

## COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

### Recommandation finale au sujet de l'apalutamide (Erleada) dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique

<b>Médicament</b>	Apalutamide (Erleada)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC), en association avec un traitement antiandrogénique (TAA), chez les patients qui ne présentent pas de métastases à distance détectables par tomographie par ordinateur, imagerie par résonance magnétique (IRM) ou scintigraphie osseuse au technétium-99m.
<b>Demandeur</b>	Janssen
<b>Fabricant</b>	Janssen
<b>Date de l'avis de conformité</b>	3 juillet 2018
<b>Date de présentation de la demande</b>	16 avril 2018
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	30 août 2018
<b>Parution de la recommandation finale</b>	1 <sup>er</sup> novembre 2018

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

## Recommandation finale du CEEP

La présente recommandation finale du Comité d'experts en examen (CEEP) du PPEA se fonde sur le réexamen de la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles, et a préséance sur la recommandation initiale.

Cout du médicament	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	<b>Cout de :</b>
Prix courant soumis Apalutamide : 28,34 \$ par comprimé de 60 mg	3 174,53 \$ par cycle de 28 jours

<b>Recommandation du CEEP</b>	<p>Le CEEP recommande le remboursement de l'apalutamide (Erleada) en association avec un traitement antiandrogénique (TAA) dans le traitement du CPRC chez les patients qui ne présentent pas de métastases à distance détectables par tomodensitométrie, IRM ou scintigraphie osseuse au technétium-99m, et chez qui le risque de formation de métastases est élevé, sous réserve de la condition suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acceptabilité du rapport cout/efficacité du traitement par l'apalutamide.</li> </ul> <p>Si la condition susmentionnée n'est pas remplie, le CEEP ne préconise pas le remboursement du traitement d'association par l'apalutamide et un TAA. On définit un risque élevé comme étant un temps de doublement du taux d'antigène prostatique spécifique (TDAPS) <math>\leq 10</math> mois pendant un TAA continu. Le traitement devrait être accordé aux patients ayant un bon indice fonctionnel et ne présentant pas de facteurs de risque de convulsions. Le traitement doit se poursuivre jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression radiographique de la maladie.</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation parce qu'il est convaincu que le traitement associant l'apalutamide et un TAA procure un bénéfice clinique net, comparativement au TAA en monothérapie, compte tenu de l'allongement significatif sur le plan statistique et clinique de la survie sans métastase (SSM), de l'augmentation importante du délai écoulé jusqu'à la progression symptomatique, de la possibilité de maîtriser les effets toxiques du traitement, de l'absence de détérioration notable de la qualité de vie (QDV), ainsi que du besoin d'options de traitement pour cette population de patients ayant un risque élevé de formation de métastases.</p> <p>Le Comité considère également que l'apalutamide répond aux valeurs des patients en retardant la progression de la maladie et des symptômes, en offrant une maîtrise des effets indésirables et un choix supplémentaire de traitement, sans causer de détérioration de la QDV.</p> <p>Le CEEP conclut qu'au prix soumis et en l'absence de bénéfice statistiquement significatif sur le plan de la survie globale (SG), le traitement d'association par l'apalutamide et un TAA n'est pas rentable comparativement au TAA seul. Il souligne également la sous-estimation possible de l'impact budgétaire du traitement d'association.</p>
<b>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</b>	<p><b>Négociations tarifaires visant à améliorer le rapport cout/efficacité et à réduire l'impact budgétaire</b></p> <p>Le CEEP constate que le traitement par l'apalutamide et un TAA procure un bénéfice clinique net, et recommande donc aux autorités sanitaires de négocier des ententes de prix ou des structures de cout afin d'amener son rapport cout/efficacité à un niveau acceptable. Pour y parvenir, mais également pour réduire l'impact budgétaire substantiel</p>

prévu, une réduction substantielle du prix de l'apalutamide sera nécessaire.

#### **Généralisation des résultats aux patients qui présentent d'autres facteurs de risque élevé**

Après discussion, le CEEP indique que le manque de données probantes empêche de formuler une recommandation éclairée sur l'utilisation de l'apalutamide, en association avec un TAA, chez les patients qui présentent des facteurs de risque élevé autres que ceux définis dans l'étude SPARTAN. Compte tenu de ce constat, une demande d'examen distincte concernant l'emploi de l'apalutamide chez ce type de patients (ayant des facteurs de risque élevé différents de ceux définis dans l'étude SPARTAN) devra être présentée au PPEA.

#### **Séquence des traitements du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique**

Le CEEP n'est pas en mesure de proposer une recommandation éclairée au sujet de la séquence optimale des traitements du CPRC métastatique chez les patients ayant reçu un traitement par l'apalutamide au stade non métastatique, car il n'existe pas suffisamment de données probantes pour mieux évaluer cette situation clinique. Les provinces devront résoudre ce problème au moment de la mise en œuvre du remboursement du traitement par l'apalutamide et un TAA, et il serait utile qu'elles adoptent une approche nationale pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes au sujet de la séquence des traitements.

#### **Besoin limité dans le temps de l'apalutamide après un traitement par l'abiratérone ou l'enzalutamide chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique**

Le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation avisée sur l'emploi de l'apalutamide chez les patients qui ont déjà été traités par l'abiratérone, l'enzalutamide ou par d'autres antiandrogènes de deuxième génération, dans le cadre d'un essai clinique ou par l'entremise d'un régime privé d'assurance médicaments, compte tenu du manque de données probantes permettant d'évaluer rigoureusement cette situation clinique. Les provinces devront aborder cette question au moment de la mise en œuvre du remboursement du traitement par l'apalutamide et un TAA, et il serait utile qu'elles adoptent une approche nationale visant à élaborer des lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes à propos de ce besoin limité dans le temps du traitement par l'apalutamide.

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

## Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

<b>Le bénéfice clinique</b>	<b>Les valeurs et les attentes des patients</b>
<b>L'évaluation économique</b>	<b>La faisabilité de l'adoption</b>

Le cancer de la prostate est le cancer le plus couramment diagnostiqué chez les hommes au Canada (à l'exclusion des cancers de la peau non mélaniques). On estime qu'en 2017, le nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate s'élevait à environ 22 000, et était associé à un taux annuel de progression vers un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) de 34 % et à un taux de mortalité globale de 16 %. Par conséquent, ces chiffres concernent un groupe important de patients qui présentent un risque élevé de formation de métastases. Le CPRC est défini par l'évolution de la maladie malgré des taux de testostérone caractéristiques de la castration. La progression biochimique, qui se manifeste uniquement par une élévation du taux d'antigène prostatique spécifique (APS), est souvent le premier signe de l'évolution de la maladie avant l'apparition de métastases aux os ou aux organes viscéraux. Aucun traitement de référence n'a été défini pour les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm). En l'absence d'options de traitement éprouvées, l'observation du patient ou le TAA sont souvent recommandés lorsque la progression de la maladie est uniquement biochimique, sans signe de métastases. Les commentaires transmis par les cliniciens inscrits dans le cadre de la présente demande d'examen indiquent que les patients atteints d'un CPRCnm ne sont admissibles à d'autres traitements que s'ils présentent des métastases. Le Comité partage l'avis du Groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA et des cliniciens inscrits selon lequel il est nécessaire de trouver de nouvelles options de traitement permettant de retarder la formation des métastases et l'apparition des symptômes.

Le CEEP délibère sur les résultats d'un essai randomisé de phase III contrôlé par placebo, l'étude SPARTAN, qui évalue l'efficacité et l'innocuité de l'apalutamide (Erleada) en association avec un TAA, comparativement à un TAA seul, chez des hommes atteints de CPRCnm. Les résultats relatifs à la SSM, qui constitue le principal critère d'évaluation de l'étude, sont significatifs sur le plan statistique et clinique et sont en faveur du traitement d'association par l'apalutamide et un TAA. La survie sans progression (SSP) et le temps écoulé jusqu'à la progression symptomatique, qui constituent des critères d'évaluation secondaires, sont également statistiquement significatifs et favorables au traitement par l'apalutamide. Au chapitre de la SG (autre critère d'évaluation secondaire), les données sont incomplètes pour l'instant. Faute de données définitives sur la SG, le Comité examine la pertinence clinique de la SSM dans le contexte du CPRCnm. L'évolution du CPRCnm vers une maladie métastatique détectable est un événement important sur le plan clinique qui annonce souvent l'apparition des douleurs et la possibilité d'une détérioration générale et rapide de la QDV. De l'avis du GOC, partagé par le Comité, l'ampleur de l'allongement de la SSM observée dans l'étude SPARTAN (c.-à-d., retard approximatif de deux ans dans l'apparition de métastases ou la survenue du décès) revêt une importance clinique pour les patients qui, à ce jour, ne disposent pas de traitement de référence. L'allongement du délai écoulé avant la progression symptomatique observé dans le groupe de traitement par l'apalutamide comparativement au groupe du placebo corrobore le résultat obtenu sur le plan de la SSM. Comme le CPRCnm est associé à un risque d'évolution métastatique après un ou deux ans, le CEEP conclut que l'allongement de deux ans de la SSM médiane, conféré par l'apalutamide comparativement au placebo, représente un résultat important dans ce contexte.

Le CEEP examine le profil de toxicité du traitement par l'apalutamide et un TAA, et note que la fréquence et la gravité des réactions indésirables à ce traitement sont semblables à celles observées dans le groupe recevant un TAA et le placebo. Les événements indésirables apparus au traitement signalés le plus fréquemment comprennent la fatigue, l'hypertension, l'éruption cutanée, la diarrhée, les chutes, les fractures et l'hypothyroïdisme. Les cas de convulsions pendant le traitement par l'apalutamide sont très rares et la prise de ce médicament est contraindiquée chez les patients qui y sont prédisposés. On observe une légère hausse du risque de fractures lors de l'utilisation de l'apalutamide. Quant à l'ostéopénie, dont le risque est également accru, il est possible de l'atténuer par des traitements antiostéoclastiques. Le Comité et le GOC conviennent que, dans l'ensemble, l'apalutamide présente un profil d'innocuité maîtrisable.

Le CEEP examine les données de l'étude SPARTAN relatives aux résultats signalés par les patients et note l'absence de différences d'importance clinique entre les groupes de traitement quant aux scores de la QDV pendant la phase de traitement. Il existe toutefois une incertitude quant aux valeurs d'utilité associées aux états de santé après la progression de la maladie. Les valeurs d'utilité déterminées dans le cadre de l'étude SPARTAN ne peuvent s'appliquer qu'à la phase précoce d'une maladie métastatique (pas aux phases ultérieures), car il n'y a que trois moments d'évaluation pendant la phase de suivi de l'étude, et on ne sait pas exactement combien de patients ont

rempli les questionnaires lors de chacune de ces évaluations. Le Comité conclut que l'étude SPARTAN ne montre pas d'effet négatif du traitement par l'apalutamide et un TAA sur la QDV, comparativement à l'association d'un TAA et d'un placebo. Le Comité considère que ce résultat est raisonnable dans le contexte du CPRCnm, où l'on s'attend à ce que les patients aient une QDV relativement élevée et stable.

Le CEEP indique que le traitement par l'apalutamide et un TAA procure un bénéfice clinique net dans le traitement du CPRCnm, par rapport à l'association d'un TAA et d'un placebo. Cette conclusion se fonde sur l'importance clinique des résultats relatifs à la SSM, le délai écoulé avant la progression symptomatique de la maladie, la capacité à maîtriser les effets toxiques du traitement, l'absence de déclin notable de la QDV, ainsi que le besoin de disposer d'options de traitement pouvant retarder l'apparition des symptômes et des métastases.

Le Comité examine les commentaires transmis par trois groupes de défense des intérêts de patients et conclut que l'apalutamide répond aux valeurs des patients. Les principaux symptômes qui préoccupent les patients atteints d'un CPRCnm sont le dysfonctionnement sexuel, l'impuissance, la perte d'activité et d'intimité sexuelles, l'incontinence urinaire, la fatigue, la dépression, le stress et l'anxiété. Même si peu de patients ont déjà reçu l'apalutamide, les effets indésirables que ceux-ci rapportent sont minimes et gérables, et les bénéfices de l'apalutamide sont supérieurs au risque de présenter des effets indésirables, ce qui concorde avec les résultats de l'étude SPARTAN. Les patients accordent de l'importance au fait d'avoir accès à des options de traitement efficaces qui retardent la progression de la maladie et des symptômes, permettent de prendre en charge les effets indésirables, offrent un choix supplémentaire de traitement et améliorent la QDV. En outre, l'apalutamide s'administre par voie orale, à domicile, ce qui facilite son utilisation. Le Comité conclut donc que ce médicament répond aux valeurs des patients.

Le CEEP délibère sur le rapport coût/efficacité du traitement associant l'apalutamide et un TAA chez les hommes atteints de CPRCnm et conclut qu'au prix soumis, l'apalutamide n'est pas rentable par comparaison au TAA administré en monothérapie. Le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) calculé dans le scénario de référence du demandeur est inférieur à celui déterminé par le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA lors de sa nouvelle analyse. Voici les changements apportés par le GOE pour tenter de résoudre certaines des limites du modèle :

- raccourcissement de l'horizon temporel pour dissiper l'incertitude associée aux estimations de la survie qui se fondent sur une extrapolation des données à court terme de l'étude SPARTAN;
- taux équivalents d'observance de tous les médicaments utilisés, ce qui d'après le GOC, reflète plus fidèlement la situation qui prévaut dans la pratique réelle;
- choix d'une courbe paramétrique gamma au lieu d'une courbe de Weibull pour représenter le temps écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement pour mieux correspondre avec les données de l'étude.

En outre, le Comité indique que les facteurs qui ont le plus d'influence sur l'efficacité différentielle du traitement par l'apalutamide et un TAA, comparativement à un TAA seul, sont notamment la durée de l'effet du traitement, l'horizon temporel et la source des valeurs d'utilité. Les principaux déterminants des coûts sont la courbe du temps écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement ainsi que la durée de l'effet du traitement. En outre, voici les principaux facteurs qui limitent la portée des analyses économiques présentées :

- Manque de données statistiquement significatives sur la SG dans l'étude SPARTAN : selon le CEEP, il est difficile de prédire le bénéfice du traitement par l'apalutamide sur le plan de la SG étant donné qu'il n'a pas été établi que la SSM pouvait servir d'indicateur de substitution à la SG et que les données sur la SG tirées de l'étude SPARTAN ne sont pas complètes. Le Comité conclut que l'extrapolation des données sur la SG entraîne probablement une surestimation des gains d'efficacité différentielle et une sous-estimation du RCED.
- Incertitude entourant la structure du modèle présenté : les analyses probabilistes ayant utilisé 5 000 itérations indiquent que la variance des valeurs moyennes du RCED atteint jusqu'à 3 %, ce que l'on peut expliquer, d'après le CEEP et le GOE, par la grande variabilité des gains différentiels dans le nombre d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) tel que déterminé dans le scénario de référence (dans lequel l'intervalle de confiance [IC] à 95 % s'étend à des nombres négatifs). Le Comité conclut que cette limite dans la structure du modèle accroît l'incertitude entourant les estimations du rapport coût/efficacité du traitement.
- Incertitude associée aux valeurs d'utilité appliquées à l'état de santé qui suit la progression de la maladie : selon le Comité, les valeurs d'utilité déterminées dans le cadre de l'étude SPARTAN semblent relativement élevées et pourraient s'appliquer uniquement aux premiers stades de la maladie métastatique (et non aux stades ultérieurs), compte tenu du fait que la QDV n'est évaluée qu'à trois reprises pendant la phase de suivi de l'étude et qu'on ne sait pas exactement combien de patients ont rempli les questionnaires lors de chacune de ces évaluations de suivi. En outre, le demandeur a effectué des analyses de scénarios avec des valeurs d'utilité de la maladie métastatique nettement inférieures provenant de la documentation, et celles de l'étude SPARTAN sont incohérentes et semblent élevées en comparaison.

Dans l'ensemble, le CEEP approuve les nouvelles analyses du GOE et reconnaît les limites du modèle présenté. À noter que les analyses de scénarios réalisées par le GOE ne permettent pas de résoudre toutes les limites relevées, notamment l'incertitude associée à la structure du modèle. Le Comité conclut qu'au prix soumis, le traitement d'association par l'apalutamide et un TAA n'est pas rentable par rapport au TAA seul.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP aborde la question du désaccord entre le demandeur et le GOE à propos de l'hypothèse relative à l'observance équivalente du traitement par l'apalutamide (un traitement par voie orale que les patients peuvent prendre eux-mêmes à domicile) et du TAA (qui s'administre essentiellement par injections effectuées par des professionnels de la santé) dans un contexte de maladie non métastatique. Le demandeur fait référence à trois publications proposant que : (i) l'observance du traitement par l'apalutamide et un TAA observée dans les conditions contrôlées de l'étude SPARTAN est supérieure à celle obtenue avec des médicaments anticancéreux administrés par voie orale dans la pratique réelle et (ii) l'observance du TAA est supérieure à celle obtenue avec des médicaments anticancéreux administrés par voie orale dans le traitement du cancer de la prostate et d'autres cancers. Le demandeur propose donc de conserver les données d'entrée initiales dans le modèle, qui se basent sur les taux d'observance tirés de l'étude SPARTAN dans le cas de maladies non métastatiques. Même si le Comité partage le point de vue du GOE, il lui semble raisonnable de se fonder sur les taux d'observance établis à partir des observations de l'étude SPARTAN dans un contexte de maladie non métastatique. Notant que ce changement aurait une incidence minime sur la valeur globale du RCED, le Comité réitère qu'au prix soumis, le traitement par l'apalutamide et un TAA n'est pas rentable par rapport au TAA seul.

Le CEEP examine la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation préconisant le remboursement de l'apalutamide chez les hommes atteints d'un CPRCnm. L'hypothèse selon laquelle les patients dont la maladie devient métastatique ne seraient pas admissibles à un traitement par l'apalutamide et un TAA ou à un TAA en monothérapie durant l'année au cours de laquelle leur maladie évolue mène à une sous-estimation de l'impact budgétaire sur trois ans. Les patients dont la maladie devient métastatique en cours d'année sont exclus d'emblée de l'année en question. Pour chaque année prise en compte, le demandeur exclut de l'analyse d'impact budgétaire une certaine proportion des patients qui reçoivent un TAA, en monothérapie ou en association avec l'apalutamide, en supposant que la maladie de ces patients va évoluer vers un état métastatique et qu'ils perdront leur admissibilité aux traitements administrés dans un contexte non métastatique. Le Comité, à l'instar du GOE, considère que cette hypothèse sous-estime la valeur réelle de l'impact budgétaire. En réalité, les patients pourraient recevoir l'apalutamide pendant la partie de l'année précédant l'évolution de leur maladie vers un état métastatique et ne seraient alors plus admissibles à d'autres traitements par l'apalutamide. D'après la nouvelle analyse du GOE, l'impact supplémentaire sur le budget à trois ans serait le suivant : (1) augmentation d'environ 5 % si l'on considère que l'observance du traitement est équivalente pour tous les médicaments; (2) augmentation d'environ 160 % si l'on estime l'impact budgétaire pour l'ensemble du Canada plutôt que pour l'Ontario exclusivement, qui représente 38,5 % de tous les cas de cancer de la prostate au Canada. Le nombre « réel » de cas confirmés de cancer non métastatique pourrait diminuer à l'avenir avec l'arrivée de nouvelles méthodes d'imagerie diagnostique. Ce facteur aurait une incidence sur le budget, car il réduirait le nombre de patients admissibles au traitement par l'apalutamide, une donnée dont on ne dispose pas à l'heure actuelle. Les autorités sanitaires devront tenir compte des facteurs susmentionnés au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement, ainsi que de la sous-estimation de l'impact budgétaire présenté.

Le CEEP se penche sur la demande de renseignements du GCP à propos de certains scénarios cliniques pour faciliter la mise en œuvre de la recommandation.

- Le Comité indique que l'on ne dispose pas de suffisamment de données probantes pour proposer une recommandation avisée sur l'emploi de l'apalutamide en association avec un TAA chez les patients qui ont des facteurs de risque élevé autres que ceux définis dans l'étude SPARTAN. À noter qu'une demande d'examen distincte concernant l'emploi de l'apalutamide chez ce type de patients (ayant des facteurs de risque élevé différents de ceux définis dans l'étude SPARTAN) devra être présentée au PPEA.
- Le Comité aborde la question de la séquence optimale des traitements du CPRC métastatique après la prise d'apalutamide par un patient qui ne présente pas de métastases. Le CEEP partage l'avis du GOC et des cliniciens inscrits à propos de la présente demande d'examen, qui indique que l'ajout de l'apalutamide aux options médicamenteuses existantes pourrait avoir une incidence sur le type de traitement qu'un patient recevra s'il présente des métastases. D'après l'avis des experts cliniques du GOC, les traitements appartenant à la même classe pharmacologique ne seront probablement pas employés de manière séquentielle (c.-à-d., apalutamide suivi d'enzalutamide). On manque toutefois de données probantes pour évaluer cette situation clinique plus en détail. En conséquence, le Comité n'est pas en mesure de formuler une recommandation éclairée au sujet de la séquence optimale des traitements du CPRCm après la prise d'apalutamide en l'absence de métastases. Les provinces devront donc aborder cette question lors de la mise en œuvre du remboursement du traitement d'association par l'apalutamide et un TAA, et il serait utile qu'elles adoptent une approche nationale pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes.

- Le Comité n'est pas en mesure de faire une recommandation éclairée au sujet de l'utilisation de l'apalutamide chez les patients qui ont déjà reçu un traitement par l'abiratérone, l'enzalutamide ou par d'autres antiandrogènes de deuxième génération, dans le cadre d'un essai clinique ou par l'entremise d'un régime privé d'assurance médicaments, car les données probantes sont insuffisantes pour évaluer plus en détail cette situation clinique. Les provinces devront donc aborder cette question lors de la mise en œuvre du remboursement du traitement par l'apalutamide et un TAA, et il serait utile qu'elles adoptent une approche nationale pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes.
- Le CEEP, à l'instar du GOC, considère que les résultats de l'étude SPARTAN ne sont pas généralisables aux patients dont le TDAPS est supérieur à 10 mois. Les données probantes actuelles ne permettent pas de formuler une recommandation éclairée sur l'emploi de l'apalutamide et d'un TAA chez ce groupe de patients.
- À l'instar du GOC, le Comité estime que l'on peut généraliser les résultats de l'étude SPARTAN aux populations de patients suivantes, tant que le TDAPS reste  $\leq$  10 mois pendant un TAA continu :
  - patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante;
  - patients ayant déjà commencé un TAA auquel on a associé un autre antiandrogène (l'étude SPARTAN autorisait la participation de ces patients si leur taux d'APS avait augmenté après une parenthèse thérapeutique de quatre semaines);
  - patients recevant un traitement hormonal en deuxième intention (p. ex., remplacement du bicalutamide par l'acétate de mégestrol ou privation antiandrogénique).
- Le GCP mentionne l'existence de définitions différentes du CPRC (p. ex., la définition du Prostate cancer working group [PCWG]); dont certaines peuvent différer quelque peu de celle utilisée dans l'étude SPARTAN. Le PPEA partage l'avis du GOC selon lequel la définition du PCWG est généralement admise dans la pratique clinique et correspond à celle employée dans l'étude SPARTAN pour sélectionner le groupe de patients à haut risque. On peut donc généraliser les résultats de l'étude SPARTAN en utilisant comme définition celle du PCWG.

## LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des Groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations de trois groupes de défense des intérêts des patients, PROSTAID Calgary, le Réseau canadien des survivants du cancer et le Prostate Cancer Centre;
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- deux groupes de défense des patients, le Réseau canadien des survivants du cancer et le Prostate cancer Centre;
- des cliniciens inscrits;
- le GCP;
- le demandeur, Janssen.

La recommandation initiale du CEEP visait le remboursement, sous certaines conditions, du traitement par l'apalutamide (Erleada) et un TAA dans la prise en charge du CPRC chez les patients qui ne présentent pas de métastases à distance détectables par tomodensitométrie, IRM ou scintigraphie osseuse au technétium-99m, et qui sont considérés comme à risque de former des métastases.

Les commentaires obtenus au sujet de la recommandation initiale indiquent que le GCP, les groupes de défense des patients et les cliniciens inscrits appuient cette recommandation, tandis que le demandeur n'y est favorable qu'en partie.

## Bénéfice clinique global

### Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'apalutamide (Erleada) en association avec un traitement antiandrogénique (TAA), comparativement au TAA seul, chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm).

### Étude retenue : un essai clinique de phase III randomisé et contrôlé par placebo

La revue systématique du PPEA inclut un essai clinique de phase III randomisé et contrôlé par placebo (étude SPARTAN), qui évalue l'efficacité et l'innocuité de l'apalutamide (Erleada) en association avec un TAA, comparativement au TAA seul, chez des patients atteints de CPRCnm.

Un total de 1 207 patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1 dans l'étude SPARTAN, parmi lesquels 806 ont reçu l'apalutamide en association avec un TAA tandis que 401 ont reçu un placebo en association avec un TAA. Les patients affectés au groupe expérimental ont reçu l'apalutamide par voie orale à une dose de 240 mg par jour (quatre comprimés de 60 mg) et un TAA (analogue de l'hormone de libération de la gonadotropine [GnRH]) en continu, ou ils ont subi une castration chirurgicale (orchidectomie bilatérale) afin de maintenir un taux de testostérone caractéristique de la castration (< 50 ng/dl). Les patients du groupe placebo prenaient le TAA en continu et des comprimés d'un placebo apparié. Tous les patients ont reçu le traitement jusqu'à la progression radiographique confirmée de la maladie, le retrait du consentement ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Les interruptions posologiques étaient autorisées. La dose quotidienne pouvait être réduite à 180 mg (trois comprimés de 60 mg), puis à 120 mg (deux comprimés de 60 mg) en cas de survenue d'événements indésirables (EI). Il n'était pas permis d'augmenter de nouveau la dose à moins d'en avoir discuté au préalable avec le commanditaire. Les patients éprouvant des EI impossibles à maîtriser de façon satisfaisante par des ajustements de la dose et ceux nécessitant des interruptions du traitement pendant plus de 28 jours pouvaient se retirer avant la fin de l'étude si les critères d'abandon précisés dans le protocole étaient remplis.

La durée médiane du traitement est de 16,9 mois dans le groupe de l'apalutamide et de 11,2 mois dans celui du placebo. Le taux d'observance du traitement est supérieur à 80 %, aussi bien dans le groupe de l'apalutamide (88 % des patients) que dans celui du placebo (93 % des patients).

Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient présenter un taux de testostérone inférieur à 50 ng/dl, aucun symptôme de maladie ganglionnaire locale ou régionale, aucun ganglion lymphatique pelvien malin mesurant plus de 2 cm dans l'axe court; ils devaient ne pas avoir reçu d'antiandrogènes de deuxième génération et leur indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) devait être égal à 0 ou 1. La répartition aléatoire est stratifiée en fonction du TDAPS (> 6 mois versus ≤ 6 mois), de l'administration de médicaments antiostéoclastiques (oui versus non) et de la présence d'une maladie locorégionale (N0 versus N1).

### Population étudiée : âge médian de 74 ans, temps médian de doublement du taux d'APS inférieur à 5 mois au début de l'étude

L'étude SPARTAN a admis 1 207 patients atteints d'un CPRCnm, dont les caractéristiques initiales sont bien équilibrées entre les différents groupes. L'âge médian des patients dans la population en intention de traiter est de 74 ans (min.-max. : 48-94 ans dans le groupe de l'apalutamide; min.-max. : 52-97 ans dans celui du placebo). Le TDAPS médian au départ est de 4,4 mois dans le groupe de l'apalutamide et de 4,5 mois dans celui du placebo. Le nombre médian d'années écoulées entre le diagnostic initial de cancer de la prostate et la répartition aléatoire est de 7,95 dans le groupe de l'apalutamide et de 7,85 dans celui du placebo. Dans chacun des groupes, environ 10 % des patients ont déjà reçu des médicaments antiostéoclastiques et environ 16 % présentent des ganglions lymphatiques < 2 cm. Les proportions de patients ayant déjà reçu des traitements sont bien équilibrées entre les groupes. Dans l'ensemble, 76,6 % des patients ont des antécédents d'intervention chirurgicale ou de radiothérapie; 99,5 % ont déjà reçu un traitement hormonal et 2 % ont reçu une chimiothérapie.

### Principaux résultats quant à l'efficacité : l'apalutamide entraîne un allongement notable sur le plan clinique de la survie sans métastases

Le CEEP délibère sur les principaux critères d'évaluation de l'efficacité de l'étude SPARTAN. Le critère d'évaluation principal de l'étude est la SSM, évaluée en insu par un comité central indépendant. Les critères d'évaluation secondaires comprennent le temps écoulé jusqu'à l'apparition de métastases, la SSP (ces deux critères faisant l'objet d'une évaluation en insu par un comité central indépendant), le temps écoulé jusqu'à la progression symptomatique, la SG, ainsi que le temps écoulé jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique. Les résultats exploratoires sont notamment le délai jusqu'à la progression du taux d'APS, le taux de réponse de l'APS, les résultats liés à la QDV, la SSP secondaire et les événements indésirables apparus au traitement.

Le critère d'évaluation principal de l'étude est atteint et il montre un allongement statistiquement significatif de la SSM dans le groupe recevant l'apalutamide et un TAA en association, après une durée médiane de suivi de 20,3 mois. La SSM médiane est de 40,5 mois dans le groupe de l'apalutamide et du TAA, et de 16,2 mois dans celui du placebo et du TAA (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,28; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,23 à 0,35;  $p < 0,0001$ ). Dans le groupe de l'apalutamide, 184 patients (22,8 %) ont présenté des métastases à distance ou sont décédés, et ce chiffre est de 194 (48,4 %) dans le groupe du placebo. Les métastases touchent les os chez 60,5 % des patients du groupe de l'apalutamide et 54,4 % de ceux du groupe placebo. Le bénéfice du traitement quant à la SSM est comparable entre les sous-groupes de patients prédéfinis en fonction de l'indice fonctionnel ECOG, du groupe d'âge, de la région géographique, du nombre de traitements hormonaux administrés au préalable, du taux d'APS initial, du TDAPS, de l'utilisation de médicaments antiostéoclastiques et la présence d'une maladie locorégionale.

Le temps écoulé jusqu'à la progression symptomatique constitue un critère d'évaluation secondaire de l'étude SPARTAN. Le délai médian jusqu'à la progression symptomatique n'est pas atteint dans le groupe de l'apalutamide ni dans celui du placebo. Le RRI stratifié indique que l'apalutamide entraîne une réduction statistiquement significative du risque de progression symptomatique comparativement au placebo (RRI = 0,447; IC à 95 %, 0,315 à 0,634;  $p < 0,0001$ ).

La SG constitue un autre critère d'évaluation secondaire, mais les données s'y rapportant sont incomplètes à la date médiane de suivi de 20,3 mois. La SG médiane n'est pas atteinte dans le groupe de l'apalutamide, et elle est de 39,0 mois dans celui du placebo. Le RRI stratifié indique que la SG n'est pas statistiquement différente entre les groupes de traitement (RRI = 0,7; IC à 95 %, 0,472 à 1,038;  $p = 0,0742$ ).

### Résultats rapportés par les patients : aucune différence entre les groupes de traitement

L'étude SPARTAN a également recueilli des données sur la QDV. La QDV liée à la santé est évaluée au moyen de l'échelle FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate, évaluation fonctionnelle du traitement anticancéreux qui mesure le bien-être physique, le bien-être social et familial, le bien-être émotionnel, la douleur et les symptômes caractéristiques du cancer de la prostate) et du questionnaire EuroQol à cinq dimensions (EQ-5D) (qui évalue les critères suivants : état de santé, mobilité, autonomie, activités courantes, douleur ou malaise, anxiété et dépression). Les scores initiaux obtenus à l'échelle FACT-P et au questionnaire EQ-5D sont comparables entre les groupes de l'étude, bien que ce critère ne fasse l'objet d'aucune analyse statistique formelle visant à examiner l'existence de différences potentielles entre les groupes au départ. On ne note pas de différences statistiquement significatives depuis le début de l'étude dans les variations des scores obtenus à l'échelle FACT-P ou à l'échelle visuelle analogique du questionnaire EuroQol (EQ-VAS) entre le groupe de l'apalutamide et celui du placebo, et ce, aussi bien pendant le traitement que lors du suivi. Les scores rapportés pour le questionnaire EQ-5D semblent similaires entre les groupes de l'étude; cependant, aucune analyse statistique formelle n'est réalisée pour le confirmer. Le taux de réponse aux questionnaires FACT-P et EQ-5D est  $\geq 92$  % (min : 92 %, max. : 100 %) à chacune des visites d'évaluation réalisées pendant le traitement et il atteint 63 % ou plus (min : 63 %, max. : 76 %) à la visite de « fin du traitement » et aux visites de suivi.

### Innocuité : profil de toxicité maîtrisable et similaire entre les groupes

La fréquence et la gravité des réactions indésirables au traitement par l'apalutamide et un TAA sont semblables à celles observées avec l'apalutamide et le placebo. Des EI de tout grade apparus au traitement sont rapportés chez 96,5 % des patients traités par l'apalutamide et chez 93,2 % de ceux sous placebo. Les EI rapportés le plus fréquemment comprennent la fatigue (30 % avec l'apalutamide contre 21 % avec le placebo), l'hypertension (25 % avec l'apalutamide contre 20 % avec le placebo), l'éruption cutanée (24 % avec l'apalutamide contre 5,5 % avec le placebo), la diarrhée (20 % avec l'apalutamide contre 15 % avec le placebo), les chutes (16 % avec l'apalutamide contre 9 % avec le placebo), les fractures (12 % avec l'apalutamide contre 6,5 % avec le placebo) et l'hypothyroïdisme (2 % avec l'apalutamide contre 8 % avec le placebo). La proportion de patients présentant des EI apparus au traitement de grade 3 ou 4 est de 45,1 % dans le groupe de l'apalutamide et de 34,2 % dans celui du placebo. La mortalité due à des EI est de 1,2 % dans le groupe de l'apalutamide et de 0,3 % dans celui du placebo. Des EI graves apparus au traitement se sont produits chez respectivement 24,8 % et 23,1 % des patients des groupes de l'apalutamide et du placebo. À la date médiane de suivi de 20,3 mois, 10,36 % des patients dans le groupe de l'apalutamide et 7,0 % dans celui du placebo avaient arrêté le traitement en raison d'EI.

La plupart des fractures correspondent à des EI de grade 1 ou 2 et n'ont pas requis d'intervention chirurgicale. Environ 10 % des patients recevaient un traitement antiostéoclastique au début de l'étude à cause d'une ostéoporose ou d'une ostéopénie. Chez les patients qui ne prenaient pas de traitement antiostéoclastique au début de l'étude, l'incidence des fractures est de 11 % (82 sur 722) dans le groupe de l'apalutamide et de 6 % (22 sur 359) dans celui du placebo. Chez ceux qui prenaient un traitement antiostéoclastique au départ, on rapporte des fractures chez 15 % (12 sur 81) des patients du groupe de l'apalutamide et chez 10 % (4 sur 39) de ceux du groupe placebo.

On signale des cas de convulsions pendant le traitement par l'apalutamide chez un très petit nombre de patients (0,2 %).

## Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'un traitement qui retarde l'apparition des métastases et des symptômes

Le cancer de la prostate est le cancer le plus couramment diagnostiqué chez les hommes au Canada (à l'exclusion des cancers de la peau non mélaniques). On estime qu'en 2017, le nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate s'élevait à environ 22 000, et était associé à un taux annuel de progression vers un CPRCm de 34 % et à un taux de mortalité globale de 16 %. Ces chiffres concernent donc un groupe important de patients qui présentent un risque élevé de formation de métastases. Le CPRC est défini par l'évolution de la maladie malgré des taux de testostérone caractéristiques de la castration. La progression biochimique, qui se manifeste uniquement par une élévation du taux d'APS, est souvent le premier signe de l'évolution de la maladie avant l'apparition de métastases aux os ou aux organes viscéraux. Aucun traitement de référence n'a été défini pour les patients atteints de CPRCnm. En l'absence d'options de traitement éprouvées, l'observation du patient ou le TAA sont souvent recommandés lorsque la progression de la maladie est uniquement biochimique, sans signe de métastases. Il est donc urgent de trouver de nouvelles options de traitement qui retardent la formation des métastases et l'apparition des symptômes.

## Commentaires de cliniciens inscrits : besoin d'options de traitement

Les commentaires transmis par les six cliniciens inscrits confirment qu'il n'existe pas actuellement de traitement de référence remboursé pour les patients atteints d'un CPRCnm et que l'apalutamide répond à un besoin non satisfait. On note à plusieurs reprises le manque d'options de traitement à ce stade de la maladie, qui s'explique par le fait que les patients ne sont admissibles à la plupart des traitements qu'à partir du moment où ils présentent des métastases. En ce qui concerne la séquence des traitements, les cliniciens indiquent que l'on s'attend à ce que l'apalutamide soit employé en association avec un TAA dans le traitement du CPRCnm, avant l'apparition de métastases. À noter que l'ajout de l'apalutamide aux options médicamenteuses existantes pourrait avoir une incidence sur le type de traitement qu'un patient recevra s'il présente des métastases. Le traitement par l'apalutamide ne requiert aucun dépistage diagnostique.

## Valeurs et attentes des patients

### Valeurs des patients atteints d'un CPRCnm : amélioration de la qualité de vie, évolution plus tardive de la maladie, allongement de la survie globale

Trois groupes de défense des intérêts des patients ont soumis des commentaires au sujet de la demande de remboursement de l'apalutamide (Erleada) dans le traitement du CPRCnm. Les patients expriment un certain nombre de sentiments négatifs à l'égard de leur expérience du cancer de la prostate. Ceux qui ont répondu au sondage mentionnent que l'incontinence urinaire, les problèmes d'intimité et de dysfonctionnement sexuel, ainsi que les sentiments psychologiques négatifs concernant leur « virilité » ont des effets négatifs sur leur QDV. Les résultats du sondage indiquent aussi que les patients accordent une grande importance au fait de disposer d'options de traitement non chirurgicales.

Au chapitre de leurs attentes à l'égard des autres options de traitement, les patients mettent l'accent sur l'amélioration de la QDV, la maîtrise ou l'atténuation des effets indésirables, le fait de pouvoir retarder l'évolution de la maladie et l'apparition des symptômes, ainsi que sur le choix de traitements supplémentaires. Ils signalent de l'anxiété quant à leur admissibilité à des traitements ultérieurs et s'inquiètent des répercussions possibles du cancer sur leur vie future.

### Valeurs des patients au sujet du traitement : effets indésirables minimes, bénéfices supérieurs au risque d'effets secondaires

Les répondants qui avaient déjà reçu de l'apalutamide affichent une attitude positive à l'égard du traitement. Ils indiquent que les effets indésirables sont minimes et qu'il est possible de les maîtriser et que les bénéfices du traitement l'emportent sur le risque d'effets secondaires.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

### Modèle économique présenté : analyses cout-utilité et cout-efficacité

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a procédé à l'évaluation d'une analyse cout-utilité (effets cliniques mesurés par le nombre d'années de vie ajustées en fonction de la qualité [AVAQ] gagnées) et d'une analyse cout-efficacité (effets cliniques mesurés par le nombre d'années de vie gagnées) du traitement associant l'apalutamide et un TAA, comparativement à une monothérapie par un TAA, chez des patients atteints de CPRCnm.

## Fondement du modèle économique : données d'entrée cliniques et économiques

Les principaux résultats cliniques pris en compte dans le cadre de l'analyse cout-utilité sont la SSM, la SG et les valeurs d'utilité.

Les couts examinés sont notamment les couts liés à l'acquisition des médicaments, à la prise en charge de la maladie, au diagnostic des métastases, à la prestation des soins de fin de vie et aux EI.

## Couts liés au médicament : cout de l'apalutamide et des comparateurs

L'apalutamide coute 0,4724 \$ par mg ou 28,34 \$ par comprimé de 60 mg. À la dose recommandée de 240 mg (quatre comprimés de 60 mg), administrée par voie orale une fois par jour, le traitement par l'apalutamide coute 113,38 \$ par jour et 3 174,53 \$ par cycle de 28 jours.

TAA :

- Le leuprolide coute 39,60 \$ par mg. À la dose recommandée de 22,5 mg par injection de dépôt sous-cutanée une fois tous les trois mois, le traitement par le leuprolide coute 10,60 \$ par jour et 297 \$ par cycle de 28 jours.
- Le bicalutamide coute 1,27 \$ par comprimé de 50 mg. À la dose recommandée de 50 mg une fois par jour, le traitement par le bicalutamide coute 1,27 \$ par jour et 35,56 \$ par cycle de 28 jours.
- La goséréline coute 111,55 \$ par mg. À la dose recommandée de 10,8 mg par injection de dépôt sous-cutanée une fois toutes les 13 semaines, le traitement par la goséréline coute 13,24 \$ par jour et 370,69 \$ par cycle de 28 jours.
- Le dégarélix coute 3,19 \$ par mg. À la dose recommandée de 80 mg par injection de dépôt sous-cutanée une fois par mois, le traitement par le dégarélix coute 9,11 \$ par jour et 255 \$ par cycle de 28 jours.

## Estimation du rapport cout/efficacité : non rentable au prix soumis

Le CEEP examine le rapport cout/efficacité de l'association d'apalutamide et d'un TAA dans le traitement du CPRCnm et conclut qu'au prix soumis, l'apalutamide n'est pas rentable par rapport au TAA seul. Le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) calculé dans le scénario de référence du demandeur est inférieur à celui déterminé à partir de la nouvelle analyse du GOE. Cette différence est due essentiellement à trois facteurs : (1) un horizon temporel plus court visant à prendre en compte l'incertitude entourant les estimations de la survie qui se fondent sur une extrapolation des données à court terme de l'étude SPARTAN; (2) des taux équivalents d'observance de tous les médicaments utilisés, ce qui d'après le GOC, reflète plus fidèlement la situation qui prévaut dans la pratique réelle; (3) le choix d'une courbe paramétrique gamma au lieu d'une courbe de Weibull pour représenter le temps écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement afin d'obtenir un meilleur ajustement des données de l'étude.

Le Comité note que d'après les analyses de variance à un facteur réalisées par le GOE, les facteurs ayant le plus d'influence sur l'efficacité différentielle du traitement d'association par l'apalutamide et un TAA, comparativement à une monothérapie par un TAA, comprennent la durée de l'effet du traitement, l'horizon temporel et la source des valeurs d'utilité. Les principaux déterminants des couts sont la courbe du temps écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement ainsi que la durée de l'effet du traitement.

Les principales limites des analyses économiques présentées sont les suivantes : (1) le manque de données statistiquement significatives sur la SG dans l'étude SPARTAN et l'extrapolation ultérieure de la SG à partir des données à court terme de l'étude; (2) l'incertitude liée à la structure du modèle qui se répercute sur les estimations du RCED; (3) la prise en compte d'un seul type de traitement subséquent; (4) le fait que les couts de prise en charge de la maladie ne rendent pas compte du nombre supérieur de tests effectués chez les patients traités par l'apalutamide.

Dans l'ensemble, le CEEP approuve les nouvelles analyses du GOE et reconnaît les limites du modèle économique présenté. À noter que les analyses de scénarios réalisées par le GOE ne pallient pas toutes les limites relevées précédemment, notamment l'incertitude associée à la structure du modèle. Le Comité conclut qu'au prix soumis, le traitement par l'apalutamide et un TAA n'est pas rentable par rapport au TAA seul.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP aborde la question du désaccord entre le demandeur et le GOE à propos de l'hypothèse relative à l'observance équivalente du traitement par l'apalutamide (un traitement par voie orale que les patients peuvent prendre eux-mêmes à domicile) et d'un TAA (qui s'administre essentiellement par injections effectuées par des professionnels de la santé) dans un contexte de maladie non métastatique. Le demandeur fait référence à trois publications proposant que : (i) les taux d'observance du traitement d'association par l'apalutamide et un TAA observés dans les conditions contrôlées de l'étude SPARTAN sont supérieurs à ceux obtenus avec les médicaments anticancéreux administrés par voie orale dans la pratique réelle et (ii) l'observance du TAA est supérieure à celle obtenue avec les médicaments anticancéreux administrés par voie orale dans le traitement du cancer de la prostate et d'autres cancers. Le demandeur propose donc de conserver les données

d'entrée initiales dans le modèle, qui se basent sur les taux d'observance tirés de l'étude SPARTAN dans le cas de maladies non métastatiques. Bien que le Comité partage le point de vue du GOE, il lui semble raisonnable de se fonder sur les taux d'observance établis à partir des observations de l'étude SPARTAN dans un contexte de maladie non métastatique. Notant que ce changement aurait une incidence minimale sur le RCED global, le Comité confirme qu'au prix soumis, le traitement par l'apalutamide et un TAA n'est pas rentable par rapport au TAA seul.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : sous-estimation de l'impact budgétaire, exclusion des patients chez lesquels on prévoit une évolution métastatique de la maladie

Le CEEP examine la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation préconisant le remboursement de l'apalutamide chez les hommes atteints d'un CPRCnm. L'impact budgétaire sur trois ans est sous-estimé parce qu'il suppose que les patients dont la maladie devient métastatique ne seront pas admissibles à un TAA, en monothérapie ou en association avec l'apalutamide, au cours de l'année durant laquelle cette évolution se produit. Ces patients, qui présentent des métastases en cours d'année, sont exclus d'emblée de l'année en question. Pour chaque année prise en compte, le demandeur exclut de l'analyse d'impact budgétaire une certaine proportion des patients qui reçoivent un TAA, en monothérapie ou en association avec l'apalutamide, en supposant que ces patients présenteront des métastases et qu'ils ne seront alors plus admissibles aux traitements administrés dans un contexte non métastatique. Le Comité, à l'instar du GOE, considère que cette hypothèse sous-estime la valeur réelle de l'impact budgétaire. En réalité, les patients pourraient recevoir l'apalutamide pendant la partie de l'année précédant l'évolution de leur maladie vers un état métastatique et ne seraient plus admissibles à d'autres traitements par l'apalutamide. D'après la nouvelle analyse du GOE, l'impact supplémentaire sur le budget à trois ans serait le suivant : (1) augmentation d'environ 5 % si l'on considère que l'observance du traitement est équivalente pour tous les médicaments; (2) augmentation d'environ 160 % si l'on estime l'impact budgétaire pour l'ensemble du Canada plutôt que pour l'Ontario exclusivement, qui représente 38,5 % de tous les cas de cancer de la prostate au Canada. Le nombre « réel » de cas confirmés de cancer non métastatique pourrait diminuer à l'avenir avec l'arrivée de nouvelles méthodes d'imagerie diagnostique. Ce facteur aurait une incidence sur le budget, car il réduirait le nombre de patients admissibles au traitement par l'apalutamide, une donnée dont on ne dispose pas à l'heure actuelle. Les autorités sanitaires devront tenir compte des facteurs susmentionnés lors de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement, ainsi que de la sous-estimation de l'impact budgétaire présenté.

Le CEEP se penche sur la demande de renseignements du GCP à propos de scénarios cliniques pour faciliter la mise en œuvre de la recommandation.

- Le Comité examine le fait que le manque de données probantes empêche de formuler une recommandation avisée concernant l'utilisation de l'apalutamide en association avec un TAA chez les patients qui présentent des facteurs de risque élevé qui diffèrent de ceux définis dans l'étude SPARTAN. À noter qu'une demande d'examen distincte devra être présentée au PPEA au sujet de l'emploi de l'apalutamide chez ce type de patients (ayant des facteurs de risque élevé autres que ceux définis dans l'étude SPARTAN).
- Le Comité aborde la question de la séquence optimale des traitements du CPRCm après la prise d'apalutamide dans un contexte non métastatique. Le CEEP partage l'avis du GOC et des cliniciens inscrits à propos de la présente demande d'examen qui indique que l'ajout de l'apalutamide aux options médicamenteuses offertes pourrait avoir une incidence sur le type de traitement qu'un patient recevra s'il présente des métastases. D'après l'avis des experts cliniques du GOC, les traitements appartenant à la même classe pharmacologique ne seront probablement pas employés de manière séquentielle (c.-à-d., apalutamide suivi d'enzalutamide). Cependant, on manque de données probantes pour évaluer de plus près cette situation clinique. Le Comité n'est donc pas en mesure de formuler une recommandation avisée au sujet de la séquence optimale des traitements du CPRC métastatique après la prise d'apalutamide par un patient qui ne présente pas de métastases. Cependant, les provinces devront aborder cette question lors de la mise en œuvre du remboursement du traitement d'association par l'apalutamide et un TAA, et il serait utile qu'elles adoptent une approche nationale pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes au sujet de la séquence optimale des traitements.
- Le Comité n'est pas en mesure de faire une recommandation éclairée au sujet de l'utilisation de l'apalutamide chez les patients qui ont déjà reçu un traitement par l'abiraterone, l'enzalutamide ou par d'autres antiandrogènes de deuxième génération, dans le cadre d'un essai clinique ou par l'entremise d'un régime privé d'assurance médicaments, car on manque de données probantes pour évaluer de plus près cette situation clinique. Les provinces devront donc aborder cette question lors de la mise en œuvre du remboursement du traitement d'association par l'apalutamide et un TAA, et il serait utile qu'elles adoptent une approche nationale pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes.

- Le Comité, comme le GOC, considère que les résultats de l'étude SPARTAN ne sont pas généralisables aux patients qui présentent un TDAPS dépassant 10 mois. On ne dispose pas de données suffisantes pour formuler une recommandation avisée concernant l'utilisation du traitement d'association par l'apalutamide et un TAA chez ce groupe de patients.
- Le Comité et le GOC estiment que l'on peut généraliser les résultats de l'étude SPARTAN aux populations de patients suivantes, tant que le TDAPS reste  $\leq$  10 mois pendant un TAA continu :
  - patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante;
  - patients ayant déjà commencé un TAA auquel on a associé un autre antiandrogène (l'étude SPARTAN autorisait la participation de ces patients si leur taux d'APS avait augmenté après une parenthèse thérapeutique de quatre semaines);
  - patients recevant un traitement hormonal en deuxième intention (p. ex., remplacement du bicalutamide par l'acétate de mégestrol ou privation antiandrogénique).
- Le GCP mentionne l'existence de définitions légèrement différentes du CPRC (p. ex., la définition du prostate cancer working group [PCWG]), dont certaines peuvent différer quelque peu de celle utilisée dans l'étude SPARTAN. Le PPEA partage l'avis du GOC indiquant que la définition du PCWG est généralement admise dans la pratique clinique et correspond à celle employée dans l'étude SPARTAN pour sélectionner le groupe de patients à haut risque. On peut donc généraliser les résultats de l'étude SPARTAN en utilisant comme définition celle du PCWG.

## Renseignements sur le médicament et la maladie

<b>Médicament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'apalutamide est un inhibiteur de nouvelle génération du récepteur aux androgènes.</li> <li>• Il s'administre par voie orale à une dose de 240 mg (quatre comprimés de 60 mg) en une seule prise quotidienne. L'apalutamide doit être associé à une suppression antiandrogénique continue par un analogue de l'hormone de libération de la gonadotropine (GnRH) ou à une castration chirurgicale (orchidectomie bilatérale), et ce, afin de maintenir un taux de testostérone caractéristique de la castration (&lt; 50 ng/dl).</li> </ul>
<b>Cancer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm).</li> </ul>
<b>Faits et chiffres sur la maladie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate a été estimé à environ 22 000 en 2017, et était associé à un taux annuel de progression vers un CPRC métastatique de 34 % et à un taux de mortalité globale de 16 %. Ces chiffres concernent donc un groupe important de patients qui présentent un risque élevé de formation de métastases.</li> </ul>
<b>Traitement de référence actuel</b>	TAA
<b>Limite du traitement actuel</b>	La plupart des patients sous TAA finissent par présenter un CPRC.

## Au sujet de la recommandation

### Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

#### **Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation initiale**

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient substitut
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	Carole McMahon, patiente
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne	

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- le D<sup>r</sup> Anil Abraham Joy et Cameron Lane, qui n'étaient pas présents à la réunion.

#### **Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation finale**

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
David Bell, patient substitut	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger, oncologue
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste
D <sup>r</sup> Matthew Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	D <sup>re</sup> Dominika Wranik, économiste
D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne	

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- Les D<sup>rs</sup> Anil Abraham Joy et Winson Cheung, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Le D<sup>r</sup> Kelvin Chan, qui a assisté à la réunion, mais pas aux délibérations.
- Daryl Bell, qui s'est abstenu de voter en raison de son rôle de patient suppléant.
- Le D<sup>r</sup> Christian Kollmannsberger, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.

### Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de l'apalutamide (Erleada) dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique, un membre est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, ce membre a été exclu du vote.

### Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patientes, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

## Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Il n'y a pas ici d'information qui ne devait pas être divulguée.

## Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

## Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).

## ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le GCP souhaite savoir si les patients suivants sont admissibles ou non au traitement par l'apalutamide :               <ul style="list-style-type: none"> <li>patients dont le TDAPS dépasse 10 mois</li> <li>patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante</li> <li>patients ayant déjà commencé un TAA avec ajout d'un autre antiandrogène (l'étude SPARTAN autorisait la participation de ces patients si leur taux d'APS avait augmenté après une parenthèse thérapeutique de quatre semaines)</li> <li>patients recevant un traitement hormonal en deuxième intention (p. ex., remplacement du bicalutamide par de l'acétate de mégestrol ou privation antiandrogénique)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'étude SPARTAN a recruté des participants ayant un risque élevé de formation de métastases, défini comme un TDAPS <math>\leq</math> 10 mois pendant un TAA continu. Le CEEP partage l'avis du GOC indiquant que le manque actuel de données probantes empêche de formuler une recommandation avisée au sujet de l'emploi de l'apalutamide en association avec un TAA chez les patients dont le TDAPS dépasse 10 mois.</li> <li>À l'instar du GOC, le Comité estime que les résultats de l'étude SPARTAN sont généralisables aux populations suivantes de patients tant que le TDAPS est <math>\leq</math> 10 mois pendant un TAA continu :               <ul style="list-style-type: none"> <li>patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante</li> <li>patients ayant déjà commencé un TAA auquel on a ajouté un autre antiandrogène</li> <li>patients recevant un traitement hormonal en deuxième intention (p. ex., remplacement du bicalutamide par de l'acétate de mégestrol ou privation antiandrogénique)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le GCP souhaite obtenir des précisions sur la définition de la résistance à la castration, car plusieurs définitions existent (p. ex., la définition proposée par le PCWG peut légèrement différer de celle utilisée dans l'étude SPARTAN). Dans certains essais cliniques par exemple, on définit la résistance à la castration comme un taux sérique d'APS supérieur à 2 ng/ml et qui augmente en l'espace d'un mois, bien que certains cliniciens puissent envisager des modifications du traitement dès que le taux d'APS d'un patient a doublé.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le PPEA et le GOC indiquent que la définition du PCWG est généralement acceptée dans la pratique clinique et qu'elle correspond à celle utilisée dans l'étude SPARTAN pour sélectionner le groupe de patients à haut risque. On peut donc généraliser les résultats de l'étude SPARTAN en utilisant comme définition celle du PCWG.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le GCP note qu'il est possible d'étendre l'indication de l'apalutamide aux patients à haut risque (p. ex., ceux ayant un score de Gleason compris entre 8 et 10, un taux d'APS élevé au moment du diagnostic, etc.), mais qui ne présentent pas de métastases et dont le taux d'APS reste stable.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le CEEP indique que l'on ne dispose pas actuellement de suffisamment de données probantes pour formuler une recommandation pertinente sur l'emploi de l'apalutamide en association avec un TAA chez les patients qui présentent des facteurs de risque élevé différents de ceux définis dans l'étude SPARTAN. Une demande d'examen distincte visant l'emploi de l'apalutamide chez ces patients (ayant des facteurs de risque élevé autres que ceux définis dans l'étude SPARTAN) devra par conséquent être présentée au PPEA.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Le GCP souhaite obtenir des renseignements sur le traitement qui convient lorsque la maladie devient métastatique après l'administration d'apalutamide chez des patients qui ne présentaient pas encore de métastases. Les traitements offerts dans le cas d'une maladie métastatique résistante à la castration comprennent l'abiratérone, l'enzalutamide et la chimiothérapie. L'apalutamide et l'enzalutamide appartenant à la même classe pharmacologique, le GCP souhaite savoir si l'on peut utiliser l'enzalutamide chez des patients atteints d'un cancer métastatique résistant à la castration après un traitement par l'apalutamide ou s'il faudrait traiter ces patients par l'abiratérone ou une chimiothérapie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le CEEP examine la séquence optimale des traitements du CPRC métastatique après la prise d'apalutamide par un patient qui ne présente pas de métastases. Le Comité partage l'avis du GOC et des cliniciens inscrits à propos de la présente demande d'examen qui indique que l'ajout de l'apalutamide aux options médicamenteuses offertes pourrait avoir une incidence sur le type de traitement qu'un patient recevra s'il présente des métastases. D'après l'avis des experts cliniques du GOC, les traitements appartenant à la même classe pharmacologique ne seront probablement pas employés de manière séquentielle (c.-à-d., apalutamide suivi d'enzalutamide). Cependant, les données probantes actuelles ne permettent pas d'évaluer cette situation clinique plus en détail. Le Comité ne peut donc pas formuler une recommandation éclairée quant à la séquence optimale des traitements du CPRC métastatique après un traitement par l'apalutamide au stade non métastatique. Les provinces devront donc aborder cette question lors de la mise en œuvre du remboursement du traitement d'association par l'apalutamide et un TAA, et il serait utile qu'elles adoptent une approche nationale pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le GCP mentionne qu'il existe peut-être un petit nombre de patients qui ont déjà reçu de l'abiratérone, de l'enzalutamide ou un autre antiandrogène de deuxième génération (p. ex., dans le cadre d'un essai clinique ou par l'entremise d'un régime privé d'assurance médicaments) pour traiter un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration. Il souhaite déterminer s'il est pertinent de recourir à l'apalutamide après l'administration d'abiratérone, d'enzalutamide ou d'un autre antiandrogène de deuxième génération à la suite de l'échec de ces traitements dans ce contexte thérapeutique si ces patients continuent de ne pas présenter de métastases.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le CEEP n'est pas en mesure de proposer une recommandation avisée sur l'utilisation de l'apalutamide chez les patients qui ont déjà reçu de l'abiratérone, de l'enzalutamide ou un autre antiandrogène de deuxième génération, dans le cadre d'un essai clinique ou par l'entremise d'un régime privé d'assurance médicaments, car on ne dispose pas de suffisamment de données probantes pour évaluer cette situation clinique plus en détail. Les provinces devront aborder cette question au moment de la mise en œuvre du remboursement du traitement par l'apalutamide et un TAA, et il serait utile qu'elles adoptent une approche nationale pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes.</li> </ul>

APS = antigène prostatique spécifique; CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS; CPRC = cancer de la prostate résistant à la castration; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = Groupe d'orientation clinique; PCWG = Prostate Cancer Working Group; PPEA = Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS; TAA = traitement antiandrogénique; TDAPS = temps de doublement du taux d'antigène prostatique spécifique.