

ZEJULA^{MC}

Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire

Avis transmis au ministre en mars 2021

Marque de commerce : Zejula

Dénomination commune : Niraparib (tosylate de)

Fabricant : GSK

Forme : Capsule

Teneur : 100 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Zejula^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, après une chimiothérapie de première intention, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ en monothérapie pour le traitement d'entretien d'une forme avancée (stade FIGO III ou IV) du cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire chez les personnes :
 - qui ont obtenu une réponse tumorale objective à une chimiothérapie de première intention à base d'un sel de platine;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

L'autorisation ne sera pas renouvelée pour les personnes présentant une réponse complète (absence de signes cliniques et radiologiques de la maladie, accompagnée d'un taux normal de CA-125) à la suite de 36 mois de traitement par le niraparib.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le niraparib est un inhibiteur sélectif des enzymes 1 et 2 de la famille des poly (ADP-ribose) polymérases (PARP), lesquelles sont notamment impliquées dans une étape de la réparation des cassures de l'ADN et dans le maintien de la stabilité génomique. La liaison du niraparib à ces enzymes perturbe le processus de réparation de l'ADN, ce qui se traduit par des altérations de l'ADN et entraîne la mort des cellules tumorales.

Le niraparib s'administre par voie orale et est indiqué « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire parvenu à un stade avancé, qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie de première intention à base de platine ». Il s'agit de la première évaluation de Zejula^{MC} par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer de l'ovaire est généralement agressif et à mauvais pronostic. Selon la Société canadienne du cancer, il occupe le huitième rang des cancers les plus fréquemment diagnostiqués chez les femmes et le cinquième rang des cancers les plus mortels. Celle-ci estime qu'en 2019, 740 nouveaux cas de cancer de l'ovaire ont été diagnostiqués au Québec (3 000 au Canada), et que 480 décès (1 900 au Canada) auront été enregistrés. Le cancer des trompes de Fallope et le cancer péritonéal primaire sont des néoplasies qui ressemblent morphologiquement et cliniquement au cancer épithélial de l'ovaire. Ils sont regroupés avec le cancer de l'ovaire en une même entité clinique et traités de la même façon. Les antécédents familiaux et la présence d'une mutation des gènes *Breast Cancer* (BRCA) 1 ou 2 comptent parmi les facteurs de risque. Les données du programme *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) aux États-Unis indiquent qu'environ 70 % des cancers sont diagnostiqués à un stade avancé (stades de la Fédération internationale de gynécologie obstétrique [FIGO] III ou IV) et que la survie à 5 ans est de 75 %

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

pour une maladie avec atteinte régionale et de 30 % lorsque la maladie a atteint d'autres organes. Le cancer épithélial sévère de haut grade est le sous-type le plus commun du cancer de l'ovaire (Kuroki 2020).

De 14 à 18 % de ces tumeurs sont porteuses d'une mutation BRCA germinale (héréditaire) (Lheureux 2019), et de 3 à 6 % d'une mutation BRCA d'origine somatique (acquise) (Moshetta 2016, Tan 2015). Ces mutations font partie d'un ensemble de défauts de recombinaison homologue (*homologous-recombination deficiency*, HRD), un processus qui, en temps normal, permet la réparation des cassures double-brin de l'ADN impliquant notamment certains gènes suppresseurs de tumeurs. À l'heure actuelle, aucune analyse permettant d'établir un score HRD n'est présentement inscrite dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

Le traitement conventionnel du cancer de l'ovaire avancé consiste en une chimiothérapie avec un doublet d'agents, combinant un sel de platine (généralement du carboplatine) et une taxane (paclitaxel). Une résection chirurgicale de la tumeur (cytoréduction), avant ou intercalée avec la chimiothérapie, s'ajoute lorsque possible. Cette maladie est hautement chimiosensible. Toutefois, l'effet du traitement est généralement de courte durée et environ 85 % des patientes vivront une récurrence (Foley 2013). En présence d'une réponse à la chimiothérapie, l'olaparib est administré comme traitement d'entretien chez les patientes présentant une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, afin de prolonger la rémission ou de retarder la progression de la maladie. Pour celles ne pouvant recevoir ce médicament, la surveillance active est l'option privilégiée lorsqu'aucun autre médicament n'est disponible par le biais de programmes de compassion ou de protocoles de recherche. À la progression, le choix de traitement est tributaire du délai entre la fin du traitement précédent et la récurrence (intervalle sans platine). Lorsque ce délai est supérieur à six mois, la maladie est dite « sensible aux sels de platine » et une polychimiothérapie à base d'un agent de cette classe pharmacologique constitue la norme de soins. À cela s'ajoute un inhibiteur de la PARP, notamment l'olaparib, pour le traitement d'entretien s'il n'a pas été utilisé au préalable. Lorsque la maladie est résistante aux sels de platine, d'autres monochimiothérapies sont administrées et le bevacizumab peut être ajouté à celles-ci dans certains cas. Un traitement d'entretien avec un inhibiteur de la PARP n'est pas préconisé dans cette dernière situation.

Besoin de santé

Malgré les traitements de chimiothérapie qui sont disponibles et qui procurent souvent une réponse en première intention pour le cancer de l'ovaire, la majorité des femmes vivront une récurrence. Le délai d'apparition de celle-ci est variable et il dépend des facteurs de risque présentés. Des chimiothérapies sont disponibles à la récurrence, mais la durée de l'effet est plus courte, particulièrement lorsque les patientes sont considérées comme « résistantes aux sels de platine ». Certaines d'entre elles ont une maladie trop avancée ou un état général diminué, ce qui limite la possibilité de recevoir des traitements systémiques à ce stade de la maladie, et elles sont dirigées vers des soins de confort. L'intervalle sans maladie est plus long à la première rémission, ce qui constitue une fenêtre d'opportunité pour un traitement d'entretien.

L'olaparib est inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien après une chimiothérapie de première intention, lorsque le cancer présente une mutation des gènes *BRCA1* ou

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).</p>

BRCA2. Bien qu'une option de traitement soit disponible, des alternatives procurant une meilleure efficacité ou un profil d'innocuité plus acceptable demeurent souhaitables. Chez celles qui n'ont pas l'une ou l'autre de ces mutations et chez celles dont le statut mutationnel n'est pas connu au moment de commencer un traitement, aucune option n'est inscrite sur les listes. Le besoin de santé à combler est donc jugé plus important pour ces dernières. De façon plus globale, il est nécessaire de prolonger le délai sans maladie après une première chimiothérapie et de maintenir la qualité de vie le plus longtemps possible et chez le plus de patientes, avec ou sans mutation des gènes *BRCA*. Un traitement dont l'administration entraînerait des visites à l'hôpital moins fréquentes est souhaitable, car cela peut contribuer au maintien de la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude PRIMA (Gonzalez-Martin 2019) ainsi que des analyses *post hoc* découlant de cette dernière (Mirza 2020, Graybill 2020) et des analyses de la qualité de vie (Freyer 2020, Pothuri 2020) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a retenu certaines méta-analyses (Gong 2020, Staropoli 2018, Stemmer 2020) pour comparer indirectement l'efficacité et l'innocuité du niraparib à l'olaparib dans la population avec mutation des gènes *BRCA*.

L'étude PRIMA est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du niraparib comme traitement d'entretien à celles d'un placebo chez des femmes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire. Pour être admises, les 733 femmes incluses dans l'étude devaient avoir un carcinome séreux de haut grade ou endométrioïde de stade III ou IV. De plus, les patientes atteintes d'une maladie de stade III devaient présenter certaines caractéristiques affectant négativement le pronostic, soit avoir une maladie macroscopique visible après la chirurgie, avoir reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou être considérées comme inopérables. Par ailleurs, toutes les patientes de l'étude devaient avoir reçu de 6 à 9 cycles d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine et avoir obtenu une réponse complète ou partielle à celle-ci. Elles devaient présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et stratifiée selon la réponse à la chimiothérapie (complète ou partielle), la présence d'une chimiothérapie néoadjuvante (oui ou non) et le statut du HRD (positif, négatif ou non déterminé).

Le traitement par le niraparib, ou le placebo, devait être commencé au cours des 12 semaines suivant la fin de la dernière chimiothérapie, à raison d'une dose fixe quotidienne de 300 mg jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, et ce, pour un maximum de 36 mois. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. Il est à noter qu'un amendement du protocole, mis en application après 65 % du recrutement, a modifié la dose initiale du médicament afin d'améliorer le profil d'innocuité. À partir de ce moment, la dose initiale était de 200 mg par jour pour les patientes dont le poids était inférieur à 77 kg ou dont le décompte des plaquettes était inférieur à $150 \times 10^9/l$ et de 300 mg par jour pour les autres patientes.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. L'analyse principale a été réalisée après un suivi médian de 13,8 mois. La survie sans progression a été évaluée selon une approche hiérarchisée en commençant par le sous-groupe HRD, qui incluait des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

patientes avec une mutation *BRCA* ou un score ≥ 42 au test [myChoice^{MC}](#). Ce même paramètre était ensuite évalué dans la population totale de l'étude. La survie globale, paramètre secondaire-clé, suivait selon la hiérarchie prévue au plan statistique, d'abord dans la population totale, puis dans la population HRD. Aucun ajustement pour la multiplicité des analyses n'a été réalisé pour l'évaluation des autres paramètres secondaires. Les principaux résultats selon l'analyse en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude PRIMA (Gonzalez-Martin 2019)

Paramètre d'efficacité ^a	Niraparib (n = 487)	Placebo (n = 246)	RRI (IC95 %) et valeur p
SOUS-GROUPE HRD^b			
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant ^c	21,9 mois ^d	10,4 mois	0,43 (0,31 à 0,59) p < 0,001
Survie globale à 24 mois ^e	91 %	85 %	0,61 (0,27 à 1,39) p = 0,23 ^f
Délai médian avant le premier traitement subséquent	Non atteint	13,7 mois	0,46 (0,33 à 0,64) p < 0,0001 ^g
POPULATION GLOBALE			
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant ^c	13,8 mois ^d	8,2 mois	0,62 (0,50 à 0,76) p < 0,001
Survie globale à 24 mois ^e	84 %	77 %	0,70 (0,44 à 1,11) p = 0,12
Délai médian avant le premier traitement subséquent	18,6 mois ^c	12,0 mois	0,65 (0,52 à 0,80) p = 0,0001 ^g

HRD : Défaut de recombinaison homologue (*homologous-recombinant deficiency*); IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Analyse principale réalisée après un suivi médian de 13,8 mois.

b Ces analyses ont été réalisées sur 247 sujets (niraparib) et 126 sujets (placebo).

c La survie sans progression a été analysée selon la séquence hiérarchisée suivante : sous-groupe HRD puis population globale. Les événements de progression ont été évalués selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).

d Estimation à partir des données non censurées au moment de l'analyse.

e Pourcentage estimé de patientes en vie à 24 mois.

f Cette analyse est exploratoire, en raison de la séquence hiérarchisée qui évalue la survie globale dans la population totale dans un premier temps, puis dans la sous-population HRD.

g Cette analyse est exploratoire selon le plan statistique.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents.
- L'étude comporte un nombre suffisant de patientes.
- Le plan statistique est détaillé. Toutefois, aucun contrôle de l'inflation du risque alpha n'est appliqué lors de l'analyse des paramètres d'évaluation secondaires, mis à part la survie globale.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat pour apprécier l'efficacité d'un traitement d'entretien à ce stade de la maladie. Ce paramètre a d'ailleurs été utilisé dans d'autres études ayant évalué un inhibiteur de la PARP comme traitement d'entretien à la même intention (Moore 2018, Ray-Coquard 2019, Coleman 2019). Ce paramètre a été évalué par un comité

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

indépendant et les événements de progression ont été évalués selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009). Cela a permis d'uniformiser les évaluations.

- La durée médiane du suivi de cette analyse est courte, considérant que les médianes de survie sans progression obtenues dans le groupe niraparib ont dû être estimées. Les données de la plupart des paramètres d'évaluation secondaires étaient immatures, ce qui limite leur interprétation.
- Peu de déviations du protocole pouvant avoir un impact significatif sur les résultats sont survenues et leur nombre est non différentiel entre les groupes, ce qui est rassurant.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patientes sont suffisamment détaillées et bien équilibrées entre les groupes. Mis à part l'âge médian qui est de 58 ans pour la sous-population HRD et de 62 ans pour la population totale, les autres caractéristiques sont semblables entre les deux groupes. Les patientes présentaient majoritairement un statut de performance selon l'ECOG de 0 (70 %). La plupart étaient atteintes d'un cancer de l'ovaire (80 %) et avaient une maladie de stade IIIc (58 %). Plus de la moitié (51 %) des sujets avaient un défaut de recombinaison homologue et 60 % de ceux-ci avaient une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. L'étude ne fait pas la distinction entre les types de mutations *BRCA* (somatiques ou germinales). Moins de 1 % des patientes de l'étude ont reçu du bevacizumab à cette intention de traitement, ce qui est un point en faveur de la validité externe, car ce médicament n'est pas ou est peu utilisé au Québec à cette intention.
- Dans cette étude, les patientes de stade III qui étaient incluses devaient présenter des caractéristiques augmentant le risque de récurrence. Cependant, l'indication de Santé Canada permet l'utilisation du niraparib chez l'ensemble des patientes atteintes d'un stade III ou IV.
- Le placebo est jugé un comparateur adéquat, puisqu'aucun standard de soin n'était établi au moment où l'étude PRIMA a commencé, et demeure le plus approprié dans la sous-population sans mutation des gènes *BRCA*. Cependant, l'olaparib est le comparateur pertinent pour le traitement d'entretien de première intention des cancers de l'ovaire porteurs de telles mutations.
- La dose initiale de niraparib a été modifiée en cours d'étude. La posologie recommandée dans la monographie du médicament correspond à celle utilisée dans l'étude après l'amendement du protocole et reçue dès le début du traitement par seulement le tiers de la cohorte. Cela peut surestimer l'efficacité du traitement et la fréquence des effets indésirables. Notons toutefois que des ajustements de dose à la baisse ou des interruptions temporaires étaient prévus en cas de toxicité, afin de s'assurer d'une tolérance acceptable.

Les résultats de l'analyse principale démontrent qu'un traitement d'entretien par le niraparib prolonge de façon cliniquement et statistiquement significative la survie médiane sans progression, comparativement à un placebo, dans la population HRD et dans la population totale. Le résultat selon le statut HRD présente peu de pertinence clinique, car le test myChoice^{MC} ne fait généralement pas partie du bilan de base des patientes atteintes du cancer de l'ovaire au Québec ou au Canada. Il est à noter que, bien qu'un bénéfice en faveur du niraparib soit observé dans l'ensemble des sous-groupes prédéfinis d'une analyse exploratoire, il semble y avoir une hétérogénéité de l'ampleur de l'effet selon le statut HRD. Ainsi, les patientes qui ont une mutation des gènes *BRCA1/2* somatique ou germinale pourraient mieux répondre (rapport des risques instantanés, RRI 0,40 [IC95 % 0,27-0,62], $p < 0,001$), suivies de celles avec HRD et qui n'ont pas la mutation *BRCA* (RRI 0,50 [IC95 % 0,31-0,83], $p = 0,006$).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Celles qui n'ont pas de défaut de recombinaison homologue semblent aussi répondre favorablement, bien que dans une moindre ampleur (RRI 0,68 [IC95 % 0,49-0,94], p = 0,020).

Les résultats de la survie globale et de la deuxième survie sans progression sont immatures au moment de cette analyse (10,8 et 20 % de maturité au moment de l'analyse). Des données à plus long terme sont nécessaires afin d'apprécier ces paramètres. Les résultats concernant le délai d'administration du premier traitement subséquent sont cohérents avec ceux obtenus pour la survie sans progression et sont pertinents cliniquement, puisqu'ils correspondent en partie au besoin de santé de retarder le recours à une autre chimiothérapie.

Les résultats concernant l'innocuité regroupent ceux survenus avant et après l'amendement concernant la dose initiale. Rappelons que cette étude est à double insu, ce qui réduit le biais de détection pour les paramètres d'innocuité. Presque la totalité des sujets exposés au niraparib ou au placebo ont rapporté des effets indésirables au cours de l'étude (98,8 % contre 91,8 %). Les effets indésirables de tous grades les plus souvent rapportés dans l'étude avec le niraparib sont l'anémie (63,4 % contre 17,6 %), les nausées (57,4 % contre 27,5 %), la thrombocytopénie (45,9 % contre 3,7 %) et la constipation (39,0 % contre 18,9 %). Une différence marquée est notée entre les deux groupes concernant les effets indésirables de grade 3 ou plus (70,5 % contre 18,9 %). Les principaux sont l'anémie (31,0 % contre 1,6 %) et la thrombocytopénie (28,7 % contre 0,4 %). Des ajustements de dose et interruptions temporaires du traitement étaient fréquents (ajustements : 70,9 % contre 8,2 %, interruptions : 79,5 % contre 18,0 %). La plupart des événements indésirables hématologiques sont survenus dans les trois premiers cycles de traitements. Après la modification de la dose initiale du protocole, leur incidence a diminué. Dans le groupe niraparib, 19 % des sujets ont nécessité une transfusion de plaquettes et aucun dans le groupe placebo (EMA 2020). Un syndrome myélodysplasique est survenu chez une seule patiente; elle a reçu du niraparib. De l'avis des experts, le niraparib peut provoquer des effets indésirables nécessitant une interruption temporaire ou un ajustement posologique pour un nombre significatif de patientes, principalement en début de traitement. Cependant, ces toxicités sont gérables en général et peuvent être prévenues par des visites médicales plus rapprochées et un suivi plus étroit de la formule sanguine en début de traitement.

D'autres publications rapportent des résultats de qualité de vie de l'étude PRIMA (Freyer, Pothuri). Celle-ci a été évaluée selon quatre questionnaires standardisés et validés (*EuroQol 5-Dimension 5-Level* [EQ-5D], *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* [EORTC QLQ-C30], *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module* [EORTC QLQ-OV28] et *Functional Ovarian Symptom Index* [FOSI]). Le taux de réponse de chacun de ces questionnaires est élevé (> 80 %). Rappelons que cette étude est à double insu, ce qui réduit les biais possibles pour l'évaluation de ce paramètre subjectif. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes. Ainsi, malgré sa toxicité, le niraparib ne semble pas affecter négativement la qualité de vie des sujets en comparaison du placebo, ce qui est rassurant.

Dose initiale

Une analyse de l'efficacité et de l'innocuité du niraparib selon la dose initiale (fixe ou individualisée) a été réalisée *post hoc* (Mirza, Graybill). Dans cette analyse, 475 patientes ont reçu la dose fixe (65 % de la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

cohorte) et 258 patientes ont reçu la dose individualisée. Les caractéristiques de base sont relativement similaires, mais plus de patientes ayant eu la dose fixe avaient obtenu une réponse complète à la chimiothérapie. Dans la population totale, le RRI de la survie sans progression est de 0,59 (IC95 % : 0,46 à 0,76) pour la dose fixe et de 0,69 (IC95 % : 0,48 à 0,98) pour la dose individualisée. Un test d'interaction, dont la valeur p est de 0,30, a été réalisé. Bien qu'un gain de survie sans progression soit présent avec le niraparib, peu importe la dose initiale, l'ampleur réelle de l'effet demeure incertaine, car on ne peut exclure une efficacité moindre lorsque la dose initiale est individualisée selon les recommandations de la monographie. L'étude NORA (Wu 2020), menée sur une population chinoise atteinte d'un cancer de l'ovaire sensible aux platines, a comparé le niraparib administré à la dose initiale individualisée, à un placebo : les résultats de survie sans progression vont dans le même sens que ceux de l'étude PRIMA, ce qui est rassurant quant à l'impact possible de cette dose sur l'efficacité du traitement d'entretien de première intention. La dose initiale individualisée est mieux tolérée que la dose initiale fixe : elle nécessite moins d'interruption (71,0 % contre 84,1 %) et de réduction (65,7 % contre 79,7 %) de dose et cause moins de toxicités de grade 3 ou plus (60,4 % contre 75,9 %).

Comparaisons indirectes

Dans le contexte québécois actuel, les patientes avec une mutation des gènes *BRCA* et ayant obtenu une réponse à leur chimiothérapie de première intention reçoivent l'olaparib en traitement d'entretien. En l'absence de données comparant directement le niraparib à l'olaparib à cette intention de traitement, des méta-analyses comparant l'efficacité et l'innocuité de ces deux médicaments, pour le traitement d'entretien de deuxième intention ou plus, ont été repérées (Gong, Staropoli, Stemmer).

Les résultats des publications de Gong et de Staropoli indiquent qu'aucune différence significative n'est démontrée entre le niraparib et l'olaparib quant à la survie sans progression. Aucune différence n'a pu être relevée non plus concernant les toxicités de grade 3/4 dans la publication de Gong. Cependant, une différence en faveur de l'olaparib est notée quant à l'incidence des thrombopénies de grade 3/4 dans celle de Stemmer.

De l'avis de l'INESSS, ces résultats sont empreints d'une grande incertitude. Plusieurs limites ont été soulevées, notamment l'évaluation de l'efficacité comparative qui nécessite l'extrapolation de résultats d'une intention de traitement différente à celle évaluée dans l'étude PRIMA. Les réseaux de ces méta-analyses sont ouverts, ce qui ne permet pas de déterminer si l'hypothèse de cohérence est respectée. On note également plusieurs sources d'hétérogénéité entre les études incluses : devis, traitements, populations, durées de suivi, critères et fréquence de l'évaluation de la progression. Malgré l'incertitude entourant ces analyses, la concordance de leurs résultats conduit à juger que l'efficacité du niraparib pourrait être comparable à celle de l'olaparib pour le traitement d'entretien de deuxième intention du cancer de l'ovaire porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Ces constats pourraient être extrapolables au traitement d'entretien de première intention. Toutefois, l'olaparib semble démontrer un profil d'innocuité hématologique plus favorable que celui du niraparib.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés proviennent d'une lettre reçue de Cancer de l'ovaire Canada. Cet organisme a mené un sondage en ligne auprès de patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire, et de leurs proches aidants. Des entrevues semi-dirigées

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ont été réalisées avec des patientes ayant reçu le niraparib, en complément du sondage. D'autres éléments mentionnés proviennent de représentations d'autres organismes auprès de différentes agences réglementaires.

Parmi les éléments présentés, on décrit les conséquences de la maladie. Les aspects de la vie les plus affectés chez les patientes sont la vie professionnelle, la vie sexuelle, le sommeil, le sentiment de bien-être et l'activité physique. Par ailleurs, les effets indésirables des traitements qui ont le plus d'impact sur la qualité de vie sont principalement la fatigue et l'alopecie. Les principaux bénéfices qui les inciteraient à recevoir un tel traitement sont l'augmentation du délai d'apparition de la récurrence, la prolongation de la vie et l'amélioration de sa qualité. Finalement, les effets indésirables que les patientes seraient prêtes à tolérer le plus sont la diminution de l'appétit, la fatigue et les céphalées. Somme toute, les patientes témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies qui pourraient retarder le plus longtemps possible la progression ou la récurrence, être accessibles sans égard au statut *BRCA*, et administrées par la voie orale, ce qui est plus commode et réduit les visites à l'hôpital.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Advenant l'inscription du niraparib pour le traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire, les cliniciens ont bon espoir que cette nouvelle option mènerait à un changement de pratique, en particulier pour la population sans mutation des gènes *BRCA1/2* ou dont le statut est indéterminé. En effet, les résultats de l'étude PRIMA, de bonne qualité méthodologique, montrent un bénéfice de survie sans progression marqué, y compris chez les patientes sans ces mutations. Bien que la toxicité soit plus importante en début de traitement, elle demeure gérable par un suivi approprié. Cela répondrait au besoin d'offrir une nouvelle option de traitement pour prolonger le délai sans progression. Pour les patientes avec mutation des gènes *BRCA*, le niraparib constituerait une alternative à l'olaparib. Ce dernier médicament demeurerait l'option privilégiée en raison des données disponibles à plus long terme de l'étude SOLO-1 (Moore, Banerjee 2020) et de son profil d'innocuité jugé meilleur par les cliniciens. Le niraparib pourrait néanmoins s'avérer un choix préférable pour certaines patientes, par exemple en raison d'interactions médicamenteuses, de certaines contre-indications, de spécificités liées à l'administration ou d'une intolérance sérieuse empêchant la poursuite du traitement par l'olaparib. Des cliniciens mentionnent que dans certains cas, le statut mutationnel *BRCA* n'est pas connu dans un délai suffisamment court pour commencer un inhibiteur de la PARP, en particulier la mutation de type somatique. Cela constitue un enjeu d'organisation dans la trajectoire de soins. Pour ces patientes, dont on ne peut déterminer l'admissibilité à l'olaparib en temps opportun, le niraparib serait préférable à la surveillance active.

Advenant l'inscription du niraparib pour l'indication évaluée, toutes les patientes le pouvant recevraient un inhibiteur de la PARP dès le traitement d'entretien de première intention. Les experts sont d'avis qu'en l'absence de données robustes quant à l'utilisation séquentielle d'inhibiteurs de la PARP, cette classe de médicaments ne devrait être utilisée qu'à une seule intention de traitement, puisque les données disponibles sont insuffisantes pour recommander plus d'un épisode de traitement d'entretien. À terme, si une option est disponible en première intention, il n'y aurait plus de patientes admissibles à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

un traitement d'entretien lorsque la maladie récidive. L'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ne recommande d'ailleurs pas de répéter le traitement d'entretien (ASCO 2020). Des études ([OREO](#) et [DUETTE](#)) sont en cours pour répondre à cette question. Une incertitude demeure quant à la conduite préférable pour les patientes dont la maladie progresserait après avoir reçu le traitement de 36 mois par le niraparib.

En comparaison de la surveillance active, le suivi des patientes traitées au niraparib serait plus rapproché, ce qui augmenterait le nombre de visites médicales et de formules sanguines dans les premiers mois (avec occasionnellement des transfusions). Une fois la période d'ajustements de dose passée, les visites et tests de laboratoires seraient moins fréquents, mais plus que pour la surveillance active. Des examens d'imagerie, une à deux fois par an, pourraient s'ajouter, car des données suggèrent que le suivi du CA-125 serait moins fiable comme marqueur de progression pour les patientes recevant un inhibiteur de la PARP (Tjokrowidjaja 2020). Entre l'olaparib et le niraparib, mis à part un suivi plus serré de la formule sanguine en début de traitement pour le niraparib, le suivi serait similaire.

Les cliniciens considèrent que les bénéfices observés dans l'étude PRIMA peuvent être extrapolés à toutes les patientes de stade III, comme le stipule l'indication reconnue de Santé Canada, bien que seules les candidates à haut risque de récidive étaient incluses dans l'étude. Le pronostic est sombre pour ces deux populations. De plus, si l'indication de paiement limite l'accès à la population de l'étude, certains cliniciens pourraient privilégier une chimiothérapie néoadjuvante, plutôt qu'adjuvante, afin que la patiente satisfasse aux critères d'admissibilité au niraparib. Ainsi, au moment où la chirurgie serait faite, il pourrait y avoir des conséquences qui ne seraient pas nécessairement en lien avec la présentation clinique de la maladie. Selon les cliniciens, une subjectivité est aussi présente sur la persistance de la maladie macroscopique après la chirurgie.

En ce qui concerne la survie globale, malgré l'immaturation des données au moment de l'analyse principale, les cliniciens mentionnent qu'il serait raisonnable de présumer qu'un gain sera observé à long terme avec le niraparib, d'après les éléments suivants :

- Les résultats après un suivi de 65 mois de l'étude SOLO-2 chez les patientes qui ont une maladie récidivante, avec une mutation des gènes *BRCA1/2*, suggèrent un gain de survie globale de 12,9 mois en faveur de l'olaparib, bien que 38 % des patientes du groupe placebo aient reçu l'olaparib après la progression (51,7 mois contre 38,8 mois; RRI 0,74 [IC95 % : 0,54 à 1,00]; $p = 0,0537$) (Poveda 2020).
 - En raison de la comparabilité des résultats d'efficacité à court terme de l'olaparib et du niraparib dans les études SOLO-1 et PRIMA chez les patientes avec une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, rien ne porte à croire qu'il pourrait en être autrement à long terme dans cette population.
 - Étant donné que les patientes ne présentant pas de mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* répondent généralement moins bien à la chimiothérapie à base d'un sel de platine, les cliniciens estiment que le gain de survie globale avec le niraparib pourrait être inférieur dans cette sous-population, par rapport à celui observé dans l'étude SOLO-1 chez les patientes présentant une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.
- Le niraparib serait un inhibiteur de la PARP plus puissant que l'olaparib (Murai 2012, Sun 2018).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les données disponibles jusqu'à maintenant ne démontrent pas d'évolution clonale défavorable à la progression chez les patientes ayant reçu un traitement d'entretien en première intention, ce qui est rassurant.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du niraparib est démontrée pour le traitement d'entretien de première intention du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire.

Motifs de la position unanime

- Les données provenant de l'étude PRIMA permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du niraparib pour le traitement d'entretien. Ce bénéfice est présent quel que soit le statut mutationnel des gènes *Breast Cancer (BRCA1 ou 2)* ou du défaut de recombinaison homologue.
- Par rapport au placebo, le niraparib réduit le risque de progression ou de décès de 38 % dans la population totale de l'étude, ce qui est jugé cliniquement important.
- L'INESSS, à l'instar de Santé Canada, considère que les résultats de l'étude peuvent être extrapolés à l'ensemble des patientes qui ont un cancer de stade III, bien qu'une certaine proportion de celles-ci n'était pas incluse dans l'étude PRIMA.
- Aucun gain de survie globale n'a pu être observé par rapport au placebo après un suivi médian de 13,8 mois. L'INESSS juge toutefois plausible que l'on observe un gain à long terme.
- Bien que le niraparib puisse provoquer des effets indésirables significatifs, principalement en début de traitement, une interruption temporaire ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence. La dose individualisée, recommandée dans la monographie, permet de diminuer la fréquence et la sévérité de la toxicité hématologique. L'INESSS ne peut exclure toutefois qu'elle puisse entraîner une diminution de l'efficacité, ce qui constitue un élément d'incertitude sur l'applicabilité des résultats à la population québécoise.
- Le niraparib ne semble pas provoquer de détérioration de la qualité de vie des patientes.
- Chez les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, l'efficacité du niraparib est jugée comparable à celle de l'olaparib. Toutefois, l'olaparib semble avoir un profil d'innocuité hématologique plus favorable.
- Le niraparib constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patientes dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* ou chez qui l'information à ce sujet n'est pas disponible. Il constitue une option de traitement supplémentaire pour les patientes présentant l'une de ces mutations. Par conséquent, il comblerait un besoin de santé.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une capsule de 100 mg de niraparib est de 131,79 \$. Son coût d'acquisition mensuel en entretien de première intention, aux doses recommandées de 200 ou 300 mg une fois par jour, est de 7 907 ou 11 861 \$, respectivement. Selon la monographie, la dose de 200 mg est

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

recommandée pour les femmes de moins de 77 kg ou présentant un décompte plaquettaire inférieur à 150 000/ μ l. Selon les doses administrées, son coût est identique ou supérieur à celui de l'olaparib (7 907 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du niraparib comparativement à la surveillance active et à l'olaparib pour le traitement d'entretien suivant une chimiothérapie de première intention d'une forme avancée (stade FIGO III ou IV) du cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée en trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie postprogression et le décès;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude PRIMA. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées sur l'horizon temporel au moyen de distributions paramétriques. Un ajustement additionnel de l'ampleur de l'effet des traitements, pour tenir compte de l'usage attendu du niraparib chez les patientes sans maladie macroscopique visible, est également effectué. Ce dernier s'appuie sur les données de l'étude PAOLA-1 (Ray-Coquard 2019);
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues du questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension* (EQ-5D) soumis au sein de l'étude PRIMA;
- est réalisée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont notamment considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables, des traitements subséquents, des soins de fin de vie ainsi que les pertes de productivité des patientes et de leurs proches aidants.

Selon le fabricant, le RCUI du niraparib, comparativement à la surveillance active, est estimé à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, le RCUI est estimé en moyenne à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est de ■ ou ■ %, respectivement. Lorsque comparé à l'olaparib pour les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, le niraparib est ■.

L'INESSS note que la structure du modèle suit un cadre conceptuel conforme à la compréhension de la maladie et communément utilisé en oncologie. Les ajustements méthodologiques servant à estimer l'ampleur de l'effet moyen dans la population correspondant à l'indication de remboursement demandée font cependant l'objet d'incertitudes et seront discutés plus bas. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée adéquate.

L'INESSS considère qu'il est d'intérêt de distinguer l'efficacité du niraparib dans deux différentes populations, puisque la sélection de l'intervention comparée en dépend. Dans le premier cas, l'efficacité est estimée comparativement à la surveillance active dans la population non mutée. Dans le deuxième cas, elle est évaluée comparativement à l'olaparib, dans la population dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Population dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Rappelons que l'essai PRIMA n'a pas porté spécifiquement sur les patientes dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. L'INESSS s'appuie donc sur les extrapolations de la population globale de cette étude pour approximer les résultats attendus dans la sous-population dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, en dépit des limites associées à la validité externe de cette approche. Notons que, bien que les résultats de ces extrapolations pourraient concerner les patientes dont le cancer est porteur ou non d'une mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* compte tenu de la source des données utilisée, il est jugé plus pertinent de privilégier la comparaison avec l'olaparib pour apprécier l'efficacité dans ce sous-groupe. L'INESSS a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et apporté notamment les modifications suivantes :

- Extrapolation des données : Le fabricant estime que la distribution paramétrique gamma généralisée constitue la meilleure extrapolation des données de survie sans progression du niraparib. Selon l'INESSS, cette distribution est trop optimiste à long terme, supposant notamment une absence de progression à trois ans de plus de 25 et 15 %, respectivement pour les patientes traitées par le niraparib et pour celles recevant uniquement une surveillance active. Ainsi, la distribution log-normale a été retenue, laquelle permet une concordance avec les observations de l'étude PRIMA qui est similaire à la distribution gamma généralisée, tout en assurant une meilleure plausibilité clinique à long terme selon les experts consultés.
- Survie sans progression : Le fabricant estime que ■ % des patientes qui seront traitées par le niraparib seront sans maladie macroscopique visible. L'INESSS considère qu'il serait plus juste d'estimer une proportion de 25 % après consultation d'experts. Aussi, le fabricant s'appuie sur les données de l'étude PAOLA-1 pour tenir compte du meilleur pronostic attendu chez ces dernières comparativement à celles ayant une maladie macroscopique visible. À cet effet, une diminution supplémentaire de 51 et 66 % du risque de progression ou de décès (RRI de 0,49 et 0,34) est respectivement attribuée aux patientes recevant la surveillance active et à celles traitées par le niraparib. Selon l'INESSS, il est raisonnable d'ajuster ce risque. Toutefois, il serait hasardeux de présumer que l'effet du niraparib dans cette population serait relativement supérieur, en plus des bénéfices déjà considérés dans l'extrapolation des données cliniques. De fait, l'INESSS retient plutôt un ajustement similaire du risque de progression pour le niraparib et la surveillance active.
- Survie globale : Un gain de survie globale moyen de ■ mois en faveur du niraparib est supposé par le fabricant. Ce gain, par rapport à la surveillance active, serait équivalent à ■ celui du gain de survie sans progression du niraparib comparativement à la surveillance active. Cette hypothèse repose entre autres sur les données de l'étude 19 (Lederman 2019). Compte tenu de l'immaturation des données de survie globale de l'étude PRIMA (10,8 % de maturité au moment de l'analyse), l'argument d'un gain de survie globale offert par le niraparib ne peut être reconnu avec certitude. Toutefois, comme mentionné précédemment, les experts consultés expriment que, en s'inspirant notamment des résultats des études SOLO-1 et SOLO-2, il est plausible qu'un gain de survie globale soit éventuellement observé. Si ce bénéfice venait à s'avérer, ils considèrent qu'il serait fort improbable qu'il dépasse trois ans. Par conséquent, l'INESSS retient un scénario de base où aucun avantage de survie globale en faveur du niraparib n'est accordé. En analyse de sensibilité, l'hypothèse d'un gain plus conservateur que celui estimé par le fabricant a été explorée. En s'appuyant entre autres sur l'évaluation de l'olaparib ([INESSS 2019](#)), un gain moyen

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

non actualisé de 27 mois a été retenu. Notons toutefois que ce bénéfice avait été estimé dans une population dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, population dans laquelle les inhibiteurs de la PARP sont considérés comme plus efficaces (Faraoni 2018). La crédibilité de l'estimation du gain de survie moyen possiblement attendu est donc à interpréter avec prudence.

- Dose de niraparib administrée : Afin d'estimer le coût moyen de traitement par le niraparib, le fabricant utilise la distribution des doses administrées par mois, stratifiée pour les 12 premiers de mois de l'étude afin de respecter les ajustements des doses. Après quoi, la distribution des doses est présumée stable pour le reste de l'horizon temporel. Compte tenu du fait que la possibilité d'ajuster la dose s'est ajoutée à la suite d'un amendement du protocole de l'étude clinique, il est attendu que l'ampleur et la vitesse d'ajustement des doses découlant de la toxicité du niraparib diffèreraient vraisemblablement en pratique. Pour son scénario de base, l'INESSS privilégie l'utilisation de l'intensité relative de la dose observée au sein de PRIMA, approche utilisée dans la plupart de ses évaluations, se traduisant en une dose moyenne d'environ 175 mg par jour pour l'ensemble des cycles. L'approche du fabricant n'étant pas erronée pour autant, elle est retenue en analyse de sensibilité.

Une limite importante de l'analyse a de plus été relevée. En effet, puisque les résultats de cette dernière s'appliquent aux patientes dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation des gènes *BRCA*, les intrants d'efficacité devraient reposer sur une analyse de sous-groupe portant spécifiquement sur ces dernières. Or, de telles données ne sont pas disponibles au moment de ces analyses pharmacoéconomiques. Rappelons toutefois que la plupart des patientes de l'étude PRIMA n'avaient pas de cancer porteur d'une mutation des gènes *BRCA*. Il est soupçonné que l'efficacité du traitement serait inférieure dans ce sous-groupe, notamment à la lumière d'analyses portant sur le sous-groupe des patientes sans défaut de recombinaison homologe. Si cela était avéré, le RCUI estimé ci-dessous serait alors sous-estimé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le niraparib à la surveillance active pour le traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire avancé (INESSS)

Perspective sociétale	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Extrapolation des données	2,10	1,61	130 073	80 718
2. Survie sans progression				
a. Proportion des patientes sans maladie macroscopique visible	3,44	2,66	148 328	55 784
b. Pronostic si aucune maladie macroscopique visible	2,82	2,15	134 077	62 273
3. Survie globale				
a. Aucun gain	0,00	0,10	107 198	1 103 555
b. Gain moyen de 27 mois	2,25	1,80	131 267	72 784
4. Dose de niraparib administrée	3,42	2,62	156 393	59 744
5. Horizon temporel	1,11	0,87	118 173	135 396
SCÉNARIO DE BASE				
1+2a+2b+3a+4	0,00	0,06	124 406	2 281 136 ^b
BORNE INFÉRIEURE				
1+2a+2b+3b+4	2,25	1,75	149 841	85 490
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2a+2b+3a+4+5	0,00	0,04	125 445	3 102 159
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit ≤ 100 000 \$/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; RRI : Rapport des risques instantanés.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario du fabricant.

b La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le RCUI selon une perspective MSSS est d'environ 2 333 309 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, à défaut d'une démonstration d'un gain de survie globale du niraparib comparativement à la surveillance active, le RCUI le plus vraisemblable est de 2 281 136 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il varie de 85 490 à 3 102 159 \$/QALY gagné. L'absence de démonstration d'un bénéfice de survie en faveur du niraparib témoigne de ce large spectre de résultats.

Population dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*

Les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* sont actuellement traitées par l'olaparib. En raison des constats émis précédemment, soit une efficacité comparable entre l'olaparib et le niraparib et une innocuité différentielle en défaveur de ce dernier, l'INESSS a réalisé une analyse coût-conséquences comparant sommairement les aspects cliniques et économiques liés à ces deux produits.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant le niraparib et l'olaparib pour le traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire avancé BRCA1 ou BRCA2 (INESSS)

	Niraparib	Olaparib
DONNÉES CLINIQUES		
Efficacité Survie sans progression Survie globale	Efficacité comparable	
Innocuité	70 % d'effets indésirables de grade $\geq 3^a$	39 % d'effets indésirables de grade $\geq 3^b$
AUTRES DONNÉES		
Fréquence d'administration	Une fois par jour	Deux fois par jour
Suivis médicaux	Les suivis sont plus rapprochés avec le niraparib au cours des premiers mois de traitement	
DONNÉES ÉCONOMIQUES		
Coût par période de 28 jours ^c	7 428 à 11 118 \$	7 428 \$
Coût de traitement moyen ^d	235 467 \$	216 376 \$

a Données de l'étude PRIMA.

b Données de l'étude SOLO-1.

c Ce coût inclut le coût d'acquisition du médicament, le coût moyen des services professionnels du pharmacien (9 \$) et la marge bénéficiaire du grossiste (39 \$).

d Ces coûts sont calculés à partir de l'analyse pharmacoéconomique soumise par le fabricant. Ils reposent sur les hypothèses suivantes : un horizon temporel de 20 ans, une durée maximale de traitement de 36 mois et de 24 mois, respectivement pour le niraparib et l'olaparib. Ces coûts tiennent compte d'une dose moyenne quotidienne de 174,7 mg de niraparib et de 577 mg d'olaparib.

Il en ressort que le coût de traitement moyen avec le niraparib (235 467 \$) est plus élevé que celui avec l'olaparib (216 376 \$) chez les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, pour une efficacité vraisemblablement comparable, mais pour un profil d'innocuité défavorable.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'étude PRIMA présente des résultats selon le HRD. Le dépistage du HRD n'est pas inscrit dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. Il est rarement demandé, notamment par manque de pertinence clinique. Bien qu'il permette de cibler les patientes qui pourraient mieux répondre à un inhibiteur de la PARP, il n'est pas nécessaire pour déterminer les patientes admissibles à ce traitement. Cette analyse est réalisée hors Québec à la demande.

Actuellement, au Québec, les tests de dépistage de routine sont réalisés à partir d'échantillons sanguins et permettent uniquement la détection des mutations *BRCA* d'origine germinale. Les analyses sanguines ne peuvent pas dépister les mutations *BRCA* d'origine somatique. Certaines personnes refusent d'effectuer les analyses sanguines de la lignée germinale, notamment en raison des conséquences potentielles sur leur fratrie et leurs assurances privées. Dans une évaluation précédente, l'INESSS a reconnu la pertinence clinique d'un test de dépistage tumoral validé, largement disponible au Québec, qui détecterait toutes les mutations *BRCA*, peu importe leur origine (germinale ou somatique), afin de permettre une prise en charge appropriée des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire porteur de *BRCA* muté ([INESSS 2019](#)). Il est à noter que faute de déceler une mutation *BRCA* somatique, les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

	Surveillance active	█ %	10 %
Cancer non porteur d'une mutation des gènes <i>BRCA</i>	Surveillance active	█ %	100 %
Traitements d'entretien subséquents (deuxième intention)			
Provenance des parts de marché			
Cancer porteur d'une mutation des gènes <i>BRCA</i>			
	Niraparib	█ et █ %	0 % ^f
	Olaparib	█ et █ %	95 %
	Surveillance active	█ et █ %	5 %
Cancer non porteur d'une mutation des gènes <i>BRCA</i>			
	Niraparib	█ et █ %	0 % ^f
	Olaparib	█ et █ %	0 %
	Surveillance active	█ et █ %	100 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS			
Dose moyenne quotidienne (12 premiers mois et subséquents, respectivement)			
	Niraparib	█ et █ mg	185 et 165 mg
	Olaparib	█ et █ mg	579 et 577 mg
Coût moyen mensuel de traitement par patiente			
	Niraparib	█ \$	6 862 \$
	Olaparib	█ \$	5 162 \$
	Surveillance active	█ \$	0 \$

BRCA : Breast Cancer.

a Pour l'année 2019 selon le fabricant, alors que pour l'INESSS, les données sont dérivées de l'estimation de la population au 1^{er} juillet 2020 ([Statistique Canada](#)).

b Selon l'extrait d'avis de Lynparza^{MC} ([INESSS 2019](#)).

c Selon l'extrait d'avis de Zejula^{MC} ([INESSS 2020](#)).

d Taux de progression de la maladie tiré du modèle pharmacoéconomique, estimé à partir de l'étude PRIMA.

e Estimé à partir de l'étude NOVA (MIRZA 2016).

f Le niraparib n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments*.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de █ patientes, un impact budgétaire net sur trois ans de █ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié certaines hypothèses et celles présentées plus bas ont le plus d'effets sur les résultats :

- Proportion de patientes qui reçoivent et répondent à une chimiothérapie de 1^{re} intention à base d'un sel de platine : Le fabricant considère que respectivement █ et █ % des patientes recevront une chimiothérapie de première intention et y répondront. Ces données proviennent entre autres de l'évaluation du niraparib en maintenance de deuxième intention par l'[Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé](#). Selon l'INESSS, ces proportions seraient plutôt d'environ 85 et 85 %. De fait, il est supposé qu'environ 15 % des patientes ne seront pas candidates à une telle chimiothérapie ou refuseront de la recevoir. Cela est également en concordance avec le dossier de Zejula^{MC} ([INESSS 2020](#)). Ces modifications ont pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Proportion de patientes qui rechutent après un traitement de 1^{re} intention : Le fabricant l'estime à █ %. Selon l'expérience des experts consultés, cette proportion serait sous-estimée. L'INESSS

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

dérive du modèle pharmacoéconomique 83 % des patientes qui auraient progressé. Par rapport à l'analyse du fabricant, cette modification a pour effet de diminuer l'impact budgétaire. Notons que cette proportion représente la proportion cumulative de patients progressés à 3 ans et contribue donc à surestimer le nombre annuel de patients commençant un traitement d'entretien de deuxième intention. Il en découle donc que le nombre de patientes se voyant refuser l'accès à un inhibiteur PARP en deuxième intention serait surestimé, ce qui fait que l'impact budgétaire net serait sous-estimé.

- Proportion de patientes qui reçoivent et répondent à une chimiothérapie de 2^e intention : Le fabricant l'estime à ■ % à partir des données sur la prise en charge du cancer de l'ovaire récurrent ([Pfisterer, 2006](#)). Or, selon les experts consultés, il est attendu que cette proportion soit plus élevée. La proportion de 60 % a été considérée comme étant en concordance avec l'évaluation du dossier de Lynparza^{MC} ([INESSS 2019](#)). Cette modification a pour effet de diminuer l'impact budgétaire. En effet, il est attendu que les patientes ayant reçu un inhibiteur de la PARP en première intention ne seraient plus admissibles à en recevoir de nouveau en deuxième intention.
- Proportion de patientes dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA* en 2^e intention de traitement avec réponse : Le fabricant présume que ■ % des patientes atteintes d'une tumeur *BRCA1* ou *BRCA2* répondront au traitement de deuxième intention, en se basant sur l'étude NOVA (MIRZA 2016). Selon les experts, il serait plus adéquat de considérer le même taux de réponse (60 %) que pour les patientes avec réponse en deuxième intention de traitement. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Parts de marché du niraparib pour la population dont le cancer est non porteur d'une mutation des gènes *BRCA* : Selon les experts, considérant qu'il n'y a pas de traitement actuellement disponible pour cette population et considérant les bienfaits démontrés du niraparib, les parts de marché du fabricant seraient sous-estimées. Ainsi, l'INESSS retient des parts de marché de 70, 80 et 90 %, respectivement, pour les trois années suivant l'inscription du niraparib. Les parts de marché des traitements subséquents ont été également modifiées en assumant que toutes les patientes seraient sous surveillance active, car le niraparib en traitement d'entretien de 2^e intention n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments*. Ces modifications ont pour effet de diminuer l'impact budgétaire.
- Parts de marché du niraparib pour la population dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA* : Le fabricant estime une prise de parts de marché du niraparib atteignant ■ % à la 3^e année suivant son inscription. Selon les experts, ces parts seraient plus faibles (5, 10 et 12 %). Cela s'explique par le fait que, pour cette population, il y aurait une préférence, selon les experts consultés, pour l'olaparib en raison de son profil d'innocuité plus favorable. Les parts de marché des traitements subséquents ont été également modifiées en assumant qu'une plus grande proportion des patientes recevrait l'olaparib (95 % au lieu de ■ %) et aucune patiente ne serait traitée par le niraparib, car il n'est pas remboursé en traitement de 2^e intention. Ces modifications ont pour effet de diminuer l'impact budgétaire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de Zejula^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement d'entretien d'une forme avancée (stade FIGO III ou IV) du cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, après une chimiothérapie de première intention (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT (ENTRETIEN DE LA 1^{RE} INTENTION DE TRAITEMENT)				
RAMQ ^a	6 798 101 \$	10 875 446 \$	13 985 054 \$	31 658 601 \$
Nombre de personnes	96	159	207	462
IMPACT NET (ENTRETIEN DE LA 1^{RE} ET 2^E INTENTIONS DE TRAITEMENT)^b				
RAMQ	6 688 728 \$	9 138 249 \$	13 049 602 \$	28 876 579 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			23 946 733 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			36 222 254 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 25 % des parts de marché du niraparib (3,75, 7,5 et 9 % puis 52,5, 60 et 67,5 %, respectivement, pour les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* et celles dont le cancer n'en est pas porteur).
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % des parts de marché du niraparib (6,25, 12,5 et 15 % puis 87,5, 100 et 100 %, respectivement, pour les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* et celles dont le cancer n'en est pas porteur).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 28,9 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du niraparib pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire en première intention. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle, 462 patientes seraient traitées au cours de ces années.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription du niraparib, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente, pour le système de santé québécois, un coût d'opportunité annuel moyen estimé à 9,6 M\$ pour le traitement de 154 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Coût d'opportunité lié à l'inscription de Zejula^{MC} – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 9 625 526 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire avancé, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire	62 503 \$ en coût additionnel moyen par patiente	154 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	115 970 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	129 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	128 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	39 940 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Zejula^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de première intention du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Le niraparib diminue significativement le risque de progression ou de décès, comparativement au placebo, quel que soit le statut mutationnel des gènes *Breast Cancer (BRCA1* ou 2) ou du défaut de recombinaison homologue (HRD).
- Bien qu'il puisse provoquer des effets indésirables significatifs, principalement en début de traitement, une interruption temporaire ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- Le niraparib ne semble pas provoquer de détérioration de la qualité de vie des patientes.
- Chez les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, l'efficacité du niraparib est jugée comparable à celle de l'olaparib. Toutefois, l'olaparib semble avoir un profil d'innocuité hématologique plus favorable.
- Le niraparib constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patientes dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* ou chez qui l'information à ce sujet n'est pas disponible. Il constitue une option de traitement supplémentaire pour les patientes présentant l'une de ces mutations. Par conséquent, il comblerait un besoin de santé.
- Dans la population dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, l'efficacité du niraparib est jugée comparable à celle de l'olaparib. De plus, il semble avoir

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

un profil d'innocuité défavorable. Son coût est plus élevé que celui de l'olaparib. Il convient également de noter que l'olaparib n'avait pas été considéré par l'INESSS comme étant une stratégie efficiente ([INESSS 2019](#)).

- Dans la population dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, comparativement à la surveillance active, le ratio coût-utilité différentiel du niraparib est estimé à 2 281 136 \$/QALY gagné, ce qui en fait un traitement non efficient. Ce résultat s'explique par une absence de survie démontrée en faveur du niraparib.
- Le niraparib n'est pas efficient dans les deux populations (patientes dont le cancer est porteur d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* et celles dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation connue).
- Le remboursement du niraparib engendrerait sur le budget de la RAMQ des coûts de l'ordre de 28,9 M\$ sur trois ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du niraparib pour le traitement d'entretien de première intention du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix du niraparib diminue son ratio coût-utilité incrémental de 24 147 \$/QALY gagné. L'impact budgétaire net sur trois ans de cette réduction du prix est de 290 110 \$.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti de l'olaparib, sans tenir compte de l'entente d'inscription confidentielle.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et coll.** Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and BRCA mutation : 5-year follow-up from SOLO-1. ESMO Virtual Congress 2020. Abrégé 811M0.
- **Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et coll.** Veliparib with first-line chemotherapy as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2403-15.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer: Rapport spécial de 2019 sur l'incidence du cancer selon le stade. Toronto, Société canadienne du cancer; 2019. <https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-FR.pdf?la=fr-CA>
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009(2):228–47.
- **European medicines agency.** EMEA/H/C/004249/II/0019 Assessment report – Zejula. Amsterdam: 2020. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zejula-h-c-003943-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- **Faraoni I, Graziani G.** Role of BRCA mutations in cancer treatment with poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors. *Cancers (Basel)* 2018;10(12):487.
- **Foley OW, Rauh-Hain A, Del Carmen MG.** Recurrent epithelial ovarian cancer: an update on treatment. *Oncology* 2013;27(4):288-94.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Freyer G, Pothuri B, Han S et coll.** Safety and patient-reported outcomes in patients receiving niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. Présentation orale à International gynecologic cancer society. 10 au 13 septembre 2020.
- **Gong H, Nie D, Huang Y, et coll.** Poly-ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor regimens for ovarian cancer in phase III randomized controlled trials : a network meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2020;30:1576-82.
- **Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et coll.** Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2019;381:2391-402.
- **Graybill W, Mirza MR, Gonzalez-Martin A.** Efficacy of individualized starting dose (ISD) and fixed starting dose (FSD) of niraparib per investigator assessment (IA) in newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) patients. Présentation orale à International gynecologic cancer society 10 au 13 septembre 2020.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Lynparza^{MC} – Cancer d'entretien du cancer de l'ovaire. QC: INESSS;2019. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2019/Lynparza_2019_10.pdf
- **Kuroki L, Guntupalli SR.** Treatment of epithelial ovarian cancer. BMJ 2020;371 :m3773.
- **Ledermann J., Harter P, Gourley C, et coll.** Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol, 2014. 15(8): p. 852-61.
- **Lheureux S, Braunstein M et Oza AM.** Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. CA Cancer J Clin 2019;69(4):280-304.
- **Mirza MR, Gonzalez-Martin A, Whitney G, et coll.** Evaluation of individualized starting dose of niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. Affiche présentée à ASCO virtual meeting 29 au 31 mai 2020.
- **Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et coll.** Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med 2016;375(22):2154-64.
- **Moschetta M, George A, Kaye SB, et coll.** BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. Ann Oncol 2016;27(8):1449-55.
- **Moore K, Colombo N, Scambia G, et coll.** Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2018;379:2495-505.
- **Murai J, Huang SYN, Das BB, et coll.** Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. Cancer research 2012;72(21):5588-99.
- **National Cancer Institute.** Surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer stat facts: ovarian cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> [consultée le 21 janvier 2021].
- **Pothuri B.** Patient-reported outcomes in patients receiving niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. Présentation orale à ESMO Virtual meeting 2020.
- **Poveda A, Floquet A, Ledermann J, et coll.** Final overall survival results from SOLO2/ENGOT-ov21: a phase III trial assessing maintenance olaparib in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. Abrégé 6002. Présenté à ASCO Virtual meeting 2020.
- **Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et coll.** Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med 2019;381:2416-28.
- **Staropoli N, Ciliberto D, Del Giudice T, et coll.** The era of PARP inhibitors in ovarian cancer : « class action » or not? A systematic review and meta-analysis. Clin Rev Oncol Hematol 2018;131:83-9.
- **Stemmer A, Shafran I, Stemmer SM, et coll.** Comparison of Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPis) as maintenance therapy for platinum-sensitive ovarian cancer: systematic review and network meta-analysis. Cancers 2020;3026. 12p.
- **Sun K, Mikule K, Wang Z, et coll.** A comparative pharmacokinetic study of PARP inhibitors demonstrates favorable properties for niraparib efficacy in preclinical tumor models. Oncotarget 2018;9(98): DOI: 10.18632/oncotarget.26354
- **Tan DS et Kaye SB.** Chemotherapy for patients with BRCA1 and BRCA2-mutated ovarian cancer: same or different? Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015;114-21.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Tew WP, Lacchetti C, Ellis A.** PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2020;38:3468-93.
- **Tjokrowidjaja A, Lee CK, Friedlander M, et coll.** Concordance between CA-125 and RECIST progression in patients with germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer treated in the SOLO2 trial with olaparib as maintenance therapy after response to chemotherapy. Eur J Cancer 2020;139:59-67.
- **Wu XH, Zhu JQ, Yang RT, et coll.** Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. En prépublication : Ann Oncol 2021; DOI 10.1016/j.annonc.2020.12.018.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).