

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet de l'enzalutamide (Xtandi) ans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique

Médicament	Enzalutamide (Xtandi)
Critère de remboursement demandé	En combinaison avec un traitement antiandrogénique (TAA) dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) à haut risque
Demandeur	Astellas Pharma Canada
Fabricant	Astellas Pharma Canada
Date de l'avis de conformité	Le 20 décembre 2018
Date de présentation de la demande	Le 24 septembre 2018
Parution de la recommandation initiale	Le 7 mars 2019
Parution de la recommandation finale	Le 26 mars 2019

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

Après avoir pris connaissance des commentaires des parties prenantes admissibles, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale respecte les critères de conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	L'enzalutamide coûte 29,19 \$ la capsule de 40 mg. À la posologie recommandée de 4 capsules par la voie orale chaque jour, l'enzalutamide coûte 116,78 \$ par jour ou 3 269,88 \$ par cycle de 28 jours.

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>*Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement conditionnel de l'enzalutamide (Xtandi) en combinaison avec un traitement antiandrogénique (TAA) dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) à haut risque de formation de métastases si et seulement si les conditions ci-dessous sont remplies :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Améliorer le rapport cout/efficacité à un degré acceptable. • Voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire). <p>Le haut risque s'entend d'un temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique (TDAPS) de 10 mois ou moins durant le traitement antiandrogénique continu. Le patient doit être en bon état fonctionnel et n'avoir aucun facteur de risque de convulsions. Le traitement se poursuit jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression radiographique de la maladie.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu que l'enzalutamide associé au traitement antiandrogénique procure un bénéfice clinique net comparativement au traitement antiandrogénique seul sur la foi d'une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans métastase (SSM), d'un profil de toxicité maîtrisable, de l'absence de détérioration de la qualité de vie (QDV) et du besoin d'options de traitement dans cette population de patients où le risque de propagation de la maladie (métastases) est accru.</p> <p>Le CEEP conclut que l'enzalutamide s'aligne sur des valeurs et des attentes des patients en ce qu'il freine la progression de la maladie et l'apparition des symptômes, qu'il constitue une option de traitement additionnelle et qu'il maintient la QDV.</p> <p>De plus, le Comité a examiné les données probantes issues de comparaisons de traitements indirectes avec l'apalutamide, comparateur pertinent dans cette indication. Il conclut à la possibilité que l'enzalutamide et l'apalutamide soient sur un pied d'égalité pour ce qui est de l'efficacité et de l'innocuité, mais en l'absence de données probantes robustes provenant d'une comparaison directe dans le cadre d'un essai clinique à répartition aléatoire, l'efficacité et l'innocuité comparatives de ces deux médicaments demeurent incertaines.</p> <p>Le CEEP conclut qu'au prix indiqué et qu'en l'absence d'un bénéfice de survie globale (SG) statistiquement significatif, l'enzalutamide associé au traitement antiandrogénique n'est pas rentable comparativement au traitement antiandrogénique seul. Il souligne également que l'impact budgétaire potentiel de l'enzalutamide associé au traitement antiandrogénique selon l'analyse présentée par le fabricant est sous-estimé et qu'il serait en réalité substantiel. Le Comité est préoccupé par la capacité de mise en œuvre du remboursement de l'enzalutamide dans les provinces et les territoires.</p>
--	---

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes**Entente sur le prix afin d'améliorer le rapport cout/efficacité et de diminuer l'impact budgétaire**

Comme le CEEP convient que l'enzalutamide associé au traitement antiandrogénique procure un bénéfice clinique net, il propose aux autorités sanitaires de négocier une entente de prix ou une structure de cout qui permettrait d'améliorer le rapport cout/efficacité de l'enzalutamide combiné au traitement antiandrogénique à un degré acceptable. À son avis, une réduction de prix substantielle sera nécessaire pour rendre acceptable le rapport cout/efficacité et diminuer l'impact budgétaire considérable prévu.

Généralisabilité des résultats aux patients ayant d'autres facteurs de risque élevé

À l'heure actuelle, les données probantes sont insuffisantes pour étayer une recommandation éclairée quant à l'utilisation de l'enzalutamide associé au traitement antiandrogénique chez les patients ayant des facteurs de risque élevé différents de ceux dont il est question dans l'essai clinique PROSPER. Par conséquent, il y aurait lieu de présenter une demande d'évaluation distincte à ce sujet au PPEA.

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

Le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation éclairée quant à l'ordre optimal des traitements du CPRC métastatique après le traitement du cancer non métastatique par l'enzalutamide, les données probantes sur cette situation clinique étant insuffisantes. Toutefois, les provinces devront se pencher sur cette question à la mise en œuvre du remboursement de l'enzalutamide associé au traitement antiandrogénique, et il serait utile d'entreprendre une démarche pancanadienne d'élaboration de lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes au sujet de la séquence des traitements.

Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif 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 :	
Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes au Canada, à l'exclusion des cancers de la peau non mélaniques. En 2017, l'on a dénombré environ 22 000 nouveaux cas; le taux annuel de progression vers le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) est de 34 % et le taux de mortalité global est de 16 %. Ce groupe de patients où le risque de progression vers la maladie métastatique est élevé est important. Le CPRC désigne le cancer qui progresse en dépit d'un taux de testostérone correspondant à une castration. La progression biochimique caractérisée par la seule élévation du taux d'antigène prostatique spécifique (APS) est souvent le signe avant-coureur de la propagation de la maladie par des métastases osseuses ou viscérales. Il n'y a pas de traitements de référence établis du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) de telle sorte que l'observation ou le traitement antiandrogénique sont souvent recommandés en cas de progression biochimique sans signes de métastase. Partageant l'avis du groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA, le CEEP convient de l'existence d'un besoin de nouvelles options de traitement qui freinent la formation de métastases et l'apparition des symptômes de la maladie.

Le CEEP délibère au sujet des résultats d'un essai clinique de phase III comparatif avec placebo et à répartition aléatoire, l'étude PROSPER, qui compare l'enzalutamide (Xtandi) associé au traitement antiandrogénique (TAA) et ce TAA seul sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement du CPRCnm. La survie sans métastase (SSM), principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'essai clinique, est plus longue dans une mesure statistiquement significative et d'importance clinique avec l'enzalutamide combiné au TAA qu'avec le TAA seul. Les résultats pour ce qui est des principaux critères d'évaluation secondaires — délai de progression biochimique et délai d'utilisation d'un nouveau traitement antinéoplasique — sont également favorables à l'enzalutamide dans une proportion statistiquement significative. Les données sur la SG (critère d'évaluation secondaire) sont encore incomplètes. Le Comité discute donc de l'importance clinique de la SSM dans le contexte du CPRCnm. Le passage de ce stade (CPRCnm) à la maladie métastatique détectable est un événement pertinent en pratique clinique, qui souvent annonce l'apparition de la douleur et la possibilité d'un déclin rapide de la QDV en général. Le CEEP, le GOC et les cliniciens inscrits qui ont offert des commentaires s'entendent pour dire que l'allongement de la SSM de l'ampleur observée dans l'essai clinique PROSPER (délai de formation de métastases ou de décès d'environ deux ans) revêt de l'importance dans une population de patients pour qui il n'y a pas de traitements standards pour le moment. Le CEEP conclut que l'allongement de deux ans de la SSM médiane avec l'enzalutamide par rapport au placebo est un résultat important étant donné que les patients atteints d'un CPRCnm progresseront vers la maladie métastatique en un ou deux ans.

Le CEEP se penche sur la question du profil de toxicité de l'enzalutamide combiné au TAA. Les réactions indésirables sont d'incidence et de gravité comparables en général dans les deux groupes, et elles sont du même ordre que celles observées avec l'enzalutamide dans le traitement de la maladie métastatique. L'évènement indésirable apparu au traitement (EIAT) le plus fréquemment rapporté est la fatigue, plus fréquente dans le groupe de l'enzalutamide que dans l'autre. Les bouffées vasomotrices, l'hypertension, la nausée et les chutes sont d'autres EIAT courants. Quelques patients ont subi des convulsions pendant le traitement par l'enzalutamide, et le Comité estime que le médicament est contredit en présence de facteurs de risque de convulsions. Par ailleurs, le risque de fracture augmente légèrement avec l'enzalutamide, et le Comité à l'instar du GOC convient qu'il est possible de contrer l'ostéopénie accrue grâce à un traitement de conservation de la masse osseuse. Tout bien pesé, le CEEP de même que le GOC et les cliniciens inscrits sont d'avis que l'enzalutamide a un profil d'innocuité maîtrisable.

Le CEEP discute des données disponibles sur les résultats rapportés par les patients de l'essai clinique PROSPER; la qualité de vie (QDV) en général des patients est similaire dans les deux groupes, et l'enzalutamide associé au TAA n'entraîne pas de détérioration de la QDV comparativement au TAA associé au placebo. Pour le Comité, cela est raisonnable dans le contexte du CPRCnm où l'on s'attend à ce que les patients jouissent d'une QDV relativement excellente et stable.

Le CEEP conclut que l'enzalutamide associé au TAA procure un bénéfice clinique net comparativement au TAA associé au placebo dans le traitement du CPRCnm. Pour en arriver à cette conclusion, il a pris en considération les résultats sur la SSM, importants dans la pratique clinique, le profil de toxicité maîtrisable, l'absence de détérioration notable de la QDV et le besoin d'options de traitement qui repoussent l'apparition des symptômes et la formation de métastases.

Le Comité discute de l'exposé commun de deux groupes de défense des patients. Les symptômes les plus préoccupants pour les patients sont la fatigue et la dysfonction sexuelle. Quelques patients ont été traités par l'enzalutamide; pour eux, la fatigue est un effet secondaire du traitement, mais ils ne savent pas si elle est attribuable au traitement par l'enzalutamide ou au traitement antiandrogénique concomitant. Les patients se disent prêts à tolérer des effets secondaires, comme la fatigue, la perte d'appétit, l'éruption cutanée et les étourdissements, si le traitement freine l'apparition de métastases. À l'instar des cliniciens inscrits, le Comité estime que les avantages de l'enzalutamide l'emportent sur le risque potentiel d'effets secondaires. Il conclut que l'enzalutamide comble des attentes des patients en freinant la progression de la maladie et l'apparition des symptômes, en constituant un choix de traitement supplémentaire et en maintenant la QDV.

Le CEEP délibère à propos du rapport cout/efficacité de l'enzalutamide combiné au TAA comparativement au TAA en monothérapie dans le traitement du CPRCnm. Alors que la plupart des intrants et des hypothèses du modèle semblent raisonnables, la méthode d'extrapolation de la survie est une limite importante qui a des répercussions sur l'effet différentiel. Le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a modifié le modèle en diminuant le bénéfice différentiel de SSM et de SG à long terme de l'enzalutamide associé au TAA comparativement au TAA en monothérapie. L'ampleur du bénéfice à long terme que procure l'enzalutamide est inconnue en raison de l'absence de données à long terme. Le Comité est donc d'accord avec le GOE sur l'hypothèse d'un gain moindre de survie, gain surestimé dans l'analyse de référence soumise qui évalue le rapport cout/efficacité différentiel (RCED). La meilleure estimation du GOE quant au RCED est plus élevée que le RCED proposé par le demandeur. Le Comité conclut qu'au prix indiqué l'enzalutamide combiné au TAA ne peut être considéré comme étant rentable par rapport au TAA en monothérapie.

En l'absence de comparaisons directes entre l'enzalutamide associé au TAA et l'apalutamide associé au TAA, le CEEP examine les résultats de la métaanalyse en réseau (MER) soumise. Alors que les méthodes d'analyse des indicateurs de résultat en ce qui a trait à l'efficacité reposent sur l'hypothèse des risques proportionnels, cette hypothèse n'est pas valide pour ce qui est de la SSM, du délai de chimiothérapie cytotoxique et du délai de progression biochimique. Au vu du risque de biais tenant à cette limite, du caractère incomplet des données sur la SG et des différences entre les essais SPARTAN (apalutamide) et PROSPER quant aux traitements après la progression de la maladie, le rapport cout/efficacité de l'enzalutamide combiné au TAA comparativement à l'apalutamide combiné au TAA demeure incertain.

Au sujet de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'enzalutamide associé au TAA dans le traitement du CPRCnm, le CEEP note que le principal facteur influant sur l'impact budgétaire différentiel est la part de marché prévue (la part de l'enzalutamide comparativement à celle de l'apalutamide dont l'usage a été autorisé récemment). D'autres facteurs entrent en jeu également, notamment la taille de la population de patients admissibles (CPRCnm à haut risque), le cout du médicament et la durée du traitement par l'enzalutamide. Tout bien considéré, le Comité conclut que l'impact budgétaire à l'échelle du Canada présenté dans l'analyse du demandeur est probablement sous-estimé et que cet impact serait en fait substantiel.

Le Groupe consultatif provincial (GCP) a demandé des conseils et des précisions au sujet de certains scénarios cliniques dans l'optique de la mise en œuvre :

- Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait que l'enzalutamide devrait être cessé à la progression radiographique de la maladie.
- Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait que les patients dont la maladie évolue pendant le TAA et un antiandrogène de première génération, comme le bicalutamide, devraient être évalués pour vérifier la survenue d'une réaction de sevrage antiandrogénique en surveillant le taux d'APS pendant six semaines avant de commencer l'enzalutamide.
- Il n'y a pas suffisamment de données probantes à ce jour pour recommander l'enzalutamide ou l'apalutamide de préférence à l'autre. Le choix entre les deux médicaments sera probablement fonction du cout global relatif, de l'offre de traitements, des valeurs et des préférences des patients et de facteurs cliniques comme la tolérance aux événements indésirables.
- Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait que les résultats de l'essai clinique PROSPER ne sont pas généralisables aux patients dont le TDAPS est supérieur à 10 mois.
- Quant à la séquence optimale des traitements du CPRC métastatique après le traitement de la maladie non métastatique par l'enzalutamide, le CEEP convient à l'instar du GOC et des cliniciens inscrits ayant transmis des observations que l'ajout de l'enzalutamide à l'arsenal thérapeutique peut avoir une incidence sur le choix du traitement de la maladie qui progresse au stade métastatique. Toutefois, le Comité ne peut formuler de recommandation éclairée quant à l'ordre optimal des traitements du CPRC métastatique pour cause d'insuffisance des données probantes étayant cette situation clinique.

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 deux groupes de défense des intérêts des patients, le Réseau canadien des survivants du cancer (RCSC) et Cancer de la prostate Canada (CPC);
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- des cliniciens inscrits;
- le GCP;
- le demandeur Astellas Pharma Canada.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement conditionnel de l'enzalutamide (Xtandi) combiné à un traitement de privation androgénique (antiandrogénique; TAA) dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) à haut risque de propagation (formation de métastases) si et seulement si les conditions ci-dessous sont respectées :

- améliorer le rapport coût/efficacité à un degré acceptable;
- voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire).

Si ces conditions ne sont pas remplies, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser l'enzalutamide combiné au TAA.

D'après la rétroaction au sujet de cette recommandation initiale, le GCP, le demandeur et les cliniciens inscrits y sont favorables. Ces parties prenantes soutiennent la conversion rapide de la recommandation initiale en recommandation finale. L'ACMTS n'a pas reçu de rétroaction des groupes de défense des patients.

Après avoir examiné la rétroaction, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale est admissible à la conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire, car les parties prenantes sont unanimes quant à la population clinique dont il est question dans la recommandation initiale. Les précisions au sujet des délibérations initiales du CEEP apportées par suite de la rétroaction des parties prenantes figurent dans la recommandation finale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue systématique a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'enzalutamide (Xtandi) combiné au traitement antiandrogénique (TAA) dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) à haut risque par comparaison avec le TAA en monothérapie.

Étude retenue : un essai clinique de phase III comparatif avec placebo et à répartition aléatoire

La revue systématique du PPEA porte sur un essai clinique de phase III comparatif avec placebo et à répartition aléatoire, l'étude PROSPER, qui évalue l'efficacité et l'innocuité de l'enzalutamide (Xtandi) combiné au TAA dans le traitement du CPRCnm à haut risque comparativement au TAA.

L'essai clinique PROSPER compte 1 401 patients répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1 dans le groupe de l'enzalutamide combiné au TAA (n = 933) et le groupe du TAA (n = 468). Les patients du groupe expérimental reçoivent l'enzalutamide oral à raison de 160 mg une fois par jour, soit quatre capsules de 40 mg, et un TAA continu par un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) ou par la castration chirurgicale (orchidectomie radicale) afin d'obtenir un taux de testostérone équivalant à la castration (< 50 ng/dl). Les patients du groupe du placebo reçoivent un TAA continu et un placebo en capsules appariées. Dans les deux groupes, le traitement se poursuit jusqu'à la progression étayée par la radiographie, le retrait du consentement ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. L'essai autorise la diminution ou l'interruption de dose et, chez les patients qui subissent un événement indésirable de grade 3-4 attribué au médicament à l'étude, l'interruption du traitement pendant une

semaine ou jusqu'à l'atténuation de la réaction indésirable jusqu'au grade 2 ou moins. Le traitement à l'étude reprend à la dose de 160 mg par jour ou à une dose réduite (120 ou 80 mg par jour) après consultation du médecin superviseur.

La durée de traitement médiane est respectivement de 18,4 mois et de 11,1 mois dans les groupes de l'enzalutamide et du placebo. À l'échéance de la collecte des données (28 juin 2017), le nombre de patients recevant les traitements à l'étude est de 634 dans le groupe de l'enzalutamide et de 176 dans le groupe du placebo.

Les critères d'inclusion à l'essai clinique PROSPER sont l'âge minimal de 18 ans, un adénocarcinome de la prostate sur la foi d'un examen histologique ou cytologique, résistant à la castration conformément à l'élévation du taux d'antigène prostatique spécifique (APS) à trois reprises à une semaine d'intervalle au moins avec un taux supérieur à 2 ng/ml au dernier dosage, un temps de doublement de l'APS de 10 mois ou moins durant le TAA continu. De plus, il ne devait y avoir aucun signe de maladie métastatique antérieure ou présente selon la tomodesintométrie ou l'imagerie par résonance magnétique des tissus mous et la scintigraphie osseuse du corps entier pour détecter la propagation osseuse. Les patients devaient avoir un taux de testostérone inférieur à 50 ng/dl et un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou de 1. Les patients prenant un médicament agissant sur le remodelage osseux devaient le prendre à une dose stable pendant au moins les quatre semaines avant la répartition aléatoire.

Population étudiée : âge médian de 74 ans; temps de doublement médian de l'APS au début de l'étude : 3,8 mois

Dans l'ensemble, les deux groupes sont bien équilibrés pour ce qui est des caractéristiques initiales. L'âge médian de la population en intention de traiter est de 74 ans dans le groupe de l'enzalutamide et de 73 ans dans le groupe du placebo. Au début de l'étude, le temps de doublement médian de l'APS est de 3,8 mois dans le groupe de l'enzalutamide et de 3,6 mois dans le groupe du placebo. La proportion de patients dont le temps de doublement de l'APS est inférieur à six mois est de 77 % dans les deux groupes. Quant à la proportion de patients faisant usage de médicaments agissant sur le remodelage osseux, elle est de 11 % dans le groupe de l'enzalutamide et de 10 % dans le groupe du placebo. Les deux groupes sont également bien équilibrés pour ce qui est des traitements antérieurs. La proportion de patients ayant subi une radiothérapie est de 46,5 % dans le groupe de l'enzalutamide et de 48,3 % dans le groupe du placebo. Des antécédents de chirurgie du cancer de la prostate sont rapportés par respectivement 52,8 % et 56,2 % des patients des groupes de l'enzalutamide et du placebo. La prostatectomie est l'intervention chirurgicale la plus courante dans les deux groupes (25,1 % du groupe de l'enzalutamide et 29,7 % du groupe du placebo).

Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement de la survie sans métastase d'importance clinique grâce à l'enzalutamide

La survie sans métastase (SSM), évaluée par un comité central indépendant, est le principal critère d'évaluation de l'étude; la SSM s'entend de la période allant de la répartition aléatoire à la progression radiographique de la maladie ou au décès dans les 112 jours de la cessation du traitement sans signes de progression radiographique, selon la première de ces deux éventualités. L'étude a déterminé trois principaux critères d'évaluation secondaires : le délai de progression biochimique, la survie globale (SG) et le délai d'instauration d'une nouvelle thérapie antinéoplasique. Les indicateurs de résultat secondaires exploratoires sont le délai de progression de la douleur, la survie sans chimiothérapie, la survie à cette maladie sans chimiothérapie, le taux de réponse selon l'APS (réduction de 50 %, de 90 % ou à un taux indétectable) et la qualité de vie (QDV).

Les résultats de l'analyse du principal critère d'évaluation démontrent une prolongation statistiquement significative de la SSM dans le groupe de l'enzalutamide combiné au TAA après un suivi médian de 18,5 mois; la SSM médiane est de 36,6 mois dans le groupe de l'enzalutamide associé au TAA et de 14,7 mois dans le groupe du placebo associé au TAA (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,292; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,241 à 0,352; $P < 0,0001$). Les résultats des analyses de sensibilité et des analyses par sous-groupes sont similaires à ceux de l'analyse principale. Les analyses de la SSM par sous-groupes sont fonction des caractéristiques que voici : temps de doublement de l'APS (< 6 mois ou ≥ 6 mois), utilisation de médicaments agissant sur le remodelage osseux au début de l'étude (oui ou non), âge au début de l'étude (\leq ou $>$ l'âge médian de 74 ans), indice fonctionnel ECOG au début de l'étude (0 ou 1), région géographique (Amérique du Nord, Europe et ailleurs dans le monde), le score Gleason total au diagnostic (≤ 7 ou ≥ 8) et le taux d'APS au début de l'étude (\leq ou $>$ la valeur médiane de 10,73 $\mu\text{g/l}$).

La survie globale est un critère d'évaluation secondaire clé prévu au protocole de l'étude PROSPER. Les résultats des première et deuxième analyses intermédiaires ne font pas ressortir de différence statistiquement significative entre l'enzalutamide et le placebo (RRI de 0,795; IC à 95 % de 0,580 à 1,089; RRI de 0,832; IC à 95 % de 0,654 à 1,059). À la première analyse intermédiaire, 103 patients (11 %) du groupe de l'enzalutamide et 62 patients (13,2 %) du groupe du placebo sont décédés. À la seconde, 184 patients (19,7 %) du groupe de l'enzalutamide et 104 patients (22,2 %) du groupe du placebo sont décédés. Lors de ces deux analyses, les données sur la survie globale étaient incomplètes, et le délai de décès médian n'était pas écoulé dans ni l'une ni l'autre des analyses.

Résultats rapportés par les patients : pas de différence entre les groupes

La QDV est un paramètre exploratoire dans l'essai clinique PROSPER. La qualité de vie liée à la santé (QVLS) est évaluée à l'aide des questionnaires FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy—Prostate) (bien-être physique, bien-être social/familial, bien-être émotionnel, douleur, symptômes du cancer de la prostate), EQ-5D (EuroQol 5-Dimensions) (santé en général, mobilité, autonomie, activités usuelles, douleur ou gêne, anxiété et dépression) et QLQ-PR25 (Quality of Life Questionnaire—Prostate 25 Module).

Les résultats pour ce qui est des questionnaires EQ-5D et QLQ-PR25 sont présentés de manière descriptive sans analyse statistique en bonne et due forme. Au début de l'étude, les scores FACT-P dans les deux groupes sont comparables, mais aucune analyse statistique comme telle n'est effectuée pour déceler une différence entre les groupes à ce moment-là. L'évaluation de la QDV à l'aide du questionnaire FACT-P est effectuée au début de l'étude et toutes les 16 semaines durant l'étude et après la cessation du traitement (chez les patients présents au suivi à long terme) pendant environ 41 mois. Le taux de réponse est élevé chez les patients qui demeurent dans l'étude (> 85 % pour toutes les visites). Les taux de réponse non ajustés diminuent dans une plus grande mesure dans le groupe du placebo en raison de l'attrition et du recrutement continu de patients jusqu'au verrouillage de la base de données (la semaine 97, respectivement 20 % et 39 % des patients des groupes du placebo et de l'enzalutamide rapportent des données sur la QDV). Le délai de déclin du score global FACT-P, critère d'évaluation secondaire exploratoire dans l'étude PROSPER, s'entend de la période allant de la répartition aléatoire à la première évaluation qui se solde par une diminution minimale de 10 points par rapport au score initial. La proportion de patients chez qui un tel déclin se produit est similaire dans les deux groupes : 54 % du groupe de l'enzalutamide et 51 % du groupe du placebo. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour ce qui est du délai de déclin du score FACT-P (RRI de 0,92; IC à 95 % de 0,79 à 1,08; $P = 0,3128$). Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative entre l'enzalutamide et le placebo pour ce qui est de la variation des scores FACT-P durant les phases de traitement et de suivi.

Innocuité : profil de toxicité maîtrisable, comparable dans les deux groupes

Dans les deux groupes, les réactions indésirables sont d'incidence et de gravité similaires en général. Des événements indésirables apparus au traitement (EIAT), tous grades confondus, surviennent chez 86,9 % des patients du groupe de l'enzalutamide et 77,4 % des patients du groupe du placebo. La fatigue est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans les deux groupes, plus fréquent dans le groupe de l'enzalutamide (32,47 %) que dans l'autre (13,55 %). D'autres EIAT courants sont les bouffées vasomotrices (enzalutamide : 13,01 %; placebo 7,74 %), l'hypertension (enzalutamide : 11,83 %; placebo : 5,16 %), la nausée (enzalutamide : 11,18 %; placebo 8,60 %) et les chutes (enzalutamide : 11,4 %; placebo : 4,1 %). La proportion de patients aux prises avec des EIAT de grade 3 ou 4 est de 31,4 % dans le groupe de l'enzalutamide et de 23,4 % dans le groupe du placebo. Les décès pour cause d'EI sont en proportion de 3,4 % dans le groupe de l'enzalutamide et de 0,6 % dans le groupe du placebo; des EIAT graves surviennent chez 24,3 % des patients du groupe de l'enzalutamide et 18,3 % des patients du groupe du placebo. L'hématurie est l'évènement indésirable grave le plus courant dans les deux groupes (enzalutamide : 2,2 %; placebo : 2,4 %). La proportion de patients qui abandonnent le traitement pour cause d'évènements indésirables est de 10,3 % dans le groupe de l'enzalutamide et de 7,5 % dans le groupe du placebo. La fatigue est le motif le plus fréquemment invoqué pour se retirer de l'étude dans le groupe de l'enzalutamide (2,2 %); aucun patient (0 %) du groupe du placebo ne se retire pour cette raison.

Les fractures sont plus fréquentes dans le groupe de l'enzalutamide (11,2 %) que dans le groupe du placebo (5,6 %). Les fractures les plus courantes dans le groupe de l'enzalutamide de l'étude PROSPER sont les fractures de côtes (4,2 %), les fractures par compression médullaire (1,8 %), les fractures du fémur (0,5 %) et les fractures d'un membre supérieur (0,5 %). La proportion de patients qui ont subi une fracture classée comme un EIG, un évènement de grade 3 ou plus ou un motif de cessation est respectivement de 2,8 %, de 2,4 % et de 0,2 %. Selon le rapport d'évaluation de l'Agence européenne des médicaments, le protocole de l'étude ne prévoit pas la classification des fractures en fractures non pathologiques ou en fractures pathologiques; l'on ne peut donc pas établir cette distinction d'après les données de l'essai clinique.

Quelques patients seulement (0,3 %) ont subi des convulsions durant le traitement par l'enzalutamide et aucun patient du groupe du placebo n'en a eu. Les trois évènements survenus dans le groupe de l'enzalutamide sont considérés comme étant graves et liés au médicament. Un patient a cessé le traitement par suite de convulsions.

Limites : pas de données comparatives directes avec l'apalutamide d'usage récemment autorisé

L'équipe des spécialistes de la méthodologie de recherche du PPEA a résumé et évalué d'un œil critique une métaanalyse en réseau (MER) présentée par le demandeur et une comparaison de traitements indirecte (CTI) publiée. La MER du demandeur évalue l'efficacité comparative de l'enzalutamide associé au TAA et de l'apalutamide associé au TAA. La CTI publiée compare l'enzalutamide combiné au TAA et l'apalutamide combiné au TAA sur les plans de l'efficacité et de la toxicité. L'équipe de la méthodologie a relevé plusieurs limites importantes dans la MER soumise par le demandeur et la comparaison indirecte publiée.

entre l'enzalutamide et l'apalutamide. La plus notable, les analyses des critères d'efficacité sont effectuées par des méthodes fondées sur l'hypothèse des risques proportionnels dans les études retenues. Cette hypothèse n'est pas valide pour la SSM, le délai de chimiothérapie cytotoxique et le délai de progression biochimique. D'autres techniques de modélisation, qui ne reposent pas sur les risques proportionnels, ne sont pas étudiées ni mentionnées. Le risque de biais attribuable à cette limite est incertain, et les résultats doivent être interprétés avec prudence. Les données sur la SG ne sont pas définitives tant dans l'essai clinique PROSPER que dans l'essai clinique SPARTAN, et il y a des différences entre les deux études pour ce qui est des traitements une fois que la maladie a évolué. Au vu de ces limites, l'on ne peut se prononcer quant à l'efficacité comparative de l'enzalutamide et de l'apalutamide du point de vue de la SG. À l'instar de l'équipe de la méthodologie de recherche, le CEEP convient que l'efficacité comparative de l'enzalutamide combiné au TAA et de l'apalutamide combiné au TAA demeure incertaine.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin de traitements qui ralentissent l'évolution vers les métastases

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes au Canada, à l'exclusion des cancers de la peau non mélaniques. En 2017, l'on a dénombré environ 22 000 nouveaux cas; le taux annuel de progression vers le CPRC métastatique est de 34 % et le taux de mortalité globale est de 16 %. Donc, un groupe de patients important est à haut risque de progression vers la maladie métastatique. Le CPRC désigne le cancer qui progresse en dépit d'un taux de testostérone correspondant à une castration. La progression biochimique caractérisée par la seule élévation du taux d'antigène prostatique spécifique (APS) est souvent le signe avant-coureur de l'évolution de la maladie vers des métastases osseuses ou viscérales. Il n'y a pas de traitements standards établis du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm). En 2018, le CEEP a recommandé le remboursement conditionnel de l'apalutamide combiné au TAA dans le traitement du CPRCnm à haut risque. Cependant, le médicament n'est pas encore remboursé au Canada. En l'absence d'option de traitement, l'observation ou le traitement antiandrogénique sont souvent recommandés en cas de progression biochimique sans signes de métastase. Il y a donc un besoin pressant d'options de traitement qui freinent la formation des métastases et l'apparition des symptômes.

Commentaires de cliniciens inscrits : l'enzalutamide peut avoir une incidence sur le choix du traitement de la maladie qui évolue vers le stade métastatique; les avantages l'emporteront sur les risques de toxicité

Deux cliniciens ont présenté un exposé commun et un autre clinicien a transmis des commentaires. Les cliniciens font remarquer que les options de traitement du CPRCnm et les données probantes cliniques à ce sujet sont limitées. Les options offertes à l'heure actuelle sont l'attente vigilante, la chimiothérapie, le bicalutamide et l'apalutamide. Il est suggéré de réserver l'enzalutamide aux patients courant un haut risque de formation de métastases. Les cliniciens estiment que l'utilisation de l'enzalutamide ou de l'apalutamide dans le traitement de la maladie non métastatique fait en sorte d'écartier la possibilité du traitement hormonal de deuxième génération dans le traitement de première intention de la maladie métastatique. Ils mentionnent également que tant du point de vue de l'incidence que de la prévalence, le nombre de patients sera élevé du fait que le cancer de la prostate est un cancer fréquent et au vu de la durée de traitement médiane relativement longue dans les essais cliniques PROSPER et SPARTAN. L'enzalutamide peut causer des effets secondaires graves, notamment la grande fatigue, et des interactions médicamenteuses; cependant, les avantages l'emporteront probablement sur les risques de toxicité. De l'avis des cliniciens, l'enzalutamide serait une option appropriée à considérer, une option utile, mais pas indispensable.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints d'un cancer de la prostate : maintenir la qualité de vie; avoir accès à une nouvelle option de traitement; repousser la chimiothérapie ou les soins palliatifs; freiner l'apparition des symptômes

Deux groupes de défense des intérêts de patients ont présenté un exposé commun. Les patients expriment un certain nombre de sentiments négatifs relatifs à leur expérience du cancer de la prostate. La fatigue et la dysfonction sexuelle sont les symptômes les plus souvent mentionnés comme ayant des répercussions sur les activités de la vie quotidienne et sur la QDV (respectivement 86 % et 68 %). Les patients mentionnent également le stress que suscitent l'incertitude, la douleur et l'instabilité psychomotrice la nuit. Quant à l'expérience relative aux traitements actuels du cancer de la prostate, l'effet secondaire le plus fréquent des traitements que reçoivent les patients est la fatigue. Cependant, dans leurs observations les patients ne précisent pas si cette fatigue est attribuable au cancer de la prostate, au traitement ou aux deux. Les patients se disent prêts à tolérer des effets secondaires, comme la fatigue, la perte d'appétit, l'éruption cutanée et les étourdissements, si le traitement peut retarder la formation de métastases. La moitié des répondants indiquent que la chimiothérapie n'est pas efficace dans la maîtrise d'aspects du cancer de la prostate.

Quant à leurs attentes à l'égard d'autres options de traitement, il s'agit principalement de maintenir la QDV, d'avoir accès à une nouvelle option de traitement, de repousser le plus possible la chimiothérapie ou les soins palliatifs et de freiner l'apparition des symptômes.

Valeurs des patients au sujet du traitement : quelques patients seulement (n = 3) ont été traités par l'enzalutamide

Deux des trois répondants traités par l'enzalutamide indiquent que la fatigue est un effet secondaire. Cependant, ils ne sont pas certains si la fatigue est attribuable au traitement par l'enzalutamide ou au TAA concomitant.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

Le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/utilité (effets cliniques mesurés par les années de vie ajustées en fonction de la qualité [AVAQ] gagnées) et une analyse cout/efficacité (effets cliniques mesurés par les années de vie gagnées) comparant l'enzalutamide combiné au TAA au TAA en monothérapie ou à l'apalutamide dans le traitement du CPRCnm.

Fondement du modèle économique : intrants cliniques et intrants économiques

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

Les couts pris en compte dans l'analyse sont les couts du traitement médicamenteux, de la prise en charge de la maladie, des traitements subséquents, des soins palliatifs et des EI.

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

L'enzalutamide coute 29,19 \$ la capsule de 40 mg. À la posologie recommandée de 160 mg (quatre capsules de 40 mg) par la voie orale une fois par jour, l'enzalutamide coute 116,78 \$ par jour ou 3 269,88 \$ par cycle de 28 jours.

L'apalutamide coute 28,34 \$ le comprimé de 60 mg. À la posologie recommandée de 240 mg (quatre comprimés de 60 mg) par la voie orale une fois par jour, l'apalutamide coute 113,36 \$ par jour ou 3 174,08 \$ par cycle de 28 jours.

Le bicalutamide coute 1,27 \$ le comprimé de 50 mg. À la posologie recommandée de 50 mg une fois par jour, le bicalutamide coute 1,27 \$ par jour et 35,56 \$ par cycle de 28 jours.

Traitement antiandrogénique (TAA) :

Le leuprolide coute 39,60 \$ le mg. À la posologie recommandée d'une injection dépôt sous-cutanée de 22,5 mg tous les trois mois, le leuprolide coute 10,60 \$ par jour et 297 \$ par cycle de 28 jours.

Estimation du rapport cout/efficacité : pas rentable au prix indiqué

Le CEEP délibère à propos du rapport cout/efficacité de l'enzalutamide associé au TAA dans le traitement du CPRCnm et conclut qu'il n'est pas rentable au prix indiqué comparativement au TAA en monothérapie. Le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) évalué dans l'analyse de référence du demandeur est inférieur au RCED issu de l'analyse du GOE. L'écart est principalement attribuable à la réduction par le GOE du bénéfice différentiel de SSM et de SG de l'enzalutamide associé au TAA par rapport au TAA en monothérapie. Plus précisément, le GOE a apporté les deux modifications que voici :

Ajustement du paramètre gamma de la prévision de la SSM avec le placebo pour obtenir un écart de SSM moins favorable entre l'enzalutamide et le placebo.

Ajustement des paramètres de la fonction Weibull pour le TAA en monothérapie pour obtenir un écart de SG à long terme moins favorable entre l'enzalutamide et le placebo.

Le facteur qui influe le plus sur l'efficacité différentielle de l'enzalutamide associé au TAA par rapport au TAA en monothérapie est la prévision du bénéfice au stade métastatique de la maladie. La différence de cout tient au cout d'acquisition des médicaments et au cout des médicaments au stade métastatique de la maladie. Ainsi, le CEEP entérine les analyses du GOE et partage l'avis de celui-ci quant aux limites du modèle économique soumis. Il conclut que l'enzalutamide associé au TAA n'est pas rentable comparativement au TAA en monothérapie au prix indiqué.

En l'absence de comparaisons directes entre l'enzalutamide associé au TAA et l'apalutamide associé au TAA, le demandeur a présenté une métaanalyse en réseau (MER). Alors que les méthodes d'analyse des indicateurs de résultat en ce qui a trait à l'efficacité reposent sur l'hypothèse des risques proportionnels, cette hypothèse n'est pas valide pour ce qui est de la SSM, du délai de chimiothérapie cytotoxique et du délai de progression biochimique. Au vu du risque de biais tenant à cette limite, du caractère incomplet des données sur la SG et des différences entre les essais SPARTAN (apalutamide) et PROSPER quant aux traitements après la progression de la maladie, le rapport cout/efficacité de l'enzalutamide combiné au TAA comparativement à l'apalutamide combiné au TAA est incertain.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire sous-estimé, probablement substantiel en réalité

Pour évaluer la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'enzalutamide combiné au TAA dans le traitement du CPRCnm, le demandeur a présenté une analyse d'impact budgétaire au Canada s'étalant sur trois ans. Les facteurs influant sur l'impact budgétaire sont la part de marché prévue (la part de l'enzalutamide comparativement à celle de l'apalutamide), la taille de la population de patients admissibles (prévalence du CPRCnm), le coût du médicament et la durée du traitement par l'enzalutamide. Tout bien considéré, le Comité conclut que l'impact budgétaire à l'échelle du Canada présenté dans l'analyse du demandeur est probablement sous-estimé et que cet impact serait en fait substantiel.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

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

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue-pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

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

- Les D^{rs} Christian Kollmannsberger et Henry Conter qui ont été exclus du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Comme la recommandation initiale satisfait les critères de conversion rapide en recommandation finale, il n'y a pas eu de reconsidération, de délibération et de vote en vue de la recommandation finale.

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'enzalutamide dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique, deux membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, les deux ont été exclus 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"> Les patients dont il est question ci-dessous sont-ils admissibles au traitement par l'enzalutamide? <ul style="list-style-type: none"> Les patients dont le temps de doublement de l'APS est > 10 mois. Les patients dont l'indice fonctionnel ECOG est ≥ 2. 	<ul style="list-style-type: none"> L'un des critères d'admissibilité à l'essai clinique PROSPER veut que les patients soient à haut risque de formation de métastases, lequel s'entend d'un temps de doublement de l'APS ≤ 10 mois durant le TAA continu. À l'instar du GOC, le CEEP convient que les données probantes sont insuffisantes pour offrir une recommandation éclairée quant à l'utilisation de l'enzalutamide combiné au TAA chez les patients dont le temps de doublement de l'APS est > 10 mois. L'un des critères d'admissibilité à l'essai clinique PROSPER veut que les patients aient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. L'étude ne permet pas de conclure quoi que ce soit quant au bénéfice du traitement chez les patients dont l'indice ECOG est de 2. Cependant, le CEEP partage l'avis du GOC voulant qu'il soit raisonnable d'après l'expérience clinique et le profil d'effets secondaires maîtrisables d'offrir l'enzalutamide aux patients dont l'état fonctionnel est bon.
<ul style="list-style-type: none"> Quel est l'intervalle approprié entre la cessation du bicalutamide et l'instauration de l'enzalutamide chez les patients recevant un TAA (p. ex., analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines plus antiandrogène comme le bicalutamide)? 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait que les patients dont la maladie évolue pendant le TAA et un antiandrogène de première génération, comme le bicalutamide, devraient être évalués pour vérifier la survenue d'une réaction de sevrage antiandrogénique en surveillant le taux d'APS pendant six semaines avant de commencer l'enzalutamide.
<ul style="list-style-type: none"> Quel est au juste le critère d'arrêt de l'enzalutamide (c.-à-d. définition de la progression)? 	<ul style="list-style-type: none"> À l'instar du GOC, le CEEP convient que le traitement devrait être cessé s'il y a une progression radiographique de la maladie.
<ul style="list-style-type: none"> Quelles sont les situations cliniques où l'apalutamide ou l'enzalutamide serait le traitement de préférence du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique : <ul style="list-style-type: none"> Y a-t-il des situations cliniques précises où l'apalutamide ou l'enzalutamide serait le traitement de prédilection (p. ex., l'apalutamide qui occasionne moins d'effets toxiques au SNC pourrait être plus sûr chez les patients aux antécédents de convulsions)? 	<ul style="list-style-type: none"> Il n'y a pas suffisamment de données probantes à ce jour pour recommander l'enzalutamide ou l'apalutamide de préférence à l'autre. Le choix entre les deux médicaments sera probablement fonction du coût global relatif, de l'offre de traitements, des valeurs et des préférences des patients et de facteurs cliniques comme la tolérance aux événements indésirables. À l'instar du GOC, le CEEP convient qu'il n'est pas possible de tirer une conclusion ferme quant au traitement préférable chez les patients aux antécédents de trouble du SNC (p. ex., convulsions, déficience mentale), car ces patients sont peu nombreux dans les essais cliniques PROSPER et SPARTAN.
<ul style="list-style-type: none"> Quelles sont les options de traitement (p. ex., abiratérone ou chimiothérapie) de la maladie métastatique après l'enzalutamide dans le traitement de la maladie non métastatique? 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP convient à l'instar du GOC et des cliniciens inscrits ayant transmis des observations que l'ajout de l'enzalutamide à l'arsenal thérapeutique peut avoir une incidence sur le choix du traitement de la maladie qui progresse au stade métastatique. Toutefois, les données probantes insuffisantes ne peuvent nous renseigner sur cette situation clinique et le Comité ne peut formuler de recommandation éclairée quant à l'ordre optimal des traitements du CPRC métastatique après le traitement de la maladie non métastatique par l'enzalutamide. Les provinces devront se pencher sur cette question à la mise en œuvre du remboursement de l'enzalutamide associé au traitement antiandrogénique, et il serait utile d'entreprendre une démarche pancanadienne d'élaboration de lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes au sujet de la séquence des traitements.

APS = antigène prostatique spécifique; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS; CPRC = cancer de la prostate résistant à la castration; GCP = groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique du PPEA; SNC = système nerveux central; TAA = traitement antiandrogénique; TDAPS = temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique.