proportionnels ne tenant plus). Le GOE convient donc qu'il est inapproprié de calculer la SG que procure la surveillance systématique en appliquant un effet thérapeutique de celle-ci à la courbe de SG de l'olaparib. Il a évalué l'effet de cette hypothèse de SG en effectuant plusieurs analyses exploratoires, lesquelles illustrent toutes que le RCED y est très sensible. L'horizon temporel, les valeurs d'utilité et l'utilisation des données complètes de l'essai pour modéliser la SSP et la SG sont également des éléments déterminants du modèle. Le CEEP convient que l'analyse pessimiste du GOE (réduction de l'horizon temporel à la durée de l'essai) est un scénario improbable, car il y a fort à parier que l'effet thérapeutique de l'olaparib ne s'estompe pas à la fin de cette période. En raison de l'incertitude au sujet du bénéfice de survie à long terme et de la grande incidence de la SG sur le RCED, le Comité ne peut tirer de conclusion quant au rapport cout/efficacité de l'olaparib. Jusqu'à ce que des données probantes plus robustes soient disponibles pour déterminer l'effet à long terme de l'anticancéreux sur la survie, une réduction de prix est nécessaire pour pallier l'incertitude au sujet de la rentabilité du médicament.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP se penche sur la rétroaction de parties prenantes à propos du bénéfice de SG à long terme prévu selon l'estimation soumise et l'estimation la plus plausible du GOE. Il rappelle qu'un scénario pessimiste où l'horizon temporel est réduit à la durée de l'essai (4,17 ans) n'est pas représentatif de l'évolution clinique de la maladie et qu'il ne s'en est pas inspiré dans sa décision sur le rapport cout/efficacité de l'antinéoplasique. L'impossibilité de tirer une conclusion à ce sujet tient aux limites du modèle présenté qui ne permet pas au GOE d'étudier de manière approfondie l'incertitude quant à la SG à long terme. Même si celui-ci a effectué un certain nombre d'analyses sur le bénéfice de SG, les aspects méthodologiques participant à l'incertitude à ce sujet n'ont pas été étudiés selon d'autres stratégies de modélisation (p. ex., méthodes d'ajustement statistique pour le passage d'un traitement à un autre et utilisation d'un modèle de risques non proportionnels pour prévoir la SG à long terme). Comme la plus grande partie du bénéfice pris en compte dans le modèle est calculée par extrapolation, le Comité juge que le RCED présenté dans l'analyse soumise et dans le scénario le plus plausible du GOE est probablement sous-estimé.

Le CEEP examine la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'olaparib dans le traitement du carcinome épithélial de l'ovaire, du carcinome tubaire ou du carcinome péritonéal primitif peu différencié, de stade avancé, porteur d'une mutation BRCA (germinale ou somatique), nouvellement diagnostiqué, chez l'adulte qui répond (complètement ou partiellement) à une chimiothérapie de première intention contenant un dérivé du platine. L'analyse d'impact budgétaire est sensible à la part de marché de l'olaparib, à la mesure dans laquelle son utilisation en première intention remplacerait son utilisation ou celle du bévacizumab en deuxième intention et à la prise en compte du gaspillage de médicament, d'une marge bénéficiaire et des honoraires de pharmacien. L'impact budgétaire augmente si la part de marché de l'olaparib augmente et si le gaspillage de médicament, la marge bénéficiaire, les honoraires de pharmacien et le cout du dépistage génétique des mutations de BRCA sont pris en compte.

Le CEEP se penche sur les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) au sujet de la mise en œuvre; cette discussion est présentée à l'annexe 1.

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 fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patientes, Cancer de l'ovaire Canada;
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- 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 patientes, Cancer de l'ovaire Canada;
- un groupe de cliniciens (comité consultatif sur les médicaments en gynécologie d'Action Cancer Ontario);
- le GCP;
- le demandeur, AstraZeneca Canada.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement de l'olaparib (Lynparza). Selon la rétroaction au sujet de cette recommandation, le fabricant, le groupe de défense des patientes et le groupe de cliniciens inscrits y sont favorables en partie, alors que le GCP l'appuie sans réserve.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue consiste à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'olaparib (Lynparza) dans le traitement d'entretien du carcinome de l'ovaire, du carcinome tubaire ou du carcinome péritonéal primitif de stade avancé et porteur d'une mutation BRCA (germinale ou somatique) délétère ou susceptible de l'être, chez l'adulte qui répond (complètement ou partiellement) à une chimiothérapie de première intention contenant un dérivé du platine.

Étude retenue : un essai comparatif randomisé

La revue systématique du PPEA porte sur un essai de supériorité de phase III, à double insu, comparatif avec placebo et à répartition aléatoire, l'essai SOLO-1 (N = 391), qui oppose l'olaparib au placebo dans le traitement d'entretien du carcinome de l'ovaire, du carcinome tubaire ou du carcinome péritonéal primitif sensible au platine (réponse complète ou partielle à une chimiothérapie de première intention à base de platine), de stade avancé (III ou IV selon la stadification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique [FIGO]) et porteur d'une mutation BRCA germinale ou somatique délétère ou susceptible de l'être. À la répartition aléatoire selon un rapport de 2 pour 1, 260 patientes sont réparties dans le groupe de l'olaparib et 131 (130 traitées) dans le groupe du placebo. Quoique le bévacizumab soit également une option dans le traitement d'entretien chez cette population de patientes, il est très peu prescrit dans cette indication au Canada d'après le GOC et les cliniciens inscrits. Le CEEP considère donc que le placebo est ici un comparateur raisonnable.

Le traitement se poursuit jusqu'à ce que les chercheurs déterminent que la maladie a progressé conformément à la version 1.1 des Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), à moins qu'ils ne conviennent que le traitement procure toujours un bénéfice clinique, jusqu'à ce que le patient en décide autrement, jusqu'à l'apparition d'effets indésirables toxiques inacceptables ou de signes dans la moelle osseuse évocateurs d'un syndrome myélodysplasique ou d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM), ou pendant deux ans en l'absence de signes d'évolution de la maladie.

Population étudiée : représentative de la population en pratique clinique

Les principaux critères d'admissibilité à l'essai clinique sont la présence d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 délétère ou susceptible de l'être, un indice fonctionnel Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1, la dernière dose de chimiothérapie dans les huit semaines ou moins de la répartition aléatoire, et six cycles au minimum et neuf cycles au maximum (quatre cycles au minimum si la chimiothérapie a été cessée pour cause de toxicité) de chimiothérapie de première intention renfermant un sel de platine.

Les deux groupes sont en général bien équilibrés en ce qui a trait aux caractéristiques de la maladie, soit l'indice fonctionnel ECOG, le siège de la tumeur primitive, le taux d'antigène tumoral 125 (CA 125) et le type histologique. L'âge médian des participantes est de 53,0 ans dans les deux groupes, et la plupart des patientes sont de race blanche (81,8 %). Dans les deux groupes, 82 % des

patientes ont manifesté une réponse complète à la chimiothérapie de première intention à base de platine; les autres ont manifesté une réponse partielle. La majorité des patientes a un indice fonctionnel ECOG de 0 (78 %), une tumeur primitive siégeant à l'ovaire (85 %), un taux de CA 125 égal ou inférieur à la limite supérieure de l'écart normal (94,6 %). La proportion de patientes qui ont achevé six cycles de chimiothérapie est plus grande dans le groupe de l'olaparib (81 %) que dans le groupe de l'olaparib (76 %). La proportion de cancers de stade III FIGO est plus grande dans le groupe de l'olaparib (85 %) que dans le groupe du placebo (80 %); le stade IIIC est le plus fréquent dans les deux groupes : 68,5 % dans le groupe de l'olaparib et 69,5 % dans le groupe du placebo, tandis que le stade IIIB est plus fréquent dans le groupe de l'olaparib (10,4 %) que dans le groupe du placebo (5,3 %). Les cancers de stade IV sont proportionnellement moins nombreux dans le groupe de l'olaparib (15,4 %) que dans le groupe du placebo (19,8 %). Pour ce qui est de la présence d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2, 73,5 % des patientes du groupe de l'olaparib et 69,5 % des patientes du groupe du placebo ont une mutation de BRCA1, alors que 25,4 % des patientes du groupe de l'olaparib et 30,5 % des patientes du groupe du placebo ont une mutation de BRCA2.

Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement de la survie sans progression statistiquement significatif et cliniquement important, survie globale non définitive

Le principal critère d'évaluation sur lequel se penche le CEEP est la SSP, principal résultat d'intérêt de l'essai SOLO-1. Après un suivi médian de 40,7 mois, on observe une réduction de 70 % du risque de progression de la maladie ou de décès dans le groupe de l'olaparib par comparaison avec le groupe du placebo (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,30; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,23 à 0,41; $P < 0,001$). La SSP médiane n'est pas encore connue dans le groupe de l'olaparib et est de 13,8 mois dans le groupe du placebo. Toutes les analyses par sous-groupes exploratoires démontrent que l'olaparib procure un bénéfice statistiquement significatif et cliniquement important par rapport au placebo. Les analyses de sensibilité évaluant des biais potentiels et portant sur des sous-ensembles caractérisés par une mutation germinale ou somatique de BRCA détectée par un laboratoire central aboutissent à des résultats sur la SSP semblables à ceux de l'analyse principale. Les critères d'évaluation secondaires examinés par le CEEP comprennent la SG. Au moment de l'analyse, les données intermédiaires sur la SG étaient incomplètes dans une proportion de 79 %. Il n'y a pas de différence entre l'olaparib et le placebo quant au risque de décès (RRI de 0,95; IC à 95 % de 0,60 à 1,53), 82 décès étant survenus, soit 21,2 % des patients du groupe de l'olaparib et 20,6 % des patients du groupe du placebo.

À ce moment, l'essai SOLO-1 ne peut fournir de données définitives sur la SG. Dans ce contexte, le Comité discute de la portée clinique de la SSP en cas de cancer de l'ovaire récidivant. Considérant l'ampleur du bénéfice de SSP observé dans l'essai SOLO-1, il conclut que la SSP est statistiquement significative et cliniquement importante.

Résultats rapportés par les patientes : pas de détérioration de la qualité de vie

La qualité de vie liée à la santé (QVLS) est évaluée à l'aide du questionnaire Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer (score sommatif). L'écart de 10 points est considéré comme étant pertinent en pratique clinique (différence minimale importante). La QV mesurée à l'aide du questionnaire EuroQoL 5-Dimensions 5-Levels est un critère d'évaluation exploratoire dans l'essai clinique.

Le taux de conformité de l'étude est élevé (plus de 80 %) du début à la semaine 97. Les scores sommatifs moyens initiaux sont du même ordre dans les deux groupes de traitement. La variation moyenne ajustée dans les 24 premiers mois est de 0,3 (IC à 95 % de -0,72 à 1,32) dans le groupe de l'olaparib et de 3,3 (IC à 95 % de 1,84 à 4,76) dans le groupe du placebo. La différence estimée entre les groupes sur ce plan est de -3,00 (IC à 95 % de -4,78 à -1,22); elle est statistiquement significative, mais sans portée clinique. En 97 semaines, il n'y a pas d'aggravation ou de détérioration chez les patientes du groupe de l'olaparib comparativement aux patientes du groupe du placebo selon l'indice de santé pondéré ou l'échelle visuelle analogique.

Après avoir examiné les résultats rapportés par les patientes, le Comité constate que, bien que la variation des scores sommatifs durant la période à l'étude illustre une différence significative entre les groupes quant à l'amélioration, la différence n'est pas suffisante pour avoir une importance clinique. Donc, selon les mesures de QV disponibles, il appert que l'olaparib n'entraîne pas de détérioration de la QV des patientes. Le Comité convient que pour les patientes qui manifestent une réponse complète ou partielle au traitement de première intention, la possibilité d'un traitement d'entretien qui n'altère pas la QV est importante.

Innocuité : profil de toxicité maîtrisable

Examinant les données sur l'innocuité de l'olaparib provenant de l'essai SOLO-1, le CEEP constate que le profil de toxicité de l'antineoplasique est maîtrisable. Les EI de grade 3 ou plus sont plus nombreux dans le groupe de l'olaparib (39,2 %) que dans le groupe du placebo (18,5 %). L'anémie (22 % des patientes) et la neutropénie (9 % des patientes) sont les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents dans le groupe de l'olaparib. Dans le groupe du placebo, la neutropénie est l'EI de grade 3 ou 4 le plus courant (5 % des patientes). La fréquence des EI, tous grades confondus, est du même ordre dans les deux groupes : 99,5 % dans le groupe de l'olaparib et 92,3 % dans le groupe du placebo.

Proportionnellement, les EIG sont plus nombreux dans le groupe de l'olaparib (20,8 %) que dans le groupe du placebo (12,3 %). L'anémie est l'EIG le plus fréquent dans le groupe de l'olaparib : 6,5 % des patientes; aucune patiente du groupe du placebo n'a manifesté d'anémie. Le cancer du sein est l'EIG le plus fréquent dans le groupe du placebo (2,3 % des patientes); par comparaison, une patiente du groupe de l'olaparib (0,4 %) est touchée. Quant à la fréquence de la LAM, elle est de 1 % dans le groupe de l'olaparib et de 0 % dans le groupe du placebo (aucun cas).

Aucun EI n'a entraîné un décès durant la période de suivi de 30 jours. Deux patientes du groupe de l'olaparib, qui ont contracté une LAM durant l'étude, sont décédées après cette période. Ces deux décès sont considérés comme étant reliés au traitement par l'olaparib. La proportion de patientes chez qui le traitement a été interrompu est plus grande dans le groupe de l'olaparib (61,2 %) que dans le groupe du placebo (30,8 %) et il en va de même de la proportion de patientes chez qui la dose est réduite : respectivement 36,2 % et 8,5 %. Les abandons de traitement sont également plus fréquents dans le groupe du médicament à l'étude (11,5 %) que dans le groupe témoin (2,3 %).

Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge du cancer de l'ovaire

Même si tout est fait pour le mieux, plus de 80 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade III ou IV et presque toutes celles ayant subi une opération de réduction tumorale sous-optimale ou pas d'opération rechuteront et seront aux prises avec un cancer incurable. Depuis l'arrivée du paclitaxel qui est venu s'ajouter au traitement de référence au début des années 1990 et l'utilisation du bévacizumab chez certaines patientes à haut risque dans les années 2000, il n'y a pas eu de percée importante dans la thérapeutique ni d'amélioration notable de la survie dans ces cas au cours des dernières décennies. Il y a donc un besoin à combler en ce qui a trait à une nouvelle option thérapeutique efficace dans la prise en charge du cancer de l'ovaire, en particulier une capable de prévenir la récurrence et le décès.

Commentaires de cliniciens inscrits : traitement d'entretien préféré après le traitement de première intention

Dans leurs commentaires, les cliniciens inscrits soulignent le besoin à combler en matière de traitement dans cette indication, car les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire n'ont pas d'autres options après le traitement initial. Ils ajoutent que les oncologues réussissent à réduire l'étendue de la maladie au traitement initial; cependant, le cancer récidive dans plus de 80 % des cas. Les cliniciens sont unanimes à dire que la population de patientes dont il est question dans la demande de remboursement et les critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai clinique sont applicables dans la pratique clinique.

En général, les cliniciens conviennent que l'observation constitue la norme de soins après la chimiothérapie de première intention à base de platine. Quant au bévacizumab, soit que son usage n'est pas répandu au pays, soit que son efficacité est variable et que son profil de tolérabilité est insatisfaisant. Selon l'un des cliniciens, les résultats de l'essai SOLO-1 sont les plus importants dans le traitement du cancer de l'ovaire depuis la découverte des traitements au platine et ils sont susceptibles de changer la pratique. Pour ce qui est du profil d'innocuité de l'olaparib, il correspond au profil observé dans le traitement de la maladie récidivante. Les autres avantages de l'olaparib par rapport au bévacizumab chez les patientes à haut risque sont sa facilité d'utilisation, son profil d'innocuité supérieur et sa meilleure tolérabilité. Tous les cliniciens s'entendent pour dire que l'antinéoplasique serait utilisé chez les patientes qui manifestent une réponse clinique au traitement de première intention. Ils précisent également que le dépistage génétique des mutations de BRCA, germinales ou somatiques, est un préalable au traitement et que ce dépistage est offert dans leur établissement.

Les cliniciens inscrits abordent un certain nombre de questions de mise en œuvre, et, pour la plupart d'entre elles, ils sont du même avis que le GOC. Pour ce qui est de l'ordre des traitements offerts, ils suggèrent la chimiothérapie et, dans certains cas, la chirurgie selon la nature et le siège de la tumeur. La patiente peut être une candidate à un schéma contenant un dérivé du platine, au paclitaxel seul ou à une autre thérapie si la toxicité est un problème. Elle peut également être admissible à un essai clinique. Bien que les patientes puissent être traitées par l'olaparib en deuxième intention, si elles n'ont jamais été traitées par le médicament, les cliniciens estiment que l'antinéoplasique est bien plus efficace en première intention.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire : amélioration de la qualité de vie et réduction de la récurrence

Le Comité examine les commentaires de Cancer de l'ovaire Canada. Les répondantes soulignent à quel point le cancer a bouleversé leur vie. Les répercussions de la maladie se font principalement sentir dans leur vie professionnelle, leurs rapports sexuels, leur activité physique, leur bien-être, leurs relations familiales et amicales et leur sommeil. En outre, la crainte de la récurrence et de la mort suscite beaucoup d'anxiété.

Les patientes et les aidants mentionnent que les traitements offerts actuellement sont la chimiothérapie et la chirurgie. Bien que la peur et l'anxiété soient toujours omniprésentes, la majorité des répondantes trouve que les traitements sont en mesure de maîtriser le cancer. Selon une échelle allant de 1 (aucun effet) à 5 (effet extrêmement pénible), les effets secondaires très pénibles ou extrêmement pénibles des traitements actuels sont la fatigue, l'alopecie, la neuropathie, l'ascite et les troubles sanguins. Les effets secondaires minimes ou ne produisant aucun effet sont l'infertilité, l'irritation cutanée, la nausée et les vomissements, l'ascite et les problèmes intestinaux. Les principaux obstacles au traitement sont les déplacements et les questions financières, ainsi que le traitement non offert. Pour les aidants, les aspects de leur vie les plus touchés par la maladie sont les relations familiales et la capacité de prendre soin de leur famille.

La plupart des 28 répondants (25 patientes et trois aidants) ont subi le dépistage génétique à la recommandation d'un médecin et six à la recommandation de la famille ou de leur propre chef; trois de ces dernières ont payé le test de leur poche. D'après cela, Cancer de l'ovaire Canada est d'avis que le nombre de personnes qui pourraient être traitées par l'olaparib est plus élevé que le nombre prévu à l'heure actuelle. Selon les répondants, le dépistage génétique est non seulement important pour eux, mais également pour la famille : certains membres informés du rôle de ces mutations pourraient vouloir prendre des mesures pour protéger leur santé.

Valeurs des patientes au sujet du traitement : prolonger la survie, repousser la récurrence, améliorer la qualité de vie et diminuer les visites au centre de traitement du cancer

Les patientes attendent des nouveaux traitements qu'ils prolongent la survie, allongent le délai de récurrence, améliorent la qualité de vie et diminuent les visites au centre de traitement du cancer. Quant au degré d'amélioration attendu de l'olaparib, plus de la moitié des 16 répondantes se disent prêtes à prendre le médicament s'il n'y avait pas d'amélioration ou s'il y avait une amélioration légère ou modérée (score de 1 à 3 sur 5) de leur cancer de l'ovaire. Nombre d'entre elles sont également prêtes à tolérer de nombreux effets secondaires pourvu que l'olaparib améliore leur fonctionnement au jour le jour ou leur pronostic, notamment la fatigue, la dysgueusie, la nausée, les ecchymoses et saignements, et les céphalées. En revanche, elles souhaitent éviter les troubles ou cancers hématologiques et la pneumonite. Certaines patientes sont prêtes à tolérer des effets secondaires pour une survie prolongée.

Chez les sept patientes et les trois aidants qui ont une expérience directe de l'olaparib, la survie et le délai de récurrence prolongés sont les deux principaux aspects pris en charge par le traitement. Suivent de près la diminution des visites au centre de traitement du cancer, la réduction de la taille de la tumeur et l'amélioration de la QV. Neuf répondants sont d'accord ou fortement d'accord sur le fait que l'olaparib améliore leur QV comparativement aux traitements antérieurs. Neuf répondants font état d'effets secondaires de l'olaparib, dont la fatigue et la faiblesse, des troubles sanguins et la sécheresse buccale. Trois mentionnent ne pas avoir subi d'effets secondaires. Pour deux répondants, les troubles sanguins sont inacceptables. Presque tous les répondants estiment que l'olaparib devrait être offert après la chimiothérapie de première intention dans le traitement du cancer de l'ovaire avec mutation de BRCA.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout/efficacité et analyse cout/utilité

Le GOE a évalué des analyses cout/efficacité et cout/utilité comparant l'olaparib à la surveillance systématique dans le traitement du cancer de l'ovaire avancé avec mutation de BRCA après une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine.

Fondement du modèle économique : données de l'essai SOLO-1 et extrapolation à long terme de la survie globale

Les principaux couts pris en compte sont les couts d'acquisition des médicaments, des soins de santé connexes, de la prise en charge des EI, des soins palliatifs de fin de vie et du dépistage des mutations de BRCA. Les principaux effets cliniques pris en compte dans l'analyse sont la SG, la SSP et les valeurs d'utilité provenant de l'essai SOLO-1. Dans le modèle, la majorité du gain d'années de vie ou d'AVAQ s'obtient dans la période d'extrapolation, qui succède à la période correspondant à la durée de l'essai. Comme les données sur la SG ne sont pas définitives, l'estimation de l'effet clinique à long terme de l'olaparib est éminemment incertaine.

Couts liés au médicament : aucun cout pour la surveillance systématique

L'olaparib coute 65,89 \$ le comprimé de 150 mg ou de 100 mg. À la posologie recommandée de 600 mg par jour, il coute 263,57 \$ par jour (deux comprimés de 150 mg deux fois par jour) ou 7 188,08 \$ par mois (pour 30,44 jours à une intensité de dose de 89,6 %). Aucun cout n'est attribué à la surveillance systématique.

Estimation du rapport cout/efficacité : incertitude considérable quant au bénéfice à long terme

Le CEEP délibère à propos du rapport cout/efficacité de l'olaparib par comparaison avec la surveillance systématique dans le traitement du cancer de l'ovaire avancé avec mutation de BRCA après une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie renfermant un dérivé du platine. Dans sa meilleure estimation, le promoteur en arrive à un RCED de 21 517 \$ l'AVAQ. Au réexamen

de sa recommandation initiale, le CEEP prend acte de la demande de précision du GCP et du promoteur au sujet de l'estimation découlant de l'analyse du GOE. Le GOE indique que son estimation la plus plausible est de 57 784 \$ l'AVAQ et que, dans les analyses de sensibilité, le RCED va de 15 721 \$ à 648 080 \$ l'AVAQ. Il ajoute que le scénario pessimiste où l'horizon temporel est tronqué à 4,17 ans (648 080 \$ l'AVAQ) est exclu de son estimation la plus plausible.

Le RCED est éminemment incertain en raison de l'incertitude quant à l'efficacité clinique de l'olaparib comparativement à celle de la surveillance systématique, incertitude découlant des limites des données cliniques disponibles. Comme l'essai clinique SOLO-1 ne présente pas de résultats définitifs au sujet de la SG, 99 % du gain d'AVAQ dans la modélisation économique est calculé par extrapolation. De plus, le GOE est préoccupé par la méthode choisie par le promoteur pour calculer la SG des patientes soumises à la surveillance systématique, plus précisément par le fait que les données sur la SG pourraient avoir été faussées par la proportion (près de 40 %) des femmes qui, d'abord soumises à la surveillance systématique, sont passées à un inhibiteur d'une poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) lorsque la maladie a évolué. En outre, le risque de décès ne semble pas le même pour le groupe de l'olaparib et le groupe de la surveillance, car les courbes de survie se croisent dans l'essai (l'hypothèse des risques proportionnels ne tenant plus). Le GOE convient donc qu'il est inapproprié de calculer la SG que procure la surveillance systématique en appliquant un effet thérapeutique de celle-ci à la courbe de SG de l'olaparib. De plus, la courbe de SG obtenue pour la surveillance systématique n'a pas de validité apparente, car elle ne reflète pas les données de l'essai, et le GOE n'a pu appliquer une méthode d'ajustement statistique pour le passage de la surveillance au traitement par un inhibiteur PARP. Il a évalué l'effet de ces hypothèses de SG en effectuant plusieurs analyses exploratoires, lesquelles illustrent toutes que le RCED y est très sensible. L'horizon temporel, les valeurs d'utilité et l'utilisation des données complètes de l'essai pour modéliser la SSP et la SG sont également des éléments du modèle qui modulent les résultats. Le GOE a étudié l'effet de la réduction de l'horizon temporel à la durée de l'essai dans un scénario pessimiste et irréaliste qui débouche sur des RCED plus élevés. Le CEEP convient que c'est un scénario improbable, car il y a fort à parier que l'effet thérapeutique de l'olaparib ne s'estompe pas à la fin de cette période; toutefois, le bénéfice à long terme de l'olaparib en traitement d'entretien demeure bien incertain.

En raison de l'incertitude au sujet du bénéfice de SG et de SSP à long terme et de la grande incidence de la SG sur le RCED, le Comité ne peut tirer de conclusion quant au rapport cout/efficacité de l'olaparib, au prix indiqué, comparativement à la surveillance systématique. Jusqu'à ce que des données probantes plus robustes soient disponibles pour déterminer l'effet différentiel à long terme de l'anticancéreux sur la survie, une réduction de prix est nécessaire pour pallier l'incertitude au sujet de la rentabilité du médicament.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP se penche sur la rétroaction de parties prenantes à propos du bénéfice de SG à long terme prévu selon l'estimation soumise et l'estimation la plus plausible du GOE. Il rappelle qu'un scénario pessimiste où l'horizon temporel est réduit à la durée de l'essai (4,17 ans) n'est pas représentatif de l'évolution clinique de la maladie et qu'il n'en a pas tenu compte dans sa décision sur le rapport cout/efficacité de l'anticancéreux. L'impossibilité de tirer une conclusion à ce sujet tient aux limites du modèle présenté qui ne permet pas au GOE d'étudier de manière approfondie l'incertitude quant à la SG à long terme. Comme la plus grande partie du bénéfice pris en compte dans le modèle est calculée par extrapolation, le Comité juge que le RCED présenté dans l'analyse du GOE est probablement sous-estimé. Quant à la rétroaction du promoteur voulant que la SSP soit un indicateur de substitution valable de la SG dans le cancer de l'ovaire, le GOC précise que la validité de la SSP en tant qu'indicateur de substitution de la SG n'a pas été établie dans le contexte où il y a un traitement d'entretien.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : admissibilité au traitement selon les critères de l'essai SOLO-1 en général

Le CEEP examine la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'olaparib dans le traitement du carcinome épithélial de l'ovaire, du carcinome tubaire ou du carcinome péritonéal primitif peu différencié, de stade avancé, porteur d'une mutation BRCA (germinale ou somatique), nouvellement diagnostiqué, chez l'adulte qui répond (complètement ou partiellement) à une chimiothérapie de première intention contenant un dérivé du platine. L'analyse d'impact budgétaire est sensible à la part de marché de l'olaparib, à la mesure dans laquelle son utilisation en première intention remplacerait son utilisation ou celle du bévacizumab en deuxième intention et à la prise en compte du gaspillage de médicament, d'une marge bénéficiaire et des honoraires de pharmacien. L'impact budgétaire augmente si la part de marché de l'olaparib augmente et si le gaspillage de médicament, la marge bénéficiaire, les honoraires de pharmacien et le coût du dépistage génétique des mutations de BRCA sont pris en compte. Cependant, il diminue si l'utilisation de l'olaparib en première intention remplace l'utilisation du bévacizumab en première intention ou son utilisation dans la récurrence d'un cancer sensible au platine.

Le CEEP se penche sur les questions du GCP au sujet de la mise en œuvre; cette discussion est présentée à l'annexe 1.

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 Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, 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 initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Le D^r Matthew Cheung, qui était absent.
- Le D^r Anil Abraham Joy, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

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 ^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 Henry Conter, 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 Anil Abraham Joy, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

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 l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de l'olaparib (Lynparza) dans le traitement du cancer de l'ovaire, quatre membres sont en conflit d'intérêts réel, potentiel ou apparent et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA, un membre 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. Il n'y a pas ici d'information qui ne pouvait pas être dévoilée.

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 sienne 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
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP est à la recherche de données sur la comparaison entre l'olaparib et le bévacicumab en traitement de première intention, soit en traitement combiné (avec le paclitaxel) soit en traitement d'entretien après le traitement combiné. 	<ul style="list-style-type: none"> Il serait raisonnable d'offrir l'olaparib en traitement d'entretien aux patientes porteuses d'une mutation de BRCA germinale ou somatique qui ont été traitées par le bévacicumab en traitement combiné. De plus, les provinces et les territoires pourraient se pencher sur le besoin à court terme et limité dans le temps du passage à l'olaparib pour les patientes en surveillance ou en traitement d'entretien par le bévacicumab après une chimiothérapie de première intention à base de platine si elles sont porteuses d'une mutation de BRCA germinale ou somatique et qu'il n'y a pas de signes de progression de la maladie. L'admissibilité au traitement devrait être fonction des mêmes critères que dans l'essai clinique SOLO-1. Par ailleurs, il n'y a pas de données probantes comparatives sur l'olaparib et le bévacicumab en traitement d'entretien. Toutefois, le bévacicumab est rarement utilisé en traitement d'entretien après le traitement de première intention au Canada, l'offre du médicament varie d'une région à une autre au pays et le GCP et les cliniciens préféreraient l'olaparib au bévacicumab si les deux options étaient offertes. Donc, l'absence de comparaison avec le bévacicumab ne devrait pas être un obstacle à la mise en œuvre.
<p>Admissibilité au traitement par l'olaparib pour les sous-groupes ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> Patientes dont le cancer est à un stade précoce (stade FIGO I, IIA, IIB ou IIC). Patientes qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante pour un cancer de l'ovaire, un carcinome tubaire ou un carcinome péritonéal primitif qui en était à un stade précoce. Patientes qui ne sont pas des candidates à la chirurgie (dans l'essai, les patientes atteintes d'un cancer de stade III devaient avoir subi au moins une intervention de réduction tumorale optimale [primaire ou d'intervalle] et celles atteintes d'un cancer de stade IV devaient avoir subi soit une biopsie soit une chirurgie de réduction tumorale primaire ou d'intervalle. 	<ul style="list-style-type: none"> L'essai SOLO-1 n'offre pas de données probantes permettant de déterminer l'efficacité de l'olaparib dans le traitement de la maladie à un stade précoce (stade FIGO 1, IIA, IIB ou IIC) ni dans le traitement du cancer qui, à un stade précoce, a été traité par une chimiothérapie adjuvante. Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP s'est penché sur la rétroaction des cliniciens inscrits à propos de l'admissibilité au traitement par l'olaparib des patientes dont le cancer est au stade II. Ni le CEEP ni le GOC ne jugent que les résultats de l'essai SOLO-1 s'appliquent au traitement de la maladie de stade II en raison de l'absence de données probantes à ce propos. L'admissibilité au traitement devrait être fonction des mêmes critères que ceux de l'essai clinique SOLO-1, à savoir, pour l'essentiel, un cancer de stade III après une intervention de réduction tumorale ou un cancer de stade IV avec ou sans chirurgie. Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP a abordé les commentaires des cliniciens inscrits sur l'admissibilité des patientes atteintes d'un cancer de stade III qui n'ont pas subi de chirurgie de réduction tumorale. En parallèle, il a pris en compte les commentaires du GOC voulant que l'évolution de la maladie soit la même qu'il y ait ou non une intervention chirurgicale de réduction tumorale et que rien ne justifie sur le plan clinique de traiter ces deux groupes différemment. Il serait donc raisonnable d'offrir l'olaparib aux patientes atteintes d'un cancer de stade III, qu'elles aient subi ou non une intervention chirurgicale de réduction tumorale.
<ul style="list-style-type: none"> L'olaparib peut-il être utilisé après une chimiothérapie de première intention sans dérivé du platine chez des patientes allergiques au platine ou qui ne le tolèrent pas? 	<ul style="list-style-type: none"> Les patients atteintes d'un cancer avec mutation de BRCA qui répondent à une chimiothérapie sans dérivé du platine, mais n'ont pas toléré une première chimiothérapie à base de platine ou ont manifesté une réaction à la perfusion, et qui par ailleurs remplissent les critères d'admissibilité au traitement par l'olaparib devraient être des candidates à ce traitement. Comme le mécanisme d'action de l'olaparib et celui des deux schémas de chimiothérapie ne sont pas les mêmes, il n'est pas prévu que la réponse à l'olaparib soit différente.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Si la dernière dose de chimiothérapie à base de platine remonte à plus de huit semaines, la patiente est-elle admissible au traitement par l'olaparib? Quel serait l'intervalle maximal entre la fin de la chimiothérapie et le début du traitement par l'olaparib? 	<ul style="list-style-type: none"> • Le GOC est d'avis que l'olaparib devrait être offert à toutes les patientes admissibles à ce traitement d'entretien de première intention pourvu que celui-ci commence dans les 12 semaines de la dernière séance de chimiothérapie. Il estime que divers facteurs, dont les effets secondaires de la chimiothérapie et des aspects logistiques du traitement, peuvent faire en sorte que le traitement ne peut débuter dans les huit semaines comme le veut l'essai SOLO-1. Si plus de huit semaines se sont écoulées depuis la dernière séance de chimiothérapie, il y a lieu de déterminer à nouveau le stade de la maladie, et le traitement par l'olaparib ne devrait pas être offert si la maladie a évolué.
<p>Durée et arrêt de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quelle est la durée du traitement (p. ex., deux ans au maximum, critères de traitement plus long) et quelles sont les modalités de surveillance de la maladie? • À quelle fréquence la maladie est-elle évaluée pendant le traitement par l'olaparib et quels sont les critères d'arrêt de traitement (p. ex., hausse du taux de CA 125 ou hausse du taux de CA 125 et signes radiologiques de progression de la maladie)? • Le traitement par l'olaparib peut-il être repris après des interruptions prévues du traitement d'entretien à la demande de la patiente? 	<ul style="list-style-type: none"> • L'olaparib devrait être administré de la même manière que dans l'essai SOLO-1 où après deux ans le traitement cessait en l'absence de signes de la maladie, mais où il se poursuivait en cas de réponse partielle ou de maladie stable après deux ans, à la discrétion de l'oncologue traitant. • Le GOC précise que le traitement se poursuit habituellement jusqu'à ce que des signes radiologiques de progression de la maladie viennent étayer la hausse du taux de CA 125. En cela, l'essai correspond à la pratique clinique. Par ailleurs, les examens d'imagerie sont plus fréquents au cours de l'essai que dans la pratique clinique. Celle-ci, qui peut varier selon l'établissement, veut que le dosage de CA 125 et des examens de tomодensitométrie soient effectués pour surveiller la réponse tumorale et la stabilité de la maladie. En général, la tomодensitométrie est prescrite tous les trois mois pendant les deux premières années, tous les quatre mois la troisième année et tous les six mois les quatrième et cinquième années, selon les besoins. • Des interruptions de dose prévues en fonction des préférences de la patiente devraient être possibles, à la discrétion du médecin traitant, mais la parenthèse thérapeutique ne devrait pas être plus longue qu'un mois. Si l'interruption s'étire sur plus de 14 jours, on devrait vérifier si la maladie a évolué avant de reprendre le traitement.
<p>Ordre des antinéoplasiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quel est l'ordre des antinéoplasiques après l'olaparib en traitement d'entretien et l'apparition de métastases (p. ex., chimiothérapie à base de platine)? • Les patientes dont la maladie évolue après deux ans d'olaparib en monothérapie d'entretien seraient-elles traitées par l'olaparib après une chimiothérapie de deuxième intention à base de platine (soit en traitement de deuxième intention de la maladie sensible au platine conformément à la recommandation du CEEP au sujet de l'olaparib en monothérapie d'entretien chez des patientes adultes, porteuses d'une mutation d'un gène <i>BRCA</i>, qui sont atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif, récidivant et sensible aux sels de platine, qui ont répondu à une chimiothérapie à base de platine)? 	<ul style="list-style-type: none"> • À l'instar du GOC et des cliniciens, le CEEP convient que le traitement de la maladie qui évolue pendant le traitement par l'olaparib sera choisi en fonction du temps écoulé depuis la dernière chimiothérapie, de la toxicité des traitements antérieurs et des préférences de la patiente, comme le veut la pratique courante. • Les cliniciens inscrits suggèrent la chimiothérapie et, dans certains cas, la chirurgie selon la nature et le siège de la tumeur. La patiente peut être une candidate à un schéma contenant un dérivé du platine, au paclitaxel seul ou à une autre thérapie si la toxicité est un problème. Elle peut également être admissible à un essai clinique. Au réexamen de la recommandation initiale, le Comité s'est penché sur les commentaires du GCP au sujet de l'ordre des traitements lorsque la maladie progresse durant le traitement par l'olaparib. Force est de constater que cet ordre est encore fluctuant, mais qu'il sera probablement déterminé selon les règles de pratique habituelles et la sensibilité de la maladie aux sels de platine, comme l'indique le GOC.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Quelle est la définition d'une mutation de BRCA délétère et est-ce que le dépistage d'une mutation de BRCA peut être somatique ou germinale? Dans l'essai SOLO-1, les patientes admissibles ont une mutation de BRCA1 ou de BRCA2, germinale ou somatique, délétère ou susceptible de l'être. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le GOC estime que toute patiente porteuse d'une mutation de BRCA, germinale ou somatique, devrait être admissible au traitement d'entretien par l'olaparib. Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP, à l'instar du GOC, juge raisonnable la définition de mutation de BRCA délétère énoncée dans les lignes directrices de l'American College of Medical Genetics.

BRCA = gène du cancer du sein; CA 125 = antigène du cancer 125; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS; FIGO = Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique.