

ZEJULA^{MC}

Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : Zejula
Dénomination commune : Niraparib
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, 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 du cancer épithélial de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope, ou du cancer péritonéal primaire, chez les personnes :
 - qui ont reçu au moins deux protocoles de chimiothérapie à base d'un sel de platine;
et
 - dont la maladie a progressé plus de 6 mois suivant la fin de l'avant-dernière chimiothérapie à base d'un sel de platine;
et
 - qui ont obtenu une réponse tumorale objective à leur dernière chimiothérapie 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 4 mois.

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).

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.

Il est à noter qu'un traitement d'entretien avec le niraparib n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la PARP, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire.

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 récidivant, qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine. » Il s'agit de la première évaluation de Zejula^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer de l'ovaire est relativement rare, mais il est agressif et de mauvais pronostic. Il occupe le huitième rang des cancers les plus fréquemment diagnostiqués chez les femmes et le cinquième rang des cancers les plus mortels. Au Québec, en 2019, il est estimé qu'environ 740 nouveaux cas de cancer ovarien ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 480 femmes. Les antécédents familiaux de cancers de l'ovaire et la présence d'une mutation des gènes *breast cancer* (BRCA) 1 ou 2 comptent parmi les facteurs de risque. À un stade précoce de la maladie, la plupart des patientes sont asymptomatiques. La majorité de ces cancers sont diagnostiqués à un stade avancé (stade FIGO IIIC ou IV) et sont, à ce moment, associés à un taux de survie à cinq ans d'environ 30 % (Gupta 2019, Howlander 2020). Le cancer de l'ovaire épithélial séreux à haut grade est le sous-type le plus commun, représentant plus des deux tiers des cas (Lheureux 2019). De 15 à 20 % de ces tumeurs sont porteuses d'une mutation BRCA d'origine germinale (Lheureux), et de 3 à 6 % sont porteuses d'une mutation BRCA d'origine somatique (Moshetta 2016, Tan 2015). Le cancer des trompes de Fallope et le cancer péritonéal

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).

primaire sont des néoplasies rares, 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.

Le traitement conventionnel du cancer de l'ovaire consiste en une résection chirurgicale de la tumeur, accompagnée d'une polychimiothérapie adjuvante avec un doublet d'agents, combinant un sel de platine et une taxane (Gupta). Parmi les femmes qui obtiennent une réponse au traitement de première intention, environ 70 % connaîtront une récurrence dans un délai de trois ans (Ledermann 2013). Par la suite, 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 sel de platine constitue la norme de soin. Toutefois, la durée et l'ampleur de la réponse à ces traitements diminuent au fil du temps et une chimiorésistance s'installe (Gupta, Hanker 2012). Les cancers porteurs d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 répondent généralement mieux aux platines et développent donc une résistance plus tardivement, par rapport à ceux ne présentant pas cette mutation (Gupta). Par conséquent, la proportion de patientes dont le cancer est sensible à une chimiothérapie à base d'un sel platine et porteur d'une mutation BRCA augmente à chaque intention de traitement.

Actuellement, l'olaparib figure dans la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible aux sels de platine, porteur d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, et qui sont en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base d'un sel de platine. Les patientes qui ne peuvent recevoir l'olaparib ne reçoivent aucun traitement d'entretien après leur polychimiothérapie et elles sont suivies par leur médecin afin de surveiller l'évolution de la maladie.

Besoin de santé

Le cancer épithélial de l'ovaire, le cancer des trompes de Fallope ou le cancer péritonéal primaire, récidivant après une chimiothérapie à base d'un sel de platine, est une maladie généralement incurable. La période de rémission suivant le deuxième protocole de chimiothérapie à base d'un sel de platine constitue, pour la plupart des patientes, le dernier intervalle sans traitement et sans symptôme. Après la prochaine rechute, la majorité des patientes sont symptomatiques ou reçoivent une chimiothérapie cytotoxique et évoluent progressivement vers le décès. À ce stade de la maladie, les options de traitement sont limitées. Il existe donc un besoin de traitements mieux tolérés, qui prolongent la période de rémission, augmentent la survie et améliorent la qualité de vie des patientes.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude NOVA (Mirza 2016) ainsi que des analyses *post hoc* découlant de cette dernière (Berek 2016, Matulonis 2019) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée fournie par le fabricant ainsi que des comparaisons indirectes publiées (Hettle 2017 [résumé], Sackeyfio 2018 [affiche]).

L'étude NOVA 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 femmes devaient notamment avoir reçu au moins deux protocoles de chimiothérapie à base d'un sel de platine, avoir présenté une récurrence plus de

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).

six mois suivant la fin de leur avant-dernière chimiothérapie à base d'un sel de platine, avoir obtenu une réponse complète ou partielle à leur dernière chimiothérapie à base d'un sel de platine et présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1.

Deux cohortes indépendantes de patientes ont été recrutées selon la présence ou l'absence d'une mutation germinale délétère ou présumée délétère des gènes BRCA1 ou BRCA2. Dans chacune des cohortes, la répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon le délai de la progression suivant l'avant-dernière chimiothérapie (6 à < 12 mois ou ≥ 12 mois), l'usage du bevacizumab en combinaison avec l'avant-dernière ou la dernière chimiothérapie, et la réponse obtenue après la dernière chimiothérapie (complète ou partielle). La cohorte de patientes présentant une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2 (gBRCA) a inclus 203 participantes et celle sans mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2 (non-gBRCA) en a inclus 350. Les échantillons des tumeurs des patientes de la cohorte non-gBRCA ont également été testés afin de déterminer un sous-groupe présentant un défaut de recombinaison homologue (HRD+), lequel a inclus 162 patientes.

Le traitement par le niraparib, ou le placebo, devait être commencé au cours des huit semaines suivant la fin de la dernière chimiothérapie, à raison d'une dose quotidienne de 300 mg jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. Les patientes recevant le placebo ne pouvaient pas recevoir le niraparib après la progression de la maladie.

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 16,9 mois dans la population en intention de traiter totale. La survie sans progression a été évaluée indépendamment dans la cohorte gBRCA et non-gBRCA. Dans la cohorte non-gBRCA, elle a été évaluée selon une approche hiérarchique en débutant par le sous-groupe HRD+, puis dans la cohorte entière. Aucun ajustement pour la multiplicité des analyses n'a été réalisé pour l'évaluation des paramètres secondaires. Les principaux résultats selon l'analyse en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

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).
--

BRCA2, alors que la surveillance active est un comparateur pertinent pour les cancers de l'ovaire ne présentant pas ces mutations.

Les résultats de l'analyse principale démontrent qu'un traitement d'entretien au niraparib prolonge significativement la survie médiane sans progression, comparativement à un placebo, peu importe le statut mutationnel BRCA héréditaire. Dans la cohorte gBRCA, l'ampleur du gain sur ce paramètre ne peut être appréciée avec précision puisque la survie médiane sans progression a été estimée, mais une diminution du risque de progression ou de décès de 73 % est observée, ce qui est jugé important et cliniquement significatif. De l'avis des experts, les résultats obtenus en fonction du statut HRD présentent peu de pertinence clinique, notamment en raison du manque de sélectivité des tests actuels pour détecter les tumeurs présentant un défaut de recombinaison homologue. Dans la cohorte non-gBRCA totale, le niraparib a prolongé la survie médiane sans progression de 5,4 mois, par rapport au placebo, ce qui correspond à une réduction du risque de progression ou de décès de 55 %. Bien que les bénéfices du niraparib sur la survie médiane sans progression soient moins marqués dans la cohorte non-gBRCA, soulignons que la proportion de patientes en vie et ne présentant pas de progression à 12 et 24 mois y est plus que deux fois supérieure avec le niraparib, par rapport au placebo (41 % contre 14 % et 27 % contre 12 %, respectivement). De l'avis des experts, ces résultats témoignent de l'efficacité cliniquement significative du niraparib chez les patientes dont le cancer ne présente pas de mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2. Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinis suggèrent que les bénéfices sur la survie sans progression en faveur du niraparib sont observés dans tous les sous-groupes évalués de chaque cohorte.

Les résultats concernant le délai d'administration du premier traitement subséquent sont cohérents avec ceux obtenus sur la survie sans progression. Le niraparib a retardé l'administration d'un premier traitement subséquent, comparativement au placebo, chez les patientes des deux cohortes, mais les bénéfices semblent plus importants chez les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2. Au moment de l'analyse, les données portant sur la deuxième survie sans progression, la survie globale et le délai d'administration du deuxième traitement subséquent étaient immatures. Des données à plus long terme sont nécessaires afin d'apprécier ces paramètres.

Les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec le niraparib, par rapport au placebo, sont principalement des toxicités de nature hématologique et gastro-intestinale : nausée (74 % contre 35 %), thrombocytopénie (61 % contre 6 %), anémie (50 % contre 7 %), constipation (40 % contre 20 %) et neutropénie (30 % contre 6 %). L'incidence d'effets indésirables de grade 3 ou plus est supérieure dans le groupe niraparib (74 % contre 23 %); la thrombocytopénie (34 % contre 1 %), l'anémie (25 % contre 0 %) et la neutropénie (20 % contre 2 %) sont les plus fréquents. La toxicité hématologique a nécessité davantage de transfusions de plaquettes et de transfusions sanguines chez les patientes ayant reçu le niraparib que chez celles ayant reçu le placebo (■ % contre ■ % et ■ % contre moins de ■ %, respectivement). Une analyse rétrospective indique que la plupart des effets indésirables hématologiques sont survenus au cours des trois premiers cycles de traitements et que leur incidence a grandement diminué après la réduction de la dose de niraparib (Berek 2019). Par ailleurs, l'incidence de syndrome myélodysplasique (SMD) est légèrement plus élevée avec le niraparib, par rapport au placebo (1,4 % contre 1,1 %). Toutefois, les experts estiment que l'expérience clinique du niraparib est trop limitée pour statuer sur les risques de SMD qui y sont associés. La toxicité du niraparib a mené à une réduction de la dose chez environ deux tiers des patientes et à l'abandon du traitement chez 15 % des patientes. De l'avis

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).

des experts, le niraparib peut provoquer des effets indésirables nécessitant une interruption temporaire ou un ajustement posologique chez un nombre significatif de patientes, principalement en début de traitement.

La qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire « *Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptom Index* » (FOSI), lequel est reconnu et validé pour mesurer les symptômes des patientes atteintes du cancer de l'ovaire. Une proportion élevée de sujets a répondu au questionnaire de qualité de vie lors des six premiers cycles (plus de 80 %) et après la progression (plus de 75 %). Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes ayant reçu le niraparib et celui du placebo, et ce, dans les deux cohortes. Ainsi, malgré sa toxicité, le niraparib ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patientes, comparativement au placebo.

Par ailleurs, une analyse exploratoire réalisée à partir des données de l'étude NOVA suggère que le niraparib, par rapport au placebo, prolonge la période moyenne sans symptôme ni toxicité de près de trois ans dans la cohorte gBRCA et d'un peu plus d'un an dans la cohorte non-gBRCA (Matulonis). Cette analyse repose sur un modèle de survie sans progression extrapolé sur 20 ans et considère uniquement la fatigue, les nausées et les vomissements de grade 2 ou plus, ce qui représente des limites méthodologiques importantes. Malgré l'incertitude de ces résultats, les experts estiment que le niraparib permet aux patientes de jouir plus longtemps d'une qualité de vie non diminuée.

Comparaisons indirectes

Les trois comparaisons indirectes retenues pour l'évaluation ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du niraparib à celles de l'olaparib pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine et porteur d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2. Le paramètre d'efficacité évalué est la survie sans progression.

La comparaison indirecte non publiée fournie par le fabricant est une méta-analyse en réseau bayésienne à effet fixe. Cette dernière contient trois analyses, dont la plus pertinente est réalisée à partir des données de l'étude NOVA et de celles de l'étude de phase III SOLO-2 [olaparib contre placebo] (Pujade-Lauraine). La méta-analyse en réseau utilise un modèle de régression complexe pour modéliser la survie sans progression dans le temps, tout en permettant une variation du rapport des risques instantanés (RRI). Les résultats suggèrent une efficacité comparable des deux agents, mais une incidence de neutropénie et de thrombocytopénie de grade 3 ou 4 en défaveur du niraparib.

L'analyse de Hettle est une méta-analyse en réseau bayésienne réalisée à partir des données des patientes de la cohorte gBRCA de l'étude NOVA et de celles de l'étude SOLO-2. Le court résumé publié donne peu d'information sur la méthodologie employée. Les résultats n'indiquent aucune différence significative entre les traitements quant à la survie médiane sans progression, selon le comité indépendant ou selon les investigateurs. Toutefois, une différence significative en faveur de l'olaparib est observée quant à l'incidence des effets indésirables de grades 3 ou plus.

L'analyse de Sackeyfio est une méta-analyse en réseau bayésienne réalisée à partir des données des patientes de la cohorte gBRCA de l'étude NOVA, de celles de l'étude SOLO-2 et de celles présentant une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 dans l'étude ARIEL-3 [rucaparib contre placebo] (Coleman 2017). Peu de détails sur la méthodologie employée sont disponibles dans l'affiche publiée. Les résultats

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).

n'indiquent aucune différence significative entre le niraparib et l'olaparib quant à la survie médiane sans progression évaluée selon le comité indépendant ou selon les investigateurs. Une différence significative en faveur de l'olaparib est cependant notée quant à l'incidence des effets indésirables de grades 3 ou plus.

De l'avis de l'INESSS, ces résultats sont empreints d'une grande incertitude. Parmi les limites soulevées, mentionnons l'hétérogénéité des populations, le manque d'information sur les méthodologies employées dans les analyses publiées ainsi que les différences entre l'étude NOVA et SOLO-2 concernant les critères d'évaluation de la progression et la fréquence des évaluations par imagerie. Malgré l'incertitude entourant ces analyses, la cohérence des résultats entre les différentes analyses conduit à juger que l'efficacité du niraparib est comparable à celle de l'olaparib pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine et porteur d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2. Toutefois, l'olaparib semble démontrer un profil d'innocuité plus favorable que le niraparib.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés proviennent d'une lettre reçue de Cancer de l'ovaire Canada, une œuvre de bienfaisance enregistrée au Canada.

L'impact de la survenue d'une récurrence d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primaire, est considérable dans la vie des patientes puisqu'à ce stade, la maladie est incurable et qu'elles sont confrontées à un sombre pronostic. À cet égard, elles font état des effets psychologiques attribuables à l'attente de la survenue d'une nouvelle récurrence, tels que l'anxiété et les incertitudes quant à l'avenir. De plus, elles rapportent que la maladie affecte négativement leur vie sexuelle, leur vie professionnelle, leur niveau de bien-être ainsi que leur sommeil. Elles mentionnent également que la chimiothérapie entraîne des effets indésirables importants, notamment la fatigue, la perte des cheveux et la neuropathie. Par ailleurs, elles soulignent que les options de traitement disponibles sont peu nombreuses et moins efficaces pour les patientes dont le cancer résiste aux sels de platine ou ne présente pas de mutation BRCA. Par conséquent, les patientes témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies qui pourraient retarder le plus longtemps possible la récurrence, améliorer la qualité de vie, et permettre de survivre plus longtemps.

Perspective du clinicien

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent d'une lettre reçue d'un gynécologue oncologue, ainsi que de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens soulignent que l'étude NOVA démontre que le niraparib retarde considérablement la progression de la maladie, l'administration d'un nouveau traitement et la période sans symptôme ni toxicité, comparativement à un placebo, et ce, autant chez les patientes avec et sans mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2. Bien que les bénéfices soient moins marqués chez les femmes non porteuses d'une mutation des gènes BRCA, les cliniciens estiment que les résultats chez ces dernières présentent un plus grand intérêt en raison de l'absence de traitement d'entretien pour cette population. En pratique, la majorité des patientes avec une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 reçoivent l'olaparib comme traitement d'entretien après une polychimiothérapie de première intention (schéma SOLO-1) et ne seront plus admissibles à un inhibiteur de la PARP après une récurrence ultérieure. De plus, l'olaparib est inscrit sur

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 listes des médicaments pour le traitement de celles qui ne l'auraient pas reçu en première intention et qui présentent une maladie sensible aux sels de platine.

Les cliniciens précisent que les effets indésirables rapportés avec le niraparib sont souvent sans conséquence pour les patientes et ne semblent pas causer de détérioration de la qualité de vie. La majorité de ceux-ci surviennent au cours des deux ou trois premiers mois du traitement et peuvent être gérés par une interruption temporaire du traitement ou une diminution de la dose, sans nécessiter l'arrêt définitif du traitement. Toutefois, leur survenue requiert un suivi initial des patientes plus étroit, ce qui alourdit à court terme son utilisation.

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

- les autres paramètres d'évaluation de l'étude NOVA montrent une réduction du risque de progression chez les patientes avec et sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, par rapport au placebo;
- la proportion de patientes en vie et ne présentant pas de progression à long terme (24 mois) est plus de deux fois supérieure avec le niraparib, par rapport au placebo, chez les patientes avec et sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2;
- les traitements subséquents pourraient entacher la détection d'un bénéfice potentiel;
- les résultats après un suivi de 65 mois de l'étude SOLO-2 chez les patientes avec une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 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 [résumé]).
 - En raison de la comparabilité des résultats d'efficacité à court terme de l'olaparib et du niraparib chez les patientes avec une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, rien de porte à croire qu'il pourrait en être autrement à long terme dans cette sous-population.
 - Compte tenu du fait que les patientes ne présentant pas de mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 répondent généralement moins bien à la polychimiothérapie 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-2 chez les patientes présentant une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2.

Bien que les patientes de l'étude NOVA présentaient une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 d'origine germinale, les cliniciens sont d'avis que les bénéfices cliniques observés avec le niraparib sont comparables entre les mutations d'origine germinale ou somatique.

Malgré les résultats de l'étude NOVA démontrant l'efficacité du niraparib sans égard au statut génétique, l'accès parfois difficile à un dépistage génétique et la lourdeur des suivis des patientes dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes BRCA, les cliniciens soulignent l'importance de poursuivre le dépistage génétique afin de maintenir la prévention de ce cancer dans les familles.

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).

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 du cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primaire, récidivant et sensible aux sels de platine.

Motifs de la position unanime

- Les données provenant de l'étude NOVA permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du niraparib pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine.
- Par rapport au placebo, le niraparib réduit le risque de progression ou de décès de 73 % chez les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2, et de 55 % chez les patientes dont le cancer ne présente pas cette mutation, ce qui est jugé cliniquement important.
- Le niraparib retarde significativement l'administration d'un premier traitement subséquent par rapport au placebo, quel que soit le statut mutationnel héréditaire des gènes BRCA1 ou BRCA2.
- Aucun gain de survie globale n'a pu être observé par rapport au placebo après un suivi médian d'environ 17 mois. L'INESSS considère toutefois qu'il pourrait être plausible d'observer un gain à long terme.
- 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, comparativement au placebo.
- Chez les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation germinale 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 plus favorable que le niraparib.
- Le niraparib constitue une option de traitement supplémentaire pour les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation germinale des gènes BRCA1 BRCA2, et une nouvelle option thérapeutique pour les patientes ne présentant pas cette mutation. 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 131,78 \$. Le coût de 28 jours de traitement, à la dose recommandée de 300 mg une fois par jour, est de 11 070 \$. Il est supérieur à celui de l'olaparib sous forme de comprimés (7 380 \$) ou de capsules (7 377 \$).

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 l'olaparib et à la surveillance active, 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 récidivant, qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine. Deux sous-analyses sont présentées, soit pour les patientes avec ou les patientes sans mutation héréditaire des gènes BRCA1 ou BRCA2, comparativement à l'olaparib et à la surveillance active, respectivement.

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).

Cependant, en raison des conclusions des comparaisons indirectes qui suggèrent une efficacité comparable et une innocuité différentielle, une analyse coût-conséquences comparant le niraparib à l'olaparib est plutôt privilégiée pour les patientes avec une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2.

Population sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2

Pour cette population, l'analyse coût-utilité comparant le niraparib à la surveillance active :

- se base sur un modèle de survie (*decision-analytic model*) à trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de sept ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patientes;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude NOVA. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées sur l'horizon temporel au moyen de distributions paramétriques;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensions* (EQ-5D), tirées de l'étude NOVA;
- est réalisée selon une 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 des proches aidants.

Selon le fabricant, chez les patientes sans mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2, le RCUI du niraparib, comparativement à la surveillance active, s'établit 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. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et à 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de ■ % et de ■ %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et a apporté notamment les modifications suivantes :

- **Survie globale :** Un gain non actualisé de survie globale d'environ ■ mois en faveur du niraparib est supposé par le fabricant, gain essentiellement dérivé des bénéfices de survie sans progression. De fait, le fabricant estime que le gain moyen de survie globale observé serait ■ celui moyen de la survie sans progression basée sur les données de l'étude 19 (Lederman et Pujade-Lauraine 2019). Cependant, compte tenu de l'immaturation des données, une incertitude est présente quant à la présence d'un gain de survie en faveur du niraparib et, dans l'affirmative, de son ampleur. Par conséquent, l'INESSS retient un scénario de base où aucun avantage n'est accordé. Toutefois, il considère qu'un gain de survie globale est plausible, lequel serait vraisemblablement moindre que celui observé avec l'olaparib dans l'étude SOLO-2, chez les patientes présentant une mutation héréditaire des gènes BRCA1 ou BRCA2. De fait, le cancer de ces patientes sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 répond généralement moins bien aux sels de platine. Pour ces raisons, l'INESSS explore un scénario dans lequel un gain non actualisé d'environ 5,7 mois serait observé en faveur du niraparib.
- **Valeur d'utilité :** Le fabricant retient une valeur d'environ 0,80 pour l'état de survie après la progression. Toutefois, pour ces patientes dont l'état est de mauvais pronostic, à savoir en

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).

progression après un traitement de deuxième intention, et qui évoluent jusqu'au décès, cette valeur semble surestimée; de fait, elle s'approche de celle de la population générale (Guertin 2018). Lors d'une précédente évaluation, l'INESSS a retenu une valeur d'utilité d'environ 0,65, basée sur l'étude OVA-301 et présentée dans le rapport du National Institute of Health and Care Excellence portant sur la trabectedine (NICE TA222). Selon les experts, bien que cette valeur soit celle de la population avec mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2, elle serait plus adéquate que celle retenue par le fabricant.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le niraparib à la surveillance active pour le traitement du cancer de l'ovaire chez les patientes sans mutation germinale des gènes BRCA

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1a. Survie globale (aucun gain)	0,00	0,02	113 017	Option plus coûteuse avec marginalement plus de bénéfice
1b. Survie globale (avec un gain)	0,45	0,38	118 197	307 653
2. Valeur d'utilité	1,50	1,11	130 142	117 114
3. SSP et durée de traitement ^b	1,50	1,22	179 835	147 441
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2	0,00	0,14	113 017	816 562 ^c
BORNE INFÉRIEURE				
1b+2	0,45	0,43	118 197	273 183
BORNE SUPÉRIEURE				
1a+2+3	0,00	0,14	162 710	1 175 602
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit \leq 100 000 \$/QALY gagné.			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : 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; SSP : Survie sans progression.

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

b L'hypothèse suppose que la durée de traitement est équivalente à la durée de la survie sans progression, en se basant notamment sur le fait qu'en pratique clinique, les patientes cesseraient leur traitement à la progression de la maladie.

c La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le RCUI, selon une perspective MSSS, est de 829 965 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, à défaut d'une démonstration d'un gain en survie globale du niraparib comparativement à la surveillance active, le RCUI le plus vraisemblable est de 816 562 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, en présumant un gain d'un peu plus de 5 mois, le RCUI pourrait être de 273 183 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %.

Population avec une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2

Sur la base des comparaisons indirectes précitées, l'INESSS conclut que le niraparib et l'olaparib auraient une efficacité comparable chez cette population. Pour ce qui est du profil d'innocuité, il semblerait en

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).

faveur de l'olaparib, spécifiquement au début du traitement lorsque la dose de 300 mg de niraparib est administrée. De fait, des événements indésirables surviennent plus fréquemment au cours des deux ou trois premiers mois, et peuvent requérir des suivis médicaux non planifiés et ainsi alourdir à court terme son utilisation, comparativement à l'olaparib. Le niraparib présente un avantage pour le patient, du fait de son administration quotidienne comparativement à celle biquotidienne de l'olaparib. En supposant une durée de traitement similaire, estimée à partir du modèle pharmacoéconomique, et une dose moyenne journalière de 180 mg pour le niraparib contre 569 mg pour l'olaparib (SOLO-2), le coût de traitement au niraparib est comparable (145 996 \$) à celui de l'olaparib (146 922 \$).

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)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du niraparib 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 récidivant, qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence annuelle du CO (sur 100 000 personnes) chez les femmes	14,2	s. o.
Nombre de nouveaux cas de cancer de l'ovaire au Québec	s. o.	727, 732 et 737
Proportion de femmes avec un CO au stade avancé	■ %	62,8 %
Ratio des patientes atteintes d'une maladie de stade I/II au moment du diagnostic, par rapport au stade III/IV	■	0,12 ^a
Proportion de femmes testées pour une mutation sur l'un des gènes BRCA	s. o.	90 %
Proportion de patientes avec une mutation des gènes BRCA, chez celles recevant respectivement une première chimiothérapie à base de platine et une deuxième ou plus	■ et ■ % ^b	22 % et 30 %
Proportion de patientes qui reçoivent une première chimiothérapie à base de platine, qui y répondent et qui rechutent, respectivement	■ %, ■ % et ■ %	85 %, 85 % et 75 %
Proportion de patientes qui reçoivent une 2 ^e intention de chimiothérapie à base de platine et qui y répondent, respectivement	■ % et ■ %	71 % et 60 %
Ratio de patientes avec 2 schémas antérieurs de chimiothérapie à base de platine, par rapport à 3 schémas ou plus	■	0,46 ^c
Taux de couverture au régime public d'assurance médicaments	■ % ^d	53 %
Nombre total de patientes admissibles au niraparib (sur 3 ans) Avec mutation des gènes BRCA Sans mutation des gènes BRCA	■, ■ et ■ ^b ■ et ■ ^e	17, 17 et 17 58, 58 et 58
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du niraparib (sur 3 ans), chez les patientes Avec mutation des gènes BRCA Sans mutation des gènes BRCA	■ %, ■ % et ■ % ■ %, ■ % et ■ %	15 %, 25 % et 32 % 75 %, 80 % et 80 % ^b
Provenance de ses parts de marché, chez les patientes Avec mutation des gènes BRCA Sans mutation des gènes BRCA	Olaparib Surveillance active	Olaparib Surveillance active
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Intégration des patientes dans l'analyse	Au début de l'année	En moyenne, en milieu d'année
Dose moyenne quotidienne durant les 10 premiers mois et les mois subséquents, respectivement Niraparib Olaparib	■ mg et ■ mg ■ mg et ■ mg	206 mg et 185 mg 568 mg et 568 mg

BRCA : *Breast cancer*; CO : Cancer de l'ovaire; s. o. : Sans objet.

- Estimé à partir de l'étude clinique NOVA : 60 patientes aux stades I/II et 493 patientes aux stades III/IV (60/493 = 0,12). Ce ratio permet d'estimer et ainsi de considérer les patientes aux stades I/II de la maladie, qui seraient également admissibles au niraparib.
- Chez les patientes avec une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2.
- Estimé à partir de l'étude clinique NOVA : 174 patientes avec 2 schémas antérieurs de chimiothérapie à base de platine et 377 patientes avec 3 schémas antérieurs ou plus (174/377 = 0,46). Ce ratio permet de considérer les patientes ayant reçu 3 schémas antérieurs de chimiothérapie à base de platine.
- Ce pourcentage provient d'un calcul fait par l'INESSS, à partir des données du fabricant dans lesquelles il est notamment supposé que ■ % des personnes seraient âgées de 65 ans ou moins et que ■ % de celles-ci seraient couvertes par la RAMQ.
- Chez les patientes sans mutation germinale 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).

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 femmes testées pour une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 : Selon les experts, la très grande majorité des femmes seraient testées pour la mutation; une proportion de 90 % est ainsi retenue. Ces modifications ont pour effet de diminuer l'impact budgétaire.
- Proportion de patientes qui reçoivent une première chimiothérapie à base de platine et qui y répondent : Le fabricant considère que ■ % des patientes recevront une première chimiothérapie et que, de celles-ci, ■ % y répondront. Selon l'INESSS, 85 % des patientes recevront une première chimiothérapie à base de platine. En effet, il suppose qu'environ 15 % des patientes ne seront pas candidates à une telle chimiothérapie ou refuseront de la recevoir. De plus, il est estimé qu'une réponse serait observée chez 85 % des patientes recevant leur premier traitement. Il convient de noter que la proportion de patientes qui répondrait à son deuxième traitement a également été rehaussée, pour s'établir à 60 %. Ces deux dernières valeurs, toujours jugées adéquates, sont concordantes avec celles retenues antérieurement dans l'évaluation de l'olaparib. Ces modifications combinées ont pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Proportion de patientes avec une mutation des gènes BRCA, chez celles recevant respectivement une première chimiothérapie à base de platine et une deuxième ou plus : Selon les experts, les valeurs retenues par le fabricant seraient surestimées. En effet, dans un souci de concordance avec l'évaluation récente de l'olaparib et puisque cette valeur est toujours jugée adéquate, une proportion de 22 % est retenue pour les patientes qui reçoivent une première chimiothérapie à base de platine. Cependant, en ce qui a trait aux patientes en deuxième ou troisième intention, un enrichissement est supposé dans la présente analyse. De fait, les cancers porteurs d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 répondent généralement mieux aux platines et développent donc une résistance plus tardivement, par rapport à ceux ne présentant pas cette mutation. Par conséquent, la proportion de patientes dont le cancer est sensible à une chimiothérapie à base d'un sel platine et porteur d'une mutation BRCA augmente à chaque intention de traitement et c'est pourquoi, en deuxième intention de traitement ou plus, une proportion de 30 % est jugée plus adéquate. Cette modification diminue l'impact budgétaire.
- Parts de marché du médicament pour la population sans mutation du gène BRCA : L'INESSS est d'avis que les parts de marché retenues par le fabricant seraient sous-estimées. En effet, considérant qu'il n'y a pas de traitement actuellement disponible pour cette population, des parts de marché supérieures sont retenues, soit 80 % au terme de la troisième année suivant l'inscription. Cette modification augmente 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 la *Liste des médicaments* 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 récidivant, qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	1 176 627 \$	3 306 954 \$	4 571 053 \$	9 054 634 \$
Nombre de personnes	23	62	81	115 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	1 156 026 \$	3 221 480 \$	4 415 763 \$	8 793 269 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			7 576 459 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			10 010 080 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle les patientes poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte des parts de marché, pour les patientes sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, diminuées de 15 % (64 %, 68 % et 68 %)
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte des parts de marché, pour les patientes sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, augmentées de 15 % (86 %, 92 % et 92 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 8,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du niraparib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 115 patientes seraient traitées au cours de ces années.

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 du cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primaire, récidivant et sensible aux sels de platine.

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 et le délai d'administration d'un traitement subséquent, comparativement au placebo, quel que soit le statut mutationnel héréditaire des gènes BRCA1 ou BRCA2.
- Le niraparib peut provoquer des effets indésirables importants, principalement de nature hématologique ou gastro-intestinale en début de traitement, mais une interruption temporaire ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- Le niraparib ne semble pas détériorer la qualité de vie des patientes.
- Chez les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation germinale 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 plus favorable que le niraparib.

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).

- Le niraparib constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patientes dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation germinale des gènes BRCA1 BRCA2, chez qui aucun traitement d'entretien n'est disponible, et constitue une option de traitement supplémentaire pour les patientes présentant cette mutation. Considérant les bénéfices cliniques observés de son usage, le niraparib répondrait à un besoin de santé.
- Pour la population sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, comparativement à la surveillance active, le ratio coût-utilité différentiel du niraparib est estimé à 816 562 \$/QALY gagné, ce qui est jugé non efficient.
- Pour la population avec mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, l'efficacité et le coût de traitement du niraparib sont jugés comparables à ceux de l'olaparib; toutefois, ce dernier semble avoir un profil d'innocuité plus favorable. Il convient également de noter que l'olaparib n'avait pas été considéré comme étant une stratégie efficiente.
- Il s'agit d'un médicament coûteux et son remboursement engendrerait sur le budget de la RAMQ des coûts de l'ordre de 8,8 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 du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, récidivant et sensible aux sels de platine, 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

- À partir des analyses économiques soumises, chaque baisse de 1 % du prix du niraparib diminue le RCUI de 8 200 \$/QALY gagné et réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 90 070 \$.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti soumis par le fabricant et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle de l'olaparib en deuxième intention.
- Il convient de rappeler que l'INESSS a émis une recommandation pour l'olaparib en première intention pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire. Advenant l'ajout de cette indication, l'impact budgétaire net du niraparib s'en trouverait réduit. En effet, les patientes qui recevraient l'olaparib en première intention ne seraient plus admissibles à un inhibiteur des PARP (niraparib ou olaparib) en deuxième intention.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Berek JS, Matulonis UA, Peen U, et coll.** Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol* 2018 Aug 1;29(8):1784-1792. Erratum in: *Ann Oncol* 2019 May 1;30(5):859. *Ann Oncol* 2019;30(5):859.
- **Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et coll.** Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10106):1949-61.
- **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](https://www.cancer.ca/~/media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-FR.pdf?la=fr-CA)
- **Guertin JR, Feeny D, Tarride JE.** Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013–2014 Canadian Community Health Survey. *CMAJ* 2018;190(6):E155-61.

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).

- **Gupta S, Nag S, Aggarwal S, et coll.** Maintenance therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: current therapies and future perspectives – a review. *J Ovarian Res* 2019;12(1):103.
- **Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, et coll.** The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol* 2012;23(10):2605-12.
- **Hettle R, Sackeyfio A, Siddiqui K, et coll.** Comparative efficacy and safety of olaparib 300 mg tablets bid and niraparib 300 mg tablets QD as maintenance treatment after response to chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed germline BRCA-mutated ovarian cancer (PSROC). *Value in Health* 2017;20:A412. Abstract PCN6.
- **Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et coll.** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/results_merged/sect_21_ovary.pdf.
- **Kobel M, Kalloger SE, Huntsman DG, et coll.** Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29(3):203-11.
- **Ledermann J et Pujade-Lauraine.** Olaparib as maintenance treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Ther Advances in Med Oncol* 2019;11:1-18.
- **Ledermann J, Raja FA, Fotopoulou C, et coll.** Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
- **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.
- **Matulonis UA, Walder L, Nøttrup TJ, et coll.** Niraparib maintenance treatment improves Time Without Symptoms or Toxicity (TWiST) versus routine surveillance in recurrent ovarian cancer: A TWiST analysis of the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(34):3183-91.
- **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.
- **NICE.** Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer. NICE technology appraisal guidance [TA222]. Disponible en ligne: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA222>
- **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. Presented at ASCO 2020. Résumé disponible en ligne : <https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/maintenance-therapy-parp-inhibitor-olaparib-extends-survival>
- **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.
- **Sackeyfio A, Nussey F, Pujade-Lauraine E, et coll.** Comparative efficacy and tolerability of the PARP inhibitors olaparib 300 mg tablets BID, niraparib 300 mg capsules QD and rucaparib 600 mg tablets BID as maintenance treatment in BRCA-mutated (BRCAm) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC). Presented at: 2018 SGO Annual Meeting; March 24-27, 2018; New Orleans, LA. Abstract 10743.
- **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.

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).