

LYNPARZA^{MC} – Cancer de l’ovaire

Avis transmis au ministre en août 2018

Marque de commerce : Lynparza

Dénomination commune : Olaparib

Fabricant : AZC

Forme : Comprimé

Teneurs : 100 mg et 150 mg

Avis d’inscription aux listes des médicaments – Médicament d’exception – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l’ensemble des critères prévus par la loi, l’Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d’inscrire les comprimés de Lynparza^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement d’entretien du cancer de l’ovaire porteur d’une mutation *Breast Cancer 1* (BRCA1) ou *Breast Cancer 2* (BRCA2), si la condition suivante est respectée et selon l’indication reconnue pour le paiement proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement proposée

- ◆ pour le traitement d’entretien du cancer épithélial de l’ovaire, du cancer des trompes de Fallope, ou du cancer péritonéal primaire, porteur d’une mutation BRCA1 ou BRCA2 germinale, chez les femmes :
 - qui ont reçu au moins deux protocoles de chimiothérapies à base de sels de platine;
et
 - dont la maladie a progressé plus de 6 mois suivant la fin de l’avant-dernière chimiothérapie à base de sels de platine;
et
 - qui ont obtenu une réponse tumorale objective à leur dernière chimiothérapie à base de sels de platine;
et
 - dont le statut de performance selon l’ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, 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 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'olaparib est un inhibiteur sélectif des enzymes 1, 2 et 3 de la famille des poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), qui s'administre par voie orale. Ces enzymes sont notamment impliquées dans une étape de la réparation des cassures de l'ADN et dans le maintien de la stabilité génomique. La liaison de l'olaparib à ces enzymes perturbe ce processus de réparation de l'ADN, mais d'autres mécanismes peuvent prendre la relève, notamment celui impliquant les protéines BRCA1 et BRCA2. Une déficience dans ces deux systèmes de réparation de l'ADN entraînerait la mort des cellules tumorales.

L'olaparib est notamment indiqué « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif récidivant et sensible aux sels de platine, porteuses de BRCA muté, et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de sels de platine ». L'olaparib sous forme de capsule de 50 mg est présentement inscrit sur les listes des médicaments à la section des médicaments d'exception. Il s'agit de la première évaluation de Lynparza^{MC} sous forme de comprimé et aux teneurs de 100 mg et 150 mg.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'olaparib a été reconnue pour le traitement du cancer des ovaires en décembre 2017. Cette évaluation reposait sur l'étude SOLO-2 (Pujade-Lauraine 2017), un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'olaparib en traitement d'entretien à celles d'un placebo. Durant cette évaluation, la demande d'inscription concernait les capsules de 50 mg d'olaparib; cependant, l'étude avait été effectuée avec des comprimés de 100 mg et de 150 mg. Une étude de bioéquivalence (Mateo 2016) entre les capsules et les comprimés avait alors été évaluée. Les résultats de celle-ci indiquent que les comprimés et les capsules ne sont pas bioéquivalents. Néanmoins, l'INESSS a jugé que les comprimés d'olaparib à la dose de 300 mg (2 comprimés de 150 mg) administrés deux fois par jour ont une efficacité au moins similaire à celle des capsules à la dose de 400 mg (8 capsules de 50 mg) administrées deux fois par jour. Ainsi, la valeur thérapeutique des capsules utilisées à une posologie de 400 mg deux fois par jour avait été reconnue.

L'étude SOLO-2 a été effectuée avec des comprimés qui étaient administrés à raison de deux comprimés de 150 mg deux fois par jour. De plus, le comprimé de 100 mg pouvait être utilisé dans cette étude lorsque des réductions de doses étaient requises. La valeur thérapeutique des comprimés aux teneurs de 100 mg et 150 mg avait donc été reconnue lors de l'évaluation de l'olaparib en décembre 2017.

Le nombre de comprimés d'olaparib par prise est moindre que le nombre de capsules. Cependant, il existe un risque d'erreurs médicamenteuses en raison de la différence de posologie de ces deux formulations. Le prescripteur doit donc préciser la forme pharmaceutique en plus de la posologie, afin d'éviter une dose trop faible ou trop élevée. En effet, un mauvais dosage pourrait entraîner un manque d'efficacité ou un risque de toxicité, ce qui pourrait avoir des conséquences notables pour les patients.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que Lynparza^{MC} sous forme de comprimé à la teneur de 100 mg et 150 mg satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 100 mg ou de 150 mg d'olaparib est de 66,96 \$. Le coût d'un cycle de traitement de 28 jours, à la dose recommandée de 300 mg deux fois par jour, est de 7 500 \$. Il est identique à celui d'un traitement avec les capsules d'olaparib, à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour. Du point de vue pharmacoéconomique, puisque rien ne porte à croire que les bénéfices cliniques soient différents, les comprimés d'olaparib sont jugés efficaces comparativement aux capsules.

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'inscription des comprimés d'olaparib à la *Liste des médicaments* ne devrait pas modifier l'impact budgétaire net estimé lors de l'évaluation des capsules. En effet, leur coût de traitement est identique et le nombre de femmes traitées avec ce médicament ne devrait pas changer avec l'inscription des comprimés.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique des comprimés d'olaparib à la teneur de 100 mg et de 150 mg a déjà été reconnue lors de l'évaluation de l'olaparib en décembre 2017 pour le traitement du cancer de l'ovaire.
- Le nombre de comprimés d'olaparib par prise est moindre que le nombre de capsules.
- Comme les capsules et les comprimés n'ont pas la même posologie, des précautions sont nécessaires pour éviter des erreurs médicamenteuses.
- Étant donné que le coût de traitement avec les comprimés d'olaparib est identique à celui des capsules et que leurs bénéfices cliniques sont jugés comparables, les comprimés d'olaparib sont jugés efficaces comparativement aux capsules. Notons que l'INESSS avait jugé que les capsules d'olaparib n'étaient pas une option efficace comparativement à la surveillance active.
- L'inscription des comprimés d'olaparib ne devrait pas modifier l'impact budgétaire net pour la RAMQ, estimé lors de l'évaluation des capsules.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription des comprimés de 100 mg et de 150 mg d'olaparib sur les listes des médicaments constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le produit est inscrit à la section des médicaments d'exception et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti des capsules de l'olaparib; donc, elle ne tient pas compte de l'entente d'inscription confidentielle entre le ministre et le fabricant. Un rabais ou une ristourne sur les capsules diminue l'efficacité des comprimés d'olaparib. L'analyse d'impact budgétaire est également défavorablement influencée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Lynparza^{MC} – Cancer de l'ovaire. Québec. Qc : INESSS;2017. Disponible à http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2017/Lynparza_2017_12.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Lynparza^{MC} – Cancer de l'ovaire. Québec. Qc : INESSS;2017. Disponible à http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2017/Lynparza_2017_02.pdf
- **Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et coll.** Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274-84.
- **Mateo J, Moreno V, Gupta A, et coll.** An adaptive study to determine the optimal dose of the tablet formulation of the PARP inhibitor olaparib. *Target Oncol* 2016;11(3):401-15.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).