

ACMTS

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	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
Demandeur	AstraZeneca Canada
Fabricant	AstraZeneca Canada
Date de l'avis de conformité	29 avril 2016
Date de présentation de la demande	17 mars 2017
Parution de la recommandation initiale	31 août 2017
Parution de la recommandation finale	20 septembre 2017

Cout du médicament	
Prix suggéré 16,74 \$ par capsule de 50 mg	Cout du traitement 7 500 \$ par cycle de 28 jours

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

À l'issue de l'évaluation des commentaires formulés par les intervenants admissibles, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale respecte les critères de conversion rapide en recommandation finale et qu'un nouvel examen ne s'impose pas.

<p>Recommandation du CEEP</p>	<p>Le CEEP recommande de rembourser l'olaparib à la condition que le rapport cout/efficacité du traitement devienne acceptable.</p> <p>Le remboursement de l'olaparib devrait être accordé dans le cadre d'une monothérapie d'entretien chez des patientes adultes porteuses d'une mutation d'un gène <i>BRCA</i> (germinale ou somatique détectée au moyen d'une méthode validée) qui sont atteintes d'un cancer épithélial séreux de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif de haut grade, récidivant et sensible au platine, et qui ont mené à terme au moins deux schémas de chimiothérapie à base de platine et sont en réponse radiologique (complète ou partielle) depuis le dernier schéma, conformément aux conditions de l'essai SOLO-2.</p> <p>Avant de commencer un traitement par l'olaparib, les patientes doivent avoir reçu au moins quatre cycles de leur dernière chimiothérapie au platine. Le traitement d'entretien par l'olaparib devrait commencer dans les huit semaines suivant l'administration de la dernière dose de chimiothérapie à base de platine. Les patientes admissibles devraient présenter une maladie sensible au platine, c'est-à-dire une maladie qui a évolué dans les six mois ou plus après la fin de la chimiothérapie au platine. Le traitement devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le remboursement devrait être accordé aux patientes dont l'indice fonctionnel est satisfaisant.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation parce qu'il est convaincu que le traitement d'entretien par l'olaparib procure un bénéfice clinique net comparativement au placebo, qui tient à l'amélioration significative de la survie sans progression (SSP) sur le plan clinique et statistique, à l'absence d'effets délétères notables sur la qualité de vie (QdV) ainsi qu'à un profil de toxicité gérable, bien que non négligeable. Le CEEP convient que l'olaparib répond aux attentes des patientes parce qu'il s'administre par voie orale, retarde la progression de la maladie, ne nuit pas à la QdV et est associé à des effets toxiques qui peuvent être pris en charge.</p> <p>Le Comité conclut qu'au prix soumis, l'olaparib, comparativement aux soins de soutien optimaux, n'est pas rentable dans cette population de patientes, en raison du degré élevé d'incertitude qui entoure l'ampleur de son effet bénéfique à long terme sur la survie globale.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Négociations tarifaires visant à améliorer le rapport cout/efficacité</p> <p>Comme le CEEP constate que l'olaparib offre un bénéfice clinique net, il propose aux autorités compétentes d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de cout afin de parvenir à un niveau acceptable de rentabilité du médicament. Il note qu'une réduction substantielle du prix de ce médicament s'impose pour améliorer le rapport cout/efficacité du traitement.</p> <p>Accès aux tests de dépistage pour déterminer le statut mutationnel des gènes <i>BRCA</i> au moment du diagnostic</p> <p>Le CEEP indique qu'il est nécessaire de connaître le statut mutationnel des gènes <i>BRCA</i> (mutation germinale ou somatique détectée au moyen d'une méthode validée) avant l'instauration d'un traitement par l'olaparib. Il ajoute qu'il serait préférable que les autorités compétentes disposent des tests de dépistage de ces mutations au moment du diagnostic afin de pouvoir prendre en charge autant les patientes que l'impact budgétaire d'une recommandation de remboursement.</p>

Besoin de l'olaparib limité dans le temps chez les patientes ayant reçu au moins trois chimiothérapies à base de platine

Au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'olaparib, les autorités compétentes auraient sans doute intérêt à se pencher sur la question de l'offre à court terme et limitée dans le temps du traitement par l'olaparib aux patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA*, qui reçoivent à ce moment-là une chimiothérapie à base de platine en troisième intention ou au-delà, pour le traitement d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine, qui ont déjà obtenu une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie au platine.

Accès à l'olaparib au cas par cas pour les patientes soumises à une chimiothérapie sans platine

Le CEEP est conscient qu'un petit nombre de patientes peuvent être allergiques aux sels de platine ou ne pas les tolérer. Ces patientes devront donc recevoir une chimiothérapie sans platine pendant quatre cycles au maximum. Le CEEP indique que les autorités compétentes devront évaluer l'admissibilité au traitement par l'olaparib au cas par cas.

Disponibilité des comprimés

Le CEEP précise que l'autorisation actuelle de mise en marché accordée par Santé Canada et la demande de remboursement de l'olaparib concernent les capsules administrées à raison de 400 mg (8 x 50 mg), deux fois par jour. Lors de l'essai SOLO-2, dont les résultats font l'objet du présent examen, l'olaparib a été administré en comprimés à une dose de 300 mg (2 x 150 mg), deux fois par jour. Le Comité indique qu'au moment de l'examen, Santé Canada avait seulement autorisé la mise en marché des capsules de 50 mg; mais pas celle des comprimés de 150 mg. Le CEEP précise que le fabricant devra fournir des renseignements quant à la date de mise en marché des comprimés de 150 mg au Canada. Le Comité ajoute que, tant que les comprimés ne seront pas commercialisés, il faudra utiliser les capsules d'olaparib pour le traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif récidivant, qui sont porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* et qui ont obtenu une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine.

Utilisation des comprimés

Lorsque Santé Canada autorisera la mise en marché des comprimés, les autorités compétentes pourraient envisager d'élaborer des plans visant leur commercialisation. Le CEEP souligne qu'il n'existe actuellement aucune donnée probante permettant de déterminer comment effectuer la transition des capsules aux comprimés d'olaparib en cours de traitement.

Reprise du traitement après une interruption prévue

Le CEEP indique que si le traitement par l'olaparib devait être interrompu temporairement, avant de le reprendre, l'oncologue devrait confirmer l'absence de progression de la maladie. Si ce dernier déterminait qu'il y a des preuves que la maladie a évolué, le traitement par l'olaparib devrait être définitivement abandonné.

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

En 2015, l'on a dénombré environ 2 800 nouveaux cas de cancer de l'ovaire et 1 750 décès liés à ce cancer au Canada. Le cancer épithélial sévère de l'ovaire est le type histologique le plus fréquent de cancers de l'ovaire de stade avancé, et de 20 % à 30 % des cancers de l'ovaire sévère de haut grade sont caractérisés par une mutation du gène de susceptibilité au cancer du sein (*BRCA*) 1 ou 2. Le traitement de référence du cancer de l'ovaire, du cancer

des trompes de Fallope ou du carcinome péritonéal primitif — ci-après désignés collectivement par « cancer de l'ovaire » — comprend la chirurgie et une chimiothérapie par l'association de platine et de taxane. Malgré un taux de réponse prévu de 75 % à 85 %, la rechute est probable chez la plupart des femmes. Si le cancer récidive six mois ou plus après la dernière chimiothérapie à base de platine, les patientes sont dites sensibles au platine. Lorsque l'on obtient une réponse après l'administration d'un nombre fixe de cycles de chimiothérapie à base de platine, la pratique courante est « d'observer et d'attendre » jusqu'au moment où l'on constate que la maladie a évolué. Toutes les patientes finissent par devenir résistantes au platine, et la durée des périodes de survie sans progression (SSP) diminue au cours des chimiothérapies ultérieures. Les cliniciens inscrits mentionnent qu'il n'existe actuellement aucun traitement permettant de prolonger la durée des rémissions, qui décroît généralement avec le temps, et s'accompagne d'une aggravation des symptômes ou d'une exposition à la chimiothérapie. Il est donc important de trouver des traitements efficaces capables de prolonger la rémission afin de combler cet important besoin.

Le présent examen correspond à une nouvelle présentation s'appuyant sur les dernières données cliniques recueillies. Le CEEP a délibéré sur les résultats de deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR), l'étude 19 et l'essai SOLO-2, qui comparent le traitement par l'olaparib au placebo. Le CEEP estime que le placebo représente un comparateur raisonnable, puisque le traitement de référence actuel dans ce contexte est « d'observer et d'attendre ». Le Comité précise que la première demande d'évaluation de l'olaparib présentée au PPEA se fondait sur les résultats de l'étude 19. Le Comité a donc déjà délibéré sur les résultats de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 19, composé de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA*. L'essai SOLO-2 est un ECR de phase III à double insu, qui a fourni de nouvelles données probantes sur l'utilisation de l'olaparib chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant qui sont porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* et qui ont obtenu une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine. Les patientes atteintes d'une maladie sensible au platine et ayant subi une chirurgie de réduction tumorale avant leur dernier schéma de chimiothérapie étaient également admissibles. Le Comité note que l'essai SOLO-2, comme l'étude 19, démontre que l'olaparib est supérieur au placebo pour ce qui est de l'allongement statistiquement significatif de la SSP. Le CEEP considère que la SSP médiane observée dans le groupe de l'olaparib de l'essai SOLO-2 est plus longue que dans le sous-groupe de patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* de l'étude 19. Le CEEP a examiné les raisons pour lesquelles l'ampleur du bénéfice observé sur le plan de la SSP diffère entre les deux essais, y compris en ce qui a trait aux caractéristiques initiales des patientes et à la méthodologie de l'étude.

Le CEEP a également discuté de l'absence de données sur la survie globale (SG) issues de l'essai SOLO-2 dû au fait qu'elles n'avaient pas encore été finalisées, et indique que, si le suivi avait été suffisant, les résultats pourraient être faussés en raison de l'administration de traitements après l'essai clinique, les patientes pouvant recevoir un inhibiteur de la poly(adénosine diphosphate [ADP]-ribose) polymérase (PARP) au moment de la progression de la maladie. En l'absence de données sur la SG, le CEEP a évalué la pertinence clinique de la SSP dans le cas du cancer de l'ovaire récidivant. Le Comité partage le point de vue du Groupe d'orientation clinique (GOC) selon lequel la SSP représente un critère d'évaluation primaire valide et important sur le plan clinique dans les études portant sur le traitement des rechutes du cancer de l'ovaire. Les cliniciens inscrits mentionnent également que le but du traitement d'entretien est de prolonger la SSP et d'allonger le laps de temps qui s'écoule jusqu'à la chimiothérapie suivante. Le CEEP estime qu'il est important de retarder la progression de la maladie dans ce contexte clinique. Il conclut donc que l'avantage observé sur la SSP lors de l'essai SOLO-2 est significatif du point de vue statistique et clinique.

Le CEEP a examiné le profil de toxicité de l'olaparib et note qu'il entraîne des effets toxiques plus fréquents que le placebo, y compris des effets indésirables (EI) comme les nausées, la fatigue, les vomissements et la diarrhée. En outre, le Comité signale qu'une proportion beaucoup plus importante de patientes ont présenté une anémie dans le groupe de l'olaparib par rapport à celui du placebo, ce qui, dans certains cas, a conduit à une interruption de l'administration de la dose ou à des réductions de dose. Le CEEP précise toutefois que la majorité des cas d'anémie est de bas grade. Il ajoute que certains des effets secondaires possibles du traitement par l'olaparib, quoique rares, peuvent être graves, comme la leucémie myéloïde aigüe (LMA), le syndrome myélodysplasique (SMD) et la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). Dans l'ensemble, le CEEP note que, dans la pratique clinique, il est possible de prendre en charge les EI par une stratégie de surveillance et des ajustements posologiques appropriés.

Le CEEP a discuté des données fournies par l'essai SOLO-2 sur les résultats rapportés par les patientes (RRP). Le Comité note que même si le traitement par l'olaparib n'a pas amélioré les symptômes associés à la maladie, le fonctionnement physique et la QdV, comparativement au placebo, il n'a causé aucun effet délétère chez la plupart des patientes pendant une période de douze mois. Le CEEP considère qu'il s'agit d'un résultat raisonnable dans le cas d'un traitement d'entretien. Le Comité reconnaît également que malgré les effets secondaires et les toxicités associés au traitement par l'olaparib, ce dernier n'a pas d'effets néfastes notables sur la QdV et les autres RRP.

Le CEEP conclut donc que le traitement par l'olaparib procure un bénéfice clinique net par rapport au placebo, qui tient aux résultats cliniquement significatifs liés à la SSP, à l'absence d'effets délétères sur la QdV et au profil de toxicité non négligeable, mais gérable du médicament. Avec cette conclusion, le Comité reconnaît que les données existantes, peu fiables et insuffisantes, ne permettent pas de confirmer l'allongement de la SG en réponse à l'olaparib et mettent en lumière le besoin de disposer d'options de traitement plus efficaces.

Le CEEP a également examiné les résultats de l'étude 24, une étude sur la biodisponibilité de l'olaparib qui appuie l'administration en continu des comprimés dans le cadre des essais cliniques de phase III. Le CEEP rappelle que l'essai SOLO-2 et l'étude 19 ont utilisé des formes pharmaceutiques différentes de l'olaparib : deux comprimés à 150 mg administrés deux fois par jour lors de l'essai SOLO-2, contre huit capsules à 50 mg administrées deux fois par jour lors de l'étude 19. Les résultats de l'étude 24 indiquent que la dose quotidienne de 300 mg est mieux tolérée que des doses plus élevées, tout en étant aussi efficace pour ce qui est de la réduction de la taille de la tumeur. L'étude recommande donc l'emploi des comprimés au cours des essais cliniques de phase III, ce qui simplifiera l'administration de l'olaparib en allégeant la prise quotidienne de 16 capsules, pour la porter à quatre comprimés. Le CEEP indique que Santé Canada a autorisé la mise en marché des capsules, mais pas celle des comprimés. Le Comité estime que la prise des comprimés allégerait le lourd fardeau que représente l'administration des capsules. Le CEEP a examiné la conclusion du GCP selon laquelle les comprimés d'olaparib semblent avoir une meilleure biodisponibilité que les capsules en raison de leur solubilité accrue et de la meilleure tolérabilité de leur teneur par rapport à des doses plus élevées, tout en ayant une efficacité semblable pour ce qui est de la réduction de la taille de la tumeur. Le CEEP appuie donc la recommandation du GOC d'utiliser les capsules d'olaparib pour le traitement du cancer de l'ovaire récidivant avec mutation d'un gène *BRCA* jusqu'à la commercialisation des comprimés.

Le CEEP a examiné les commentaires des cliniciens inscrits à propos de l'utilité de retarder la progression de la maladie et l'administration de la chimiothérapie suivante. Selon les cliniciens, l'olaparib prolonge notablement la rémission après le traitement d'une rechute par chimiothérapie, mais d'autres traitements sont nécessaires pour prolonger la rémission et la survie, et pour améliorer la QdV. Même si le CEEP prend bonne note de l'allongement de la SSP associé au traitement par l'olaparib comparativement au placebo, il ne peut tirer de conclusions sur l'ampleur de l'avantage observé lors des essais cliniques quant à la SG. La rétroaction des cliniciens indique également que l'olaparib est moins toxique que la chimiothérapie; toutefois, le CEEP ne se prononce pas sur la validité de cette comparaison, car les données présentées dans le cadre de l'essai SOLO-2 ont été obtenues dans un contexte où « observer et attendre » représentait l'autre option thérapeutique. Le CEEP prend acte de la rétroaction des cliniciens inscrits et souligne que l'examen en cours ne porte que sur les patientes chez qui le cancer récidive après une deuxième chimiothérapie à base de platine et, qu'en conséquence, les données existantes ne permettent pas de tirer de conclusion quant à l'utilisation de l'olaparib comme traitement d'entretien après un traitement de première intention et que cette question dépasse le cadre du présent examen.

Le CEEP a passé en revue les commentaires transmis par un groupe de défense des intérêts de patientes à propos du cancer de l'ovaire, qui indiquent que les patientes souhaitent disposer d'options de traitement par voie orale qui les aident à maîtriser les symptômes associés à ce cancer, à prolonger la survie ainsi que le délai jusqu'à l'apparition d'une rechute, à améliorer la QdV et à réduire le nombre de visites au centre de cancérologie. Les patientes sont prêtes à tolérer les effets secondaires des nouveaux traitements, même s'ils ne procurent qu'un bénéfice à court terme. Elles sont toutefois peu disposées à tolérer les effets secondaires graves des médicaments, comme les cancers hématologiques et l'inflammation des poumons. La maîtrise de la fatigue est également un facteur important pour la majorité des patientes. Le CEEP admet que les résultats de l'essai SOLO-2 ne démontrent pas d'amélioration des RRP, y compris de la QdV en réponse à l'olaparib, mais il estime que ce médicament ne nuit pas à la QdV, ce qui s'avère raisonnable dans le contexte d'un traitement d'entretien. Le CEEP conclut que la voie d'administration orale de l'olaparib et la visée du traitement qui est de retarder la progression de la maladie et de prolonger la rémission après la chimiothérapie concordent avec les attentes des patientes. Cependant, compte tenu de l'absence de données concluantes issues de l'essai SOLO-2 et de la qualité des données cliniques de l'étude 19 relativement à la SG, le Comité n'est pas en mesure de conclure que l'olaparib prolonge la survie.

Le CEEP a discuté du rapport cout/efficacité de l'olaparib par rapport aux soins de soutien optimaux (SSO) et il conclut qu'au prix soumis, ce médicament n'est pas rentable. Cette conclusion découle de l'importante incertitude associée au rapport cout/efficacité différentiel (RCED), qui s'explique par le fait que les données cliniques dont on dispose ne permettent pas de démontrer que l'olaparib est plus efficace que les SSO sur le plan clinique. Concernant la SG, le Comité souligne que l'absence de données à ce sujet provenant de l'essai SOLO-2 et l'utilisation de données obtenues à partir du sous-groupe de patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* de l'étude 19 augmentent l'incertitude associée aux estimations du RCED. Le CEEP partage l'avis du groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA, selon lequel les données sur la SG, qui dérivent d'un petit sous-groupe de patientes

porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA*, n'ont pas la puissance nécessaire pour déceler des différences à cet égard, ce qui engendre une incertitude considérable. Par ailleurs, le Comité a discuté du fait que l'utilisation d'inhibiteurs de la PARP à titre de traitement ultérieur après la progression de la maladie lors de l'étude 19 peut remettre en question la fiabilité des résultats obtenus sur le plan de la SG. À l'analyse, les principaux facteurs déterminant le cout différentiel sont le cout de l'olaparib, l'horizon temporel et la durée du traitement. Le Comité convient que l'absence de données sur la SG issues de l'essai SOLO-2 et les limites des données cliniques de l'étude 19 augmentent l'incertitude relative aux estimations du RCED de l'olaparib. Il note également que même si le RCED du demandeur s'insère dans la fourchette des meilleures estimations du GOE, il se situe vraisemblablement dans les limites supérieures et les dépasserait même probablement, si on considère un horizon temporel plus plausible sur le plan clinique, ainsi que des valeurs d'utilité des états de santé plus plausibles, et si on prend en ligne de compte le manque de données probantes sur la survie à long terme. Dans l'ensemble, le CEEP conclut qu'une réduction substantielle du prix de l'olaparib serait nécessaire pour parvenir à un niveau de rentabilité acceptable du traitement.

Le CEEP a examiné la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'olaparib dans le traitement des patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA*, et qui sont atteintes de cancer de l'ovaire récidivant ayant répondu à une chimiothérapie au platine. Le Comité confirme que, conformément à l'analyse du GOE, le nombre de patientes admissibles, l'ajout des tests de dépistage de mutations des gènes *BRCA* et le cout du médicament sont les facteurs qui ont la plus grande incidence sur l'analyse d'impact budgétaire. Étant donné que le pourcentage de patientes admissibles porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* va de 20 % à 30 % et qu'on s'attend à ce qu'il augmente, si des tests de dépistage d'une néomutation étaient offerts, à l'avis du Comité autant dans les estimations du demandeur que dans celles de la nouvelle analyse réalisée par le GOE, le rôle des tests de dépistage d'une mutation d'un gène *BRCA* dans l'analyse d'impact budgétaire est sous-estimé. Par ailleurs, dans le cadre des délibérations visant à mettre en application la recommandation de rembourser l'olaparib, le Comité a examiné la nécessité des tests de dépistage des mutations des gènes *BRCA* et note qu'à l'heure actuelle, cette mutation n'est pas systématiquement dépistée partout. Dans ses commentaires, le groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA précise que les résultats des tests de dépistage peuvent être très longs à venir, ce qui risquerait de retarder l'amorce du traitement complémentaire à la chimiothérapie à base de platine. Étant donné que les tests de dépistage d'une mutation (somatique et germinale) d'un gène *BRCA* sont essentiels pour déterminer la sensibilité aux inhibiteurs de la PARP et, par conséquent, la réponse au traitement par l'olaparib, le Comité souligne que les autorités compétentes devraient s'assurer que les tests sont disponibles. Les cliniciens inscrits mentionnent qu'idéalement, il faudrait pouvoir disposer des tests nécessaires au dépistage d'une mutation d'un gène *BRCA* au moment du diagnostic initial. Le CEEP est d'accord avec cette remarque et ajoute que l'administration des tests de dépistage au moment du diagnostic permettrait de prendre en charge autant les patientes que l'impact budgétaire de la recommandation de remboursement.

Le Comité a également pris en compte le lourd fardeau que représentait la prise quotidienne de 16 capsules d'olaparib lors de l'étude 19 et reconnaît que la prise quotidienne de quatre comprimés lors de l'essai SOLO-2 a allégé considérablement le fardeau médicamenteux lié à l'administration de ce médicament par voie orale. Le CEEP note que si les comprimés sont mis sur le marché canadien, les autorités compétentes pourraient envisager d'opter pour les comprimés. Il faudrait, par conséquent, obtenir des renseignements du fabricant à propos de la date à laquelle les comprimés à 150 mg seront offerts au Canada.

Le GCP a demandé des informations sur l'utilisation de l'olaparib chez les patientes qui ont été soumises à plus de deux chimiothérapies à base de platine. Le Comité convient qu'il y aurait un besoin limité dans le temps pour ces patientes. Le CGP voudrait également savoir si on peut envisager l'administration de l'olaparib chez les patientes ayant mené à terme une chimiothérapie à base de platine depuis plus de huit semaines. Le Comité note que les patientes ayant participé à l'essai SOLO-2 devaient mener à terme la chimiothérapie à base de platine dans les huit semaines ayant suivi la prise de la dernière dose de cette chimiothérapie. Toutefois, le Comité a tenu compte de la recommandation du GOC et a précisé que si le traitement par l'olaparib ne pouvait être amorcé en moins de huit semaines, dans quelques rares circonstances indépendantes de la volonté de la patiente et du médecin, il serait tout de même raisonnable de commencer le traitement par l'olaparib aussi longtemps qu'il n'existe aucune preuve de progression de la maladie à ce moment-là. Par ailleurs, le Comité s'est penché sur la question de la reprise du traitement par l'olaparib après des périodes d'interruption planifiée pour respecter le choix de la patiente. À cet égard, le Comité précise que si le traitement par l'olaparib devait être interrompu pendant un certain temps, avant de le reprendre, les médecins devront confirmer l'absence de progression de la maladie. Le Comité fait remarquer que si le médecin déterminait qu'il y avait des preuves de progression de la maladie, le traitement par l'olaparib devrait être définitivement abandonné. Pour finir, le Comité a discuté du fait qu'il pourrait exister un petit nombre de patientes allergiques à une chimiothérapie à base de platine ou incapables de la tolérer, raison pour laquelle il faudrait lui substituer un traitement sans platine pendant quatre cycles au maximum. Le Comité précise qu'il incombera aux

autorités compétentes d'examiner ces situations au cas par cas pour déterminer si la patiente qui est incapable de tolérer une chimiothérapie à base de platine peut être admissible à l'olaparib.

LES PREUVES EN BREF

Les délibérations du Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP du PPEA) de l'ACMTS ont porté sur :

La revue systématique du PPEA

L'évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant

Les recommandations du Groupe d'orientation clinique et du Groupe d'orientation économique du PPEA

Les commentaires du groupe de défense des intérêts des patientes, Cancer de l'ovaire Canada (COC)

Les commentaires de cliniciens inscrits

Les renseignements fournis par le Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP provenant des intervenants suivants :

Le GCP

Le demandeur, AstraZeneca Canada

Les cliniciens inscrits

Le groupe de défense des intérêts des patientes, Cancer de l'ovaire Canada.

La recommandation initiale du CEEP préconisait de rembourser l'olaparib (Lynparza) à condition d'amener son rapport cout/efficacité à un niveau acceptable.

Les commentaires reçus à la suite de cette recommandation indiquent que le GCP, le demandeur, les cliniciens inscrits et le groupe de défense des intérêts des patientes appuient cette recommandation.

Le président et les membres du CEEP ont évalué les commentaires formulés et pris la décision de convertir la recommandation initiale en recommandation finale sans procéder à un nouvel examen, car la question de la population de patientes faisant l'objet de la recommandation initiale a obtenu le consensus de tous les intervenants.

BÉNÉFICE CLINIQUE GLOBAL

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'olaparib en monothérapie, par rapport à un comparateur pertinent, sur les résultats obtenus chez des patientes adultes porteuses d'une mutation (germinale ou somatique) d'un gène *BRCA* atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine (collectivement désignés ci-après par « cancer de l'ovaire »), et qui ont répondu à une chimiothérapie à base de platine.

Études retenues : deux essais cliniques comparatifs randomisés

La revue systématique du PPEA porte sur l'étude 19 et l'essai SOLO-2, qui sont deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR), internationaux et multicentriques, comparant l'olaparib à un placebo.

Le présent examen porte sur une nouvelle demande d'évaluation de l'olaparib établie à partir des dernières données cliniques disponibles. Le Comité précise que la première demande présentée au PPEA se fondait sur les résultats de l'étude 19, qu'il a donc déjà examinés. L'étude 19 est un essai de phase II, à double insu et contrôlé par placebo, comparant l'olaparib en monothérapie à un placebo chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif présentant des caractéristiques de malignité sévère de haut grade (2 ou 3), qui ont reçu au moins deux chimiothérapies à base de platine et répondu de manière objective au traitement le plus récent. Les patientes admises à l'étude 19 ont été réparties au hasard selon un rapport 1:1 pour recevoir l'olaparib en traitement d'entretien par voie orale, à une dose de 400 mg (8 capsules de 50 mg) deux fois par jour en continu pendant 28 jours, ou un placebo (capsules). L'essai SOLO-2 est un essai de phase III, à double insu

et contrôlé par placebo, qui visait à confirmer les résultats de l'étude 19. L'essai a admis des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine, porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* et qui ont répondu à une chimiothérapie à base de platine. On a aussi admis à cet essai des patientes atteintes d'une maladie sensible au platine qui ont subi une intervention chirurgicale secondaire de réduction tumorale avant la fin de leur dernier traitement de chimiothérapie. Les patientes ont été réparties au hasard selon un rapport 2:1 pour recevoir le traitement d'entretien par l'olaparib en monothérapie par voie orale, à raison de 300 mg (2 comprimés de 150 mg) deux fois par jour, ou des comprimés d'un placebo.

Bien que l'état mutationnel des gènes *BRCA* n'ait pas constitué un critère d'admissibilité à l'étude 19, l'on a effectué des tests de dépistage de la mutation après la fin de l'étude et l'on a réalisé une analyse rétrospective planifiée du sous-groupe de patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA*. Lors de l'essai SOLO-2, les patientes devaient présenter une mutation délétère prédite ou soupçonnée, d'après les résultats des analyses de sang ou de la tumeur. Les patientes ont également consenti à fournir deux échantillons de sang afin de détecter la mutation *BRCA* à l'aide du test Myriad BRCAAnalysis®. Les patientes porteuses d'une mutation connue d'un gène *BRCA* avant la répartition aléatoire étaient également admissibles à l'essai pour cette raison, mais elles devaient fournir des échantillons de sang pour confirmer la présence de la mutation. Un des principaux critères d'admission aux deux essais était que les patientes commencent l'essai dans les huit semaines suivant l'administration de leur dernière dose de chimiothérapie à base de platine. Avant de commencer le traitement par l'olaparib, elles devaient avoir reçu au moins quatre cycles de cette dernière chimiothérapie. Les patientes admissibles devaient présenter une maladie sensible au platine, définie comme une maladie ayant évolué six mois ou plus après la fin de la chimiothérapie au platine.

Lors de l'étude 19, le traitement par l'olaparib s'est poursuivi jusqu'à la progression objective de la maladie, telle que définie par les lignes directrices *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)*, ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Lors de l'essai SOLO-2, le traitement par l'olaparib était maintenu jusqu'à la progression de la maladie selon l'évaluation du chercheur en fonction des critères RECIST ou jusqu'à ce que le chercheur considère que la patiente n'en tirait plus aucun profit. Les patientes pouvaient poursuivre le traitement jusqu'à la progression définie par les critères RECIST même si elles présentaient une hausse de l'antigène du cancer 125 (CA-125). Les effets toxiques pouvaient être pris en charge soit par des interruptions de l'administration du traitement soit par des réductions de dose. Au cours de l'essai SOLO-2, la progression de la maladie était évaluée à des périodes bien définies, quel que soit le taux de CA-125, tandis que dans l'étude 19, la hausse du taux de CA-125 pouvait donner lieu à une évaluation non planifiée du cancer afin d'en déterminer la progression selon les critères RECIST. Dans aucun des essais, on n'a autorisé la permutation de traitements chez les patientes du groupe placebo; cependant, un autre inhibiteur de la PARP pouvait être utilisé en cas de progression de la maladie. Par ailleurs, contrairement à l'essai SOLO-2, lors de l'étude 19, on a autorisé l'administration d'un traitement sans platine entre l'avant-dernière et la dernière chimiothérapie à base de platine.

Le CEEP a également examiné les résultats d'une étude sur la biodisponibilité (l'étude 24) qui appuie l'administration en continu de comprimés d'olaparib dans les essais cliniques de phase III menés sur ce médicament. Le CEEP rappelle que l'essai SOLO-2 et l'étude 19 ont utilisé des formes pharmaceutiques différentes du médicament : deux comprimés à 150 mg, administrés deux fois par jour, dans le cas de l'essai SOLO-2, contre huit capsules à 50 mg, administrées deux fois par jour, dans le cas de l'étude 19. En s'appuyant sur les résultats de l'étude 24, le Comité indique que la dose quotidienne de 300 mg est mieux tolérée que des doses plus élevées, et qu'elle est tout aussi efficace pour réduire la taille de la tumeur. L'étude recommande donc d'utiliser les comprimés d'olaparib lors des essais cliniques de phase III, ce qui simplifie l'administration du médicament en portant la prise quotidienne de 16 capsules à quatre comprimés. Le CEEP indique que Santé Canada a autorisé la mise en marché des capsules d'olaparib, mais pas celle des comprimés. Il estime que l'utilisation des comprimés allègera le lourd fardeau associé à la prise des capsules et facilitera l'administration du médicament aux patientes. Le CEEP a examiné la conclusion du GOC selon laquelle le comprimé d'olaparib semble présenter une meilleure biodisponibilité que la capsule en raison de sa solubilité accrue et de la meilleure tolérabilité par rapport à des doses plus élevées tout en présentant une efficacité semblable pour réduire la taille de la tumeur. Le CEEP appuie donc la recommandation du GOC de traiter les patientes avec des capsules d'olaparib jusqu'au moment où les comprimés seront mis sur le marché canadien.

Population étudiée : patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA*

Des 265 patientes admises à l'étude 19, 136 (51,3 %) présentent une mutation d'un gène *BRCA* (respectivement 74 et 62 dans les groupes recevant l'olaparib et le placebo). Les caractéristiques initiales des patientes étaient généralement équilibrées entre les groupes de traitement, que ce soit dans l'ensemble de la population de l'essai ainsi que dans le sous-groupe de patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA*. Moins de patientes du groupe prenant l'olaparib ont un indice fonctionnel selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* de 1 (15 %

contre 24 % avec le placebo), mais elles sont plus nombreuses à avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 (84 % contre 73 % avec le placebo). De même, dans le sous-groupe des patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* et traitées par l'olaparib, moins de patientes ont obtenu une réponse complète à leur dernier traitement à base de platine (49 % contre 55 % avec le placebo), mais plus de patientes ont obtenu une réponse partielle (51 % contre 45 % avec le placebo). Comme les données concernent le sous-groupe de patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA*, on a utilisé un modèle de risques proportionnels de Cox pour ajuster les données relatives à la SSP et à la SG aux covariables prédéfinies au départ, qui étaient considérées comme des facteurs pronostiques importants, notamment l'origine ethnique (juive ou non-juive), le temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie au moment de l'avant-dernière chimiothérapie au platine (6 à 12 mois contre plus de 12 mois), et la réponse au traitement à base de platine avant la répartition aléatoire (réponse complète contre réponse partielle).

Dans l'essai SOLO-2, on a réparti de façon aléatoire 295 patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* (195 dans le groupe recevant l'olaparib et 99 dans celui prenant le placebo). Les caractéristiques initiales des patientes étaient généralement équilibrées entre les groupes de traitement, bien qu'on ait observé des différences entre les patientes des deux groupes. Dans le groupe recevant l'olaparib, moins de patientes ont un indice fonctionnel ECOG de 1 (16 % contre 22 %), mais plus de patientes ont un indice fonctionnel ECOG de 0 (83 % contre 77 %). Également, moins de patientes du groupe recevant l'olaparib ont reçu deux chimiothérapies antérieures (55 % contre 61 %). Le CEEP note que la proportion de patientes ayant subi de nombreux traitements antérieurs (≥ 3 chimiothérapies antérieures) est plus élevée dans l'étude 19 que dans l'essai SOLO-2.

Principaux résultats quant à l'efficacité : survie sans progression

Les délibérations du CEEP ont porté sur la SSP, le principal critère d'évaluation des essais. Dans l'étude 19, l'analyse de la SSP dans le sous-groupe de patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* constituait un critère exploratoire prédéfini. Dans le sous-groupe de patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA*, la SSP médiane est de 11,2 mois le groupe traité par l'olaparib contre 4,3 dans le groupe placebo (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,18; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,10 à 0,31, $P < 0,000 1$), ce qui se traduit par un gain de SSP de 6,9 mois dans ce sous-groupe. Le CEEP convient que l'allongement de la SSP dans ce sous-groupe de patientes concorde avec les résultats globaux de l'étude et représente un résultat important pour cette population; cependant, des incertitudes subsistent quant à ce résultat en raison de la petite taille de l'échantillon à l'étude, de la nature exploratoire de l'analyse par sous-groupe, et du recours à un test unilatéral où alpha est égal à 0,2 dans l'analyse de la population en intention de traiter (ITT), c'est-à-dire un risque de 20 % de conclure à une différence statistique sur le plan de la SSP en faveur de l'olaparib quand il n'y a aucune différence.

La survie globale (SG), critère d'évaluation secondaire à visée exploratoire dans l'analyse de sous-groupe, a été analysée à de multiples reprises, sans qu'aucun ajustement ait été effectué pour tenir compte de cette multiplicité. Aucune des analyses intermédiaires n'a démontré que ce résultat était significatif. Lors de la dernière analyse de la SG effectuée chez les patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* lorsque les données avaient atteint un seuil de maturité de 70 %, la SG médiane était respectivement de 34,9 mois contre 30,2 dans les groupes recevant l'olaparib et le placebo (RRI = 0,62; IC à 95 %, 0,41 à 0,94, $P = 0,024 80$, en l'absence d'ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples). Des ajustements tenant compte des comparaisons multiples ont été effectués dans le cadre de l'analyse de la SG dans la population ITT, mais aucune analyse intermédiaire n'a démontré la signification statistique du résultat observé. Par conséquent, le Comité considère qu'une forte incertitude persiste quant aux conclusions que l'on peut tirer des résultats relatifs à la SG. Dans l'ensemble, compte tenu du taux d'erreur de type 1, de la taille de l'échantillon étudié, de l'analyse des résultats fondée sur un petit sous-groupe de patientes et des comparaisons multiples des résultats, le CEEP juge que l'ampleur de l'avantage procuré par l'olaparib lors de l'étude 19 demeure largement incertaine.

Les résultats de l'essai SOLO-2 confirment que, chez les patientes adultes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA*, 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 au platine, et qui répondent à une chimiothérapie à base de platine, le traitement d'entretien par l'olaparib prolonge la SSP (principal critère d'évaluation) comparativement au placebo. La SSP médiane est de 19,1 mois dans le groupe recevant l'olaparib contre 5,5 mois dans le groupe placebo, ce qui a mené à une réduction de 70 % du risque de progression de la maladie ou de décès (RRI = 0,30; IC à 95 %, 0,22 à 0,41, $p < 0,000 1$). Une analyse de sensibilité de la SSP menée dans le cadre d'un examen central indépendant avec insu (ECII) à 51 % du terme démontre aussi un allongement statistiquement significatif de la SSP chez les patientes recevant l'olaparib, comparativement à celles prenant le placebo (RRI = 0,25; IC à 95 %, 0,18 à 0,35, $P < 0,000 1$; médiane de 30,2 mois contre 5,5 mois). Le CEEP note une divergence entre les estimations ponctuelles de la SSP médiane selon l'évaluation de l'ECII et celle des chercheurs, qui pourrait résulter selon ces derniers d'une censure informative. Une analyse de sensibilité prenant en ligne de compte cette censure informative, dans le cadre de laquelle on a présumé que les patientes ayant pu faire l'objet d'une censure informative (14 % du groupe recevant

l'olaparib et 14 % du groupe placebo) allaient présenter un évènement lors de la prochaine analyse à 12 semaines, a démontré une SSP qui reste significativement plus longue avec l'olaparib qu'avec le placebo (RRI = 0,26; IC à 95 %, 0,19 à 0,35, $P < 0,0001$; médiane de 19,6 mois contre 5,5).

Par ailleurs, le Comité note que dans l'essai SOLO-2, comme dans l'étude 19, on a observé un allongement statistiquement significatif de la SSP en faveur de l'olaparib comparativement au placebo. Le CEEP considère que la SSP médiane observée dans le groupe de patientes de l'essai SOLO-2 traitées par l'olaparib est plus longue que celle signalée dans le sous-groupe de patientes de l'étude 19, qui étaient porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA*. Le CEEP indique des raisons pour lesquelles l'ampleur de l'avantage sur la SSP varie : la proportion de patientes ayant reçu de nombreux traitements antérieurs (plus de trois chimiothérapies antérieures) est plus élevée dans l'étude 19 que dans l'essai SOLO-2; l'administration de traitements sans platine entre l'avant-dernière et la dernière chimiothérapie à base de platine était autorisée dans l'étude 19, mais non dans l'essai SOLO-2. En outre, la définition de la SSP n'est pas la même dans les deux essais dans la mesure où, dans l'essai SOLO-2, la progression est déterminée d'après les résultats des évaluations exploratoires fondées sur les critères RECIST, lesquelles sont effectuées à des périodes rigoureusement définies sans égard aux taux de CA-125, tandis que dans l'étude 19, la hausse des taux de CA-125 pouvait donner lieu à une évaluation non planifiée de la maladie afin de déterminer la progression selon les critères RECIST, ce qui a conduit à la détection de la progression chez les patientes prenant le placebo avant la date prévue des évaluations exploratoires planifiées.

Les données sur la SG rapportées lors de l'essai SOLO-2 n'avaient pas atteint la maturité, car 24 % des patientes ont présenté un évènement au moment de la collecte des données; par conséquent, la SG médiane n'a pas été atteinte dans les deux groupes de traitement. La réduction rapportée de 20 % du risque de décès chez les patientes traitées par l'olaparib comparativement à celles ayant reçu le placebo a été établie d'après un total de 72 évènements de SG concernant 295 patientes. Ce résultat n'est pas significatif sur le plan statistique (RRI = 0,80; IC à 95 %, 0,50 à 1,31, $P = 0,43$). À la date limite la plus récente de collecte des données en septembre 2016, 69 % des patientes étaient en vie et poursuivaient l'étude. Bien que la permutation n'ait pas été autorisée dans l'essai, les patientes assignées au hasard au groupe placebo ont été autorisées à recevoir un inhibiteur de la PARP à titre de traitement ultérieur après la progression de la maladie. Parmi les patientes considérées comme ayant subi une progression de la maladie, [REDACTED] ont reçu un inhibiteur de la PARP à titre de traitement ultérieur; de ces patientes, [REDACTED] ont reçu un inhibiteur de la PARP à titre de premier traitement ultérieur. (On a utilisé dans la présente recommandation du PPEA, des renseignements non visés par l'obligation de divulgation et le fabricant a demandé à ce que ces renseignements ne soient pas divulgués conformément aux lignes directrices du PPEA relatives à la divulgation de renseignements. Le caviardage de ces renseignements demeurera en effet jusqu'au 20 mai 2018 ou jusqu'à ce que le fabricant autorise leur divulgation publique, selon la première des deux éventualités.) Le CEEP note que les données sur la SG seront probablement influencées par l'utilisation ultérieure d'inhibiteurs de la PARP. Il indique que même si les données sur la SG n'avaient pas encore été finalisées au moment de la collecte de données, il sera possible d'évaluer ultérieurement le suivi à long terme; cependant, la fiabilité des données relatives à l'avantage procuré par l'olaparib, en particulier son ampleur réelle à long terme, sera probablement remise en question par les traitements administrés après les essais. Le CEEP précise, en accord avec le GOC, que la SSP représente un résultat important sur le plan clinique dans le cas d'un traitement de deuxième intention du cancer de l'ovaire récidivant.

Résultats rapportés par les patientes : aucun effet délétère sur les RRP chez la plupart des patientes

Dans l'étude 19, comme dans l'essai SOLO-2, les résultats rapportés par les patientes (RRP) ont été mesurés à l'aide des questionnaires *Total Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian* (FACT-O), *FACT-O Symptom Index* (FOSI) et *Trial Outcome Index* (TOI). Le TOI capture la capacité d'un patient de mener une vie normale et satisfaisante et utilise des sous-échelles du questionnaire FACT-O sur le bien-être physique et fonctionnel des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Lors des deux études, les taux de participation aux visites prévues dans le cadre de l'administration du questionnaire FACT-O ont été généralement élevés dans les deux groupes.

Chez la majorité des patientes, on n'a pas observé de différences après le traitement par l'olaparib ou le placebo pour toutes les échelles. De l'avis du CEEP, les résultats de l'étude 19 semblent indiquer que l'olaparib n'a pas d'effet négatif sur les RRP ou sur la qualité de vie (QdV), ce que le CEEP juge raisonnable dans le contexte d'un traitement d'entretien. Les résultats de l'essai SOLO-2 sont semblables à cet égard, car ils ne montrent pas de préjudice apparent ni sur les RRP ni sur la QdV. De façon plus précise, on ne note pas de différence significative sur le plan statistique ou clinique entre les groupes recevant l'olaparib et le placebo pendant 12 mois. Lors des analyses secondaires planifiées, on a étudié au fil du temps la durée de la « qualité de vie satisfaisante », c'est-à-dire sans symptômes de la maladie ni toxicité (TWiST), ainsi que la SSP pondérée par la qualité de vie (QAPFS; une seule mesure des paramètres de SSP et de QdV). Ces analyses ont également montré l'absence d'effet délétère significatif de l'olaparib sur la QdV, comparativement au placebo. Bien que les commentaires des patientes indiquent qu'elles

accordent de l'importance à un traitement qui améliore la QdV, le CEEP admet que les résultats observés en réponse au traitement par l'olaparib relativement aux RRP sont conformes aux attentes qu'elles ont exprimées. Le Comité ajoute qu'en dépit des toxicités modérées, mais non négligeables, l'olaparib n'a pas eu d'effet néfaste sur la QdV.

Innocuité : fréquence accrue des toxicités de grade 3 ou 4

La majorité des patientes qui ont subi des effets indésirables, tous types et tous grades confondus, lors de l'essai SOLO-2 représentait un pourcentage similaire dans les deux groupes de traitement (99 % pour le groupe de l'olaparib contre 95 % pour le groupe placebo). Les incidents indésirables les plus courants tous grades confondus ont été plus nombreux dans le groupe traité par l'olaparib, notamment les nausées (76 % contre 33 %), la fatigue et l'asthénie (66 % contre 39 %) et l'anémie (44 % contre 8 %). Par ailleurs, l'effet indésirable de grade 3 ou 4 le plus courant a été l'anémie, observée chez une proportion plus élevée de patientes traitées par l'olaparib (20 % contre 2 %). On a noté des profils de toxicité et d'effets indésirables similaires chez les patientes ayant reçu l'olaparib lors de l'étude 19.

On a signalé un cas de leucémie aigüe myéloïde (LAM) qui a mené à une issue fatale et un cas de syndrome myélodysplasique (SMD) au sein du groupe de l'olaparib pendant l'essai et pendant la période de suivi de 30 jours. On n'a rapporté aucun cas de LAM ou de SDM au sein du groupe placebo. Des cas additionnels de LAM (groupe recevant l'olaparib, n = 1; groupe placebo, n = 1), de SMD (groupe placebo, n = 3) et de LMMC (groupe recevant l'olaparib, n = 1) ont été signalés après la période de suivi de 30 jours, ce qui entraîne une incidence globale de LAM/SMD/LMMC de 2,1 % dans le groupe de l'olaparib (n = 4/195) et de 4,0 % dans le groupe placebo (n = 4/99). Le CEEP note que les troubles sanguins ou les cancers hématologiques sont les effets secondaires que les patientes sont le moins prêtes à tolérer. Deux patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* ont été atteintes de SMD — une dans le groupe recevant l'olaparib et l'autre dans le groupe placebo.

Une plus grande proportion de patientes du groupe de l'olaparib que du groupe placebo a subi des effets indésirables ayant conduit à l'interruption de l'administration de la dose (45,1 % contre 18,2 %), à des réductions de dose (25,1 % contre 3,0 %) et à l'abandon du traitement expérimental (10,8 % contre 2,0 %). Les raisons les plus fréquentes ayant exigé la réduction de la dose au sein du groupe prenant l'olaparib ont été l'anémie (12,8 %), l'asthénie (3,1 %) et la fatigue (3,1 %). Les raisons les plus fréquentes ayant entraîné l'interruption de l'administration de la dose dans le groupe de l'olaparib ont été l'anémie (21 %), les vomissements (7,2 %) et les nausées (5,6 %). Les effets indésirables les plus fréquents ayant mené à l'abandon du traitement dans le groupe de l'olaparib ont été notamment l'anémie (3,1 %) et la neutropénie (1,5 %). L'anémie a entraîné des interruptions temporaires de l'administration de la dose chez une patiente sur cinq et des réductions de la dose chez une sur dix. Dans certains cas, l'anémie de grade 3 a été prise en charge à l'aide de transfusions sanguines. Une plus grande proportion de patientes du groupe de l'olaparib (17,9 %; n = 35) ont reçu du sang et des produits sanguins. Les transfusions sanguines ont été plus souvent nécessaires au cours de la période comprise entre le 2^e et le 5^e mois. Dans l'ensemble, le CEEP constate que l'olaparib est associé à des toxicités modérées, mais non négligeables, qu'on peut prendre adéquatement en charge avec des ajustements de la dose.

Besoin : un traitement d'entretien actif pour prolonger la survie sans progression de la maladie et le laps de temps qui s'écoule jusqu'au traitement suivant

En 2015, on a diagnostiqué quelque 2 800 nouveaux cas de cancer de l'ovaire et 1 750 décès directement attribuables à ce cancer. Les traitements de référence sont notamment l'intervention chirurgicale et une chimiothérapie par l'association de platine et de taxane. Malgré un taux de réponse prévu de 75 % à 85 %, la rechute est malheureusement probable chez la plupart des femmes. Si le cancer récidive six mois ou plus après la chimiothérapie au platine, les patientes sont dites sensibles au platine. Le cancer de l'ovaire épithélial séreux est l'atteinte histologique la plus courante qu'on rencontre en présence de cancers de l'ovaire avancés; de 20 % à 30 % des femmes atteintes de cancers de l'ovaire séreux de haut grade sont porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA*. Bien que toutes les patientes finissent par développer une résistance au platine avec des intervalles raccourcis de survie sans progression de la maladie durant les diverses chimiothérapies ultérieures, il n'existe actuellement aucun traitement d'entretien de référence dont elles pourraient bénéficier. La pratique courante à la suite de la réponse à un nombre fixe de cycles de chimiothérapie à base de platine est « d'observer et d'attendre » jusqu'au moment où l'on constate que la maladie a évolué. Le CEEP a tenu compte des commentaires des cliniciens inscrits qui insistent sur l'importance de retarder l'évolution des symptômes et d'allonger le laps de temps qui s'écoule jusqu'au traitement suivant.

Commentaires de cliniciens inscrits : fardeau de la maladie, ralentissement de l'évolution de la maladie et allongement du laps de temps écoulé jusqu'au traitement suivant

Au total, on a reçu quatre commentaires de la part de cliniciens inscrits. Deux de ces commentaires consistent en une soumission conjointe de 10 oncologues alors que les deux autres proviennent de deux oncologues séparément. Selon ces commentaires, il n'existe pas actuellement sur le marché de médicaments autorisés, ayant comme indication le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire après induction d'une rémission par une chimiothérapie. De ce fait, les cliniciens inscrits ont confirmé que, pour le moment, on ne peut pas répondre au besoin de traitements additionnels qui pourraient allonger l'intervalle de temps sans recours à une chimiothérapie et qui donneraient la possibilité d'améliorer la survie globale. Les principaux bienfaits de l'olaparib qui ressortent des commentaires des médecins inscrits sont notamment l'amélioration notable de la survie sans progression de la maladie chez les porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA*, une bonne tolérabilité et la commodité de l'administration d'un médicament anticancéreux par voie orale qu'on peut prendre à domicile. Ces médecins notent que les inhibiteurs de la PARP présentent un profil de toxicité amélioré par rapport à la chimiothérapie et que la QdV des patientes prenant des inhibiteurs de la PARP est meilleure que celle des patientes soumises à une chimiothérapie cytotoxique de référence, quelle qu'elle soit. Bien qu'on ait reconnu que la myélodysplasie ou la leucémie pourraient constituer les conséquences négatives d'un traitement par des inhibiteurs de la PARP, les récentes données tirées des études montrent que l'incidence de ces effets indésirables graves est minimale. Les cliniciens ayant fait part de leurs commentaires indiquent que l'olaparib pourrait constituer une option thérapeutique additionnelle pour une monothérapie d'entretien, et qu'il ne viendrait se substituer à aucun traitement actuellement sur le marché. Ils précisent que la commercialisation de l'olaparib pourrait réduire le recours à la chimiothérapie dans le temps chez les patientes dont la réponse est plus longue.

VALEURS ET ATTENTES DES PATIENTES

Valeurs des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire : répercussions sur la vie quotidienne et la qualité de vie

Dans ses commentaires, une organisation nationale de patients souligne que la vie des patientes est profondément bouleversée par le cancer de l'ovaire et que cette maladie a des conséquences psychosociales importantes, notamment la peur, la dépression, l'inquiétude et l'anxiété. Parmi les autres aspects de la vie qui sont le plus touchés, elle cite les rapports sexuels, le sommeil, la vie professionnelle, l'activité physique et le sentiment de bien-être. Les aidants indiquent que leur sommeil, leurs rapports sexuels, leur vie professionnelle et leur estime d'eux-mêmes sont les aspects le plus durement touchés par les soins prodigués à une femme atteinte de cancer de l'ovaire.

Sur les 36 patientes et aidants qui ont fait part de leurs commentaires, 17 sont d'accord ou fortement d'accord avec le fait que les traitements actuels ou passés du cancer de l'ovaire ont pu prendre en charge la maladie; cependant, selon les patientes, les traitements étaient difficiles et moins efficaces qu'elles ne l'avaient espéré. Les effets secondaires courants qui ont eu un effet négatif sur leur vie sont notamment la fatigue, les problèmes intestinaux, la perte de cheveux, les troubles sanguins, la neuropathie, les nausées et les vomissements. Les patientes affirment qu'elles sont prêtes à tolérer des effets secondaires additionnels même si l'on considérait que les bienfaits du traitement seraient de courte durée.

Expérience des patientes traitées par l'olaparib : retarder les rechutes et améliorer la qualité de vie

Au total, 21 répondantes qui n'étaient pas traitées par l'olaparib ont expliqué dans leurs commentaires leurs attentes à l'égard de ce médicament. Quinze répondantes avaient eu une expérience directe avec l'olaparib. Pour leur majorité, les patientes déclarent qu'elles seraient prêtes à prendre l'olaparib parce qu'il allonge le laps de temps qui s'écoule jusqu'à la rechute, parce qu'il peut être pris chez soi et n'entraîne pas la chute de cheveux. Elles indiquent qu'elles prisent les traitements qui prolongent la survie, allongent la période de temps qui s'écoule jusqu'à la rechute, améliorent la qualité de vie et réduisent le nombre de visites au centre de traitement anticancéreux. Il ressort des commentaires des patientes que, pour leur majorité, les répondantes sont prêtes à subir certains effets secondaires, notamment les nausées, la fatigue, l'altération du goût, les troubles sanguins et la formation d'ecchymoses, mais sont peu enclines à tolérer des effets indésirables graves, tels les troubles sanguins, les cancers hématologiques et l'inflammation des poumons. Chez les 15 patientes ayant eu une expérience directe avec l'olaparib, les effets secondaires majoritairement signalés ont été notamment la fatigue, la faiblesse, les nausées, l'altération du goût, les troubles sanguins (par exemple, l'anémie), les étourdissements et la diarrhée. Douze répondantes affirment que, comparativement aux autres traitements, l'olaparib a amélioré leur qualité de vie.

Dans l'ensemble, le CEEP conclut que l'administration par voie orale, l'allongement cliniquement significatif de la survie sans progression de la maladie et la visée thérapeutique de l'olaparib concordent avec les valeurs des patientes. Cependant, le Comité a été incapable d'arriver à la conclusion que l'olaparib prolonge la survie globale.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/efficacité et une analyse cout/utilité de la monothérapie d'entretien par l'olaparib chez des patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA*, atteintes de cancer de l'ovaire récidivant et sensible au platine.

Fondement du modèle économique : survie globale selon l'étude 19; survie sans progression de la maladie selon l'essai SOLO-2

Les couts pris en compte sont les couts liés à l'acquisition du médicament, au suivi, au traitement des effets indésirables, aux traitements ultérieurs et aux soins de fin de vie. Le CEEP constate que le facteur qui influe le plus fortement sur les couts est le prix du médicament. Les données sur les effets cliniques sont issues de l'étude 19 et de l'essai SOLO-2. Les données sur la SG proviennent d'un sous-groupe de femmes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* ayant participé à l'étude 19 et non de l'essai SOLO-2, car les données sur la SG tirées de cet essai n'avaient pas encore été finalisées au moment de l'analyse. Le Comité souligne que les données sur la SG se fondent sur un nombre relativement petit de patientes, et que l'incertitude qui entoure ces données a la plus grande influence sur le rapport cout/efficacité différentiel (RCED). D'autres incertitudes au sujet des estimations des effets cliniques portent sur l'administration lors de l'étude 19 d'autres inhibiteurs de la PARP après une rechute, ce qui pourrait semer la confusion en ce qui concerne les données sur la SG. Le GOE n'a pas pu évaluer les effets de cette confusion sur le RCED.

Couts liés au médicament : cout élevé du médicament

Une capsule à 50 mg d'olaparib coute 16,74 \$. À la dose recommandée de huit capsules deux fois par jour, le cout est de 267,84 \$ par jour et de 7 499,52 \$ par cycle de 28 jours. Étant donné l'intensité de la dose élevée qu'on a observée au cours de l'essai et la taille de la capsule de 50 mg, le CEEP ne prévoit pas de gaspillage important durant le traitement par l'olaparib.

Rapport cout/efficacité estimatif : bénéfique de survie globale incertain

Le CEEP s'est penché sur le rapport cout/efficacité de l'olaparib comparativement à celui des SSC. D'après la meilleure estimation du demandeur, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est de 243 249 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). D'après la meilleure estimation du GOE, le RCED va de 195 112 \$ par AVAQ à 421 637 \$ par AVAQ.

Le CEEP remarque que l'incertitude considérable qui entoure le RCED découle de l'efficacité clinique incertaine de l'olaparib comparativement à celle des soins de soutien optimaux, en raison des limites des essais cliniques. Il note que l'absence de données sur la SG provenant de l'essai SOLO-2 et l'utilisation de celles provenant du sous-groupe de patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* de l'étude 19 sont à l'origine de l'incertitude accrue associée aux estimations du RCED. Le Comité est d'accord avec le GOE du PPEA pour dire qu'en raison du fait que les données sur la SG proviennent d'un petit sous-groupe de patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* qui n'a pas la puissance nécessaire pour déceler les différences à cet égard, une incertitude considérable entoure ces données. Par ailleurs, le Comité a discuté du fait que l'utilisation lors de l'étude 19 d'inhibiteurs de la PARP à titre de traitement ultérieur après la progression de la maladie peut jeter la confusion pour ce qui est de la SG observée dans cette étude. Lors de l'analyse, les principaux facteurs ayant déterminé le cout différentiel sont le cout de l'olaparib, l'horizon temporel et la durée du traitement. Le Comité a pris note d'un certain nombre d'autres éléments explorés par le GOE qui ont une influence sur le RCED, notamment la réduction de l'horizon temporel, pour le passer de 15 à 10 ans, à sept ans et à cinq ans, puisqu'à l'avis du GOC, un horizon temporel plus court est plus plausible du point de vue clinique chez une population atteinte de cancer de l'ovaire récidivant; l'utilisation d'autres méthodes d'extrapolation; l'ajout du cout des tests de dépistage d'une mutation d'un gène *BRCA*; l'utilisation de la survie sans progression de la maladie au lieu du laps de temps écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement pour déterminer la durée du traitement par l'olaparib, car selon le GOC, les patientes ne continueraient pas le traitement par l'olaparib après une rechute; la source des données sur l'utilité; la posologie moyenne de l'olaparib et la prise en compte à la fin de la période d'essai d'un avantage égal sur le plan de la SG pour les deux groupes d'intervention. Le Comité convient que l'absence de données sur la SG de l'essai SOLO-2 et les limites des données cliniques de l'étude 19 augmentent l'incertitude quant aux estimations du RCED concernant l'olaparib. Il note également que même si le RCED du demandeur s'insère dans la fourchette des meilleures estimations du GOE, il se situe vraisemblablement dans les limites supérieures et les dépasserait même probablement, si on considère un horizon temporel cliniquement plus plausible allant de 5 à 7 ans, ainsi que des valeurs d'utilité plus plausibles, et si on prend en ligne

de compte l'absence de données probantes sur la survie au-delà de 78 mois. D'après le CEEP, au prix proposé, l'olaparib n'est pas rentable. Globalement, le Comité conclut qu'il faudrait réduire substantiellement le prix pour améliorer la rentabilité de l'olaparib à un niveau acceptable.

L'analyse d'impact budgétaire soumise par le demandeur se fonde sur l'étude 19 pendant laquelle on utilisait la capsule à 50 mg et une dose quotidienne cible de 800 mg. Au cours de l'essai SOLO-2, on a utilisé des comprimés à 150 mg, dont la biodisponibilité apparemment plus élevée a permis d'administrer une posologie équivalente de 600 mg par jour (800 mg pour les capsules = 600 mg pour les comprimés). Comme dans l'analyse d'impact budgétaire, on a utilisé des capsules qui coûtaient 0,33 \$/mg et dans l'analyse de la rentabilité, des comprimés d'olaparib qui coûtaient 0,45 \$/mg, les coûts quotidiens sont approximativement équivalents (capsules à 800 mg par jour pour un coût quotidien de 267,84 \$; comprimés à 600 mg par jour pour un coût quotidien de 267,86 \$). Dans son analyse de référence, le demandeur a utilisé une dose quotidienne moyenne de 687,60 mg. Cette dose représente 86 % de la dose prévue de 800 mg dans l'étude 19 et elle est plus élevée que celle de 568,2 mg (qui représente 94,7 % de la dose prévue de 600 mg), utilisée dans l'essai SOLO-2. Le Comité note que le modèle pharmacoéconomique et celui de l'analyse d'impact budgétaire se fondent sur des formes pharmaceutiques différentes (comprimés contre capsules) à des doses quotidiennes différentes, mais apparemment équivalentes (600 mg contre 800 mg) et des coûts quotidiens équivalents. Pour cette raison, l'utilisation de doses et de préparations différentes complique l'interprétation de l'analyse d'impact budgétaire.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : dépistage d'une mutation d'un gène *BRCA*, choix d'une autre préparation par voie orale pour alléger le fardeau médicamenteux

Le CEEP a examiné les facteurs influençant la faisabilité de la mise en application d'une recommandation de remboursement de l'olaparib chez les patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA*, atteintes d'un cancer de l'ovaire sensible au platine, dont les coûts associés aux tests de dépistage d'une mutation d'un gène *BRCA*, la surveillance des effets indésirables et des interactions médicamenteuses, particulièrement l'anémie de grade 3 ou 4 et le risque d'apparition de SMD, de LMA ou d'une pneumonite, ainsi que la mise en marché de comprimés d'olaparib sous réserve de l'autorisation de Santé Canada.

Le Comité convient que l'olaparib est un médicament à prise orale qui est plus facile à administrer qu'un médicament intraveineux. Cependant, la dose exigée de huit capsules à prendre deux fois par jour (au total, 16 capsules par jour) constitue un lourd fardeau pour les patientes. Il fait remarquer qu'une autre forme pharmaceutique (par exemple, un comprimé à 150 mg), qui pourrait alléger le fardeau médicamenteux, sera commercialisée à l'avenir. Il faudrait, par conséquent, obtenir des renseignements du fabricant à propos de la date à laquelle les comprimés à 150 mg seront commercialisés au Canada. Le CEEP convient qu'il est raisonnable que les patientes soient traitées avec des capsules d'olaparib jusqu'au moment où les comprimés seront mis sur le marché canadien. Les autorités compétentes pourraient envisager la possibilité d'opter pour les comprimés à l'avenir.

Le CEEP a examiné la faisabilité de la mise en application d'une recommandation de remboursement de l'olaparib dans le traitement des patientes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* atteintes de cancer de l'ovaire récidivant ayant répondu à une chimiothérapie au platine. Le Comité confirme que, conformément à l'analyse du GOE, le nombre de patientes admissibles, l'ajout des tests de dépistage de la mutation d'un gène *BRCA* et le coût du médicament sont les facteurs qui ont la plus grande incidence sur l'analyse d'impact budgétaire. Étant donné que le pourcentage de patientes admissibles porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA* varie de 20 % à 30 % et qu'on s'attend à ce qu'il augmente, si des tests de dépistage d'une néomutation étaient offerts, le Comité considère qu'autant dans les estimations du demandeur que dans celles de la nouvelle analyse réalisée par le GOA, le rôle des tests de dépistage d'une mutation d'un gène *BRCA* dans l'analyse d'impact budgétaire est sous-estimé. Par ailleurs, dans le cadre des délibérations visant à mettre en application la recommandation de rembourser l'olaparib, le Comité a examiné la nécessité des tests de dépistage d'une mutation d'un gène *BRCA* et a noté que cette mutation n'est pas systématiquement dépistée à l'heure actuelle. Dans ses commentaires, le groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA précise que les résultats des tests de dépistage d'une mutation d'un gène *BRCA* peuvent être très longs à venir, ce qui risquerait de retarder l'amorce du traitement complémentaire à la chimiothérapie à base de platine. Étant donné que les tests de dépistage d'une mutation (somatique et germinale) d'un gène *BRCA* sont essentiels pour déterminer la sensibilité aux inhibiteurs de la PARP et, par conséquent, la réponse au traitement par l'olaparib, le Comité souligne que les autorités compétentes devront s'assurer que les tests de dépistage d'une mutation d'un gène *BRCA* sont disponibles et a confirmé qu'idéalement, elles devraient pouvoir disposer des tests nécessaires au

dépistage au moment du diagnostic afin de pouvoir prendre en charge autant les patientes que l'impact budgétaire de la recommandation de remboursement.

Le GCP a demandé des informations sur l'utilisation de l'olaparib chez les patientes qui ont été soumises à plus de deux chimiothérapies à base de platine. Le Comité convient qu'il y aurait un besoin limité dans le temps pour ces patientes. Le CGP voudrait également savoir si on peut envisager l'administration de l'olaparib chez les patientes ayant mené à terme une chimiothérapie à base de platine depuis plus de huit semaines. Le Comité note que les patientes ayant participé à l'essai SOLO-2 devaient mener à terme la chimiothérapie à base de platine dans les huit semaines ayant suivi la prise de la dernière dose du schéma thérapeutique à base de platine. Toutefois, le Comité tient compte de la recommandation du GOC et précise que si le traitement par l'olaparib ne peut être amorcé en moins de huit semaines, dans quelques rares circonstances indépendantes de la volonté de la patiente et du médecin, il est tout de même raisonnable de commencer le traitement par l'olaparib aussi longtemps qu'il n'existe aucune preuve de progression de la maladie à ce moment-là.

Par ailleurs, le Comité s'est penché sur la question de la reprise du traitement d'entretien par l'olaparib après des périodes d'interruption planifiée pour respecter le choix de la patiente. À cet égard, le Comité précise que si le traitement par l'olaparib devait être interrompu pendant un certain temps, avant de le reprendre, les médecins devront confirmer le fait qu'il n'existe aucune preuve de rechute. Le Comité fait remarquer que si le médecin déterminait qu'il y avait des preuves de progression de la maladie, le traitement par l'olaparib devrait être définitivement abandonné. Pour finir, le Comité a discuté du fait qu'il pourrait exister un petit nombre de patientes allergiques à une chimiothérapie par les sels de platine ou incapables de la tolérer, raison pour laquelle il faudrait lui substituer un traitement sans platine pendant quatre cycles au maximum. Le Comité précise qu'il incombera aux autorités compétentes d'examiner ces situations au cas par cas pour déterminer si la patiente qui est incapable de tolérer une chimiothérapie à base de platine pourrait recevoir l'olaparib.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> L'olaparib est un inhibiteur de la PARP. Présentation : capsule à 50 mg. La posologie recommandée est de 400 mg (huit capsules à 50 mg), deux fois par jour.
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> Cancer de l'ovaire récidivant et sensible au platine, avec une mutation (germinale ou somatique) d'un gène <i>BRCA</i>, répondant à une chimiothérapie à base de platine.
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> 2 800 nouveaux cas et 1 750 décès par cancer de l'ovaire au Canada en 2015. De 75 % à 85 % des cancers de l'ovaire (de haut grade) récidivent. De 20 % à 30 % des patientes atteintes d'un cancer sévère de haut grade de l'ovaire sont porteuses d'une mutation d'un gène <i>BRCA</i>. Intervalles de survie sans progression de la maladie écourtés au cours des chimiothérapies ultérieures.
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> « Observer et attendre » après obtention d'une réponse, à la suite d'un nombre fixe de cycles de chimiothérapie à base de platine jusqu'à ce que la maladie évolue.
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> Absence de traitement d'entretien.

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 :

D^{re} Maureen Trudeau, oncologue
(présidente)

D^r Paul Hoskins, oncologue (vice-président)

D^r Scott Berry, oncologue

D^r Kelvin Chan, oncologue

D^r Matthew Cheung, oncologue

D^r Craig Earle, oncologue

D^r Allan Grill, médecin de famille

Don Husereau, économiste de la santé

D^r Anil Abraham Joy, oncologue

Karen MacCurdy-Thompson, pharmacienne

Valerie McDonald, patiente membre substitut

Carole McMahan, patiente membre

D^{re} Catherine Moltzan, oncologue

Jo Nanson, patiente membre

D^{re} Marianne Taylor, oncologue

Danica Wasney, pharmacienne

La D^{re} Catherine Moltzan a été présidente de la réunion en raison du fait que la présidente et le vice-président étaient en conflit d'intérêts. Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote portant sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas pu présider la réunion ni participer au vote en raison d'un conflit d'intérêts.

D^r Paul Hoskins, qui n'a pas participé à la collecte des renseignements, aux délibérations et au vote en raison d'un conflit d'intérêts.

D^r Anil Abraham Joy, D^r Kelvin Chan, Danica Wasney et Jo Nanson, qui n'étaient pas présents.

Comme la recommandation initiale du CEEP a satisfait aux critères de conversion rapide en une recommandation finale, le CEEP n'a plus eu à la reconsidérer; de ce fait, on n'a plus procédé à des délibérations et au vote portant sur la recommandation finale du CEEP.

Conflits d'intérêts

Les membres du CEEP 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 CEEP 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.

Pour l'examen de l'olaparib (Lynparza) dans le traitement du cancer de l'ovaire récidivant et sensible au platine avec une mutation (germinale ou somatique) d'un gène *BRCA* en réponse à une chimiothérapie à base de platine, conformément à leur déclaration, deux membres étaient en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu comme tel. Compte tenu des lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA, ces deux membres n'ont pas voté.

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.

AstraZeneca Canada, en sa qualité de propriétaire principal des données, n'a pas consenti à la divulgation de certains renseignements cliniques; en conséquence, ces renseignements ont été caviardés dans le rapport de la recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

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).