

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

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

Médicament	enzalutamide (Xtandi)
Critère de remboursement demandé	En combinaison avec un traitement antiandrogénique, dans le traitement du cancer de la prostate sensible à la castration métastatique
Demandeur	Astellas Pharma Canada
Fabricant	Astellas Pharma Canada
Date de l'avis de conformité	Le 2 juin 2020
Date de présentation de la demande	Le 24 février 2020
Parution de la recommandation initiale	Le 3 septembre 2020
Parution de la recommandation finale	Le 23 septembre 2020

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 déterminent que les critères de conversion rapide d'une recommandation initiale en recommandation finale sont remplis et que le réexamen de la recommandation initiale n'est pas nécessaire.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	À la posologie recommandée de 160 mg (quatre capsules de 40 mg) administrés en une seule prise par jour par voie orale, l'enzalutamide coûte 3 270 \$ par cycle de 28 jours.
Recommandation du CEEP <input type="checkbox"/> Rembourser <input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions* <input type="checkbox"/> Ne pas rembourser * Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.	<p>Le CEEP recommande le remboursement de l'enzalutamide en combinaison avec un traitement antiandrogénique (TAA) chez les patients atteints d'un cancer de la prostate sensible à la castration métastatique (CPSCm), sous réserve de la condition suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • amélioration du rapport cout/efficacité jusqu'à un niveau acceptable. <p>Les patients doivent être atteints d'un cancer sensible à la castration (c.-à-d. ne pas avoir reçu de TAA au préalable dans un contexte de maladie métastatique ou suivre un TAA depuis au plus six mois) et présenter un bon indice fonctionnel et aucun facteur de risque de convulsions. Le traitement devrait se poursuivre jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie.</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation parce qu'il est convaincu que l'enzalutamide combiné au TAA procure un bénéfice clinique net comparativement au TAA en monothérapie, ou au TAA combiné à un antiandrogène non stéroïdien (AANS), compte tenu de l'allongement cliniquement et statistiquement significatif de la survie sans progression radiographique (SSPr) et de la survie globale (SG), du profil de toxicité maîtrisable et de l'absence de détérioration de la qualité de vie (QV).</p> <p>Le CEEP conclut également que l'enzalutamide combiné au TAA répond aux valeurs des patients telles que l'absence de détérioration de la QV; le retardement de l'évolution de la maladie, de l'apparition des symptômes et du recours à la chimiothérapie; ainsi que la maîtrise des effets secondaires et l'offre d'une option supplémentaire de traitement.</p> <p>Cependant, au prix indiqué, le traitement par l'enzalutamide combiné au TAA ne s'avère pas rentable par rapport aux comparateurs pertinents, et il faudrait réduire son prix pour amener son rapport cout/efficacité à un niveau acceptable. En outre, l'obtention de données plus complètes sur l'efficacité clinique du traitement à partir des études ARCHES et ENZAMET aiderait à réduire l'incertitude associée aux extrapolations de la SSPr et de la SG et à établir le rapport cout/efficacité véritable du traitement. L'impact budgétaire du traitement est par ailleurs sous-estimé, étant donné le faible gain de part de marché auquel s'attend le promoteur à cause des autres traitements à faible cout, comme le docétaxel combiné au TAA et le TAA en monothérapie.</p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Entente sur le prix visant à améliorer le rapport cout/efficacité et à diminuer l'impact budgétaire</p> <p>Le CEEP ayant conclu au bénéfice clinique net de l'enzalutamide combiné au TAA, il recommande aux provinces et aux territoires de négocier des ententes de prix ou des structures de cout qui amélioreraient le rapport cout/efficacité du traitement. Une réduction substantielle du prix de l'enzalutamide sera nécessaire pour améliorer le rapport cout/efficacité du traitement et diminuer l'impact budgétaire prévu.</p>

Option à privilégier parmi les traitements ciblant la voie du récepteur aux androgènes (ARAT)

Les données probantes actuelles sont insuffisantes pour prendre une décision éclairée concernant l'emploi de l'enzalutamide combiné au TAA comparativement à d'autres médicaments ciblant la voie du récepteur des androgènes (p. ex., apalutamide, abiratérone combiné à la prednisone). Ne pouvant donc se prononcer sur ce sujet, le Comité reconnaît que les provinces et les territoires devront aborder cette question au moment de la mise en œuvre du remboursement d'autres ARAT.

Séquence des traitements administrés après l'enzalutamide combiné au TAA dans la prise en charge du CPSCm

Le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation éclairée sur la séquence optimale d'administration des traitements du CPSCm lorsque la maladie évolue après un traitement combinant l'enzalutamide et le TAA et devient résistante à la castration, du fait du manque de données probantes permettant d'évaluer cette situation clinique. Le CEEP et le groupe d'orientation clinique (GOC) reconnaissent qu'il n'existe pas, pour le moment, de données probantes de niveau élevé permettant d'établir la séquence d'administration des ARAT qui ont un mode d'action identique. Les provinces et les territoires devront aborder cette question au moment de la mise en œuvre du remboursement du traitement et il serait utile qu'ils établissent une approche nationale pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique permettant de déterminer cette séquence.

Administration séquentielle ou concomitante du docétaxel

Même si le docétaxel et l'enzalutamide pouvaient être administrés l'un après l'autre dans l'étude ARCHES, et simultanément dans l'étude ENZAMET, on ne dispose pas de données suffisantes, à l'heure actuelle, pour appuyer cette approche dans le contexte canadien. Dans la pratique courante, l'enzalutamide ne devrait donc pas être administré en combinaison avec le docétaxel ou juste après celui-ci.

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 couramment diagnostiqué chez les hommes au Canada, à l'exclusion des cancers de la peau non mélaniques. Il représente la troisième cause de mortalité par cancer chez les hommes au Canada, avec un taux de survie à cinq ans de 29,8 %. En 2020, on estime qu'il y aura 22 900 nouveaux cas de cancer de la prostate (soit un cancer sur cinq chez les hommes) et 4 100 décès liés à ce cancer. Environ 2 000 à 3 000 Canadiens recevront un diagnostic de CPSCm. Même si, traditionnellement, le TAA a toujours été la pierre angulaire du traitement du CPSCm en première intention, l'ajout du docétaxel chez les patients ayant une charge tumorale plus élevée a permis d'améliorer les résultats, ce qui en fait aujourd'hui le traitement de référence chez les patients qui peuvent tolérer la chimiothérapie. Presque tous les patients atteints de CPSCm répondront initialement au traitement de première intention, mais la maladie finira par évoluer vers un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC). En avril 2020, l'ACMTS a émis une recommandation de remboursement sous réserve de conditions sur l'apalutamide dans le traitement du CPSCm; toutefois, ce médicament n'est actuellement pas remboursé par les provinces et les territoires dans cette indication. Le traitement combinant l'abiratérone et la prednisone est en cours d'examen auprès de l'ACMTS (au moment de cette publication, la recommandation initiale concernant l'abiratérone était suspendue). Les commentaires des membres du GOC et de cliniciens inscrits font état du besoin continu de nouveaux traitements dotés de profils de toxicité maîtrisables et permettant de prolonger la période de sensibilité à la castration chez ces patients.

Le CEEP a délibéré sur les résultats de deux essais cliniques de phase III, multinationaux, à répartition aléatoire (les études ARCHES et ENZAMET), qui comparent l'efficacité et l'innocuité de l'enzalutamide combiné au TAA à celles du TAA en monothérapie (étude ARCHES) et du TAA en combinaison avec un AANS (étude ENZAMET), chez des hommes adultes atteints de CPSCm. De façon générale, il s'agit de deux essais contrôlés randomisés bien conçus, et les populations de patients correspondent aux critères de remboursement demandés. La SSPr, le critère d'évaluation principal de l'étude ARCHES, et la SG, le critère d'évaluation principal de l'étude ENZAMET, sont significatives sur le plan statistique et clinique et avantagent l'enzalutamide combiné au TAA. Les critères d'évaluation secondaires de l'étude ARCHES (y compris, le temps écoulé jusqu'à la progression de l'antigène prostatique spécifique [APS], le temps écoulé jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique, ainsi que le temps écoulé avant l'aggravation des symptômes urinaires) et ceux de l'étude ENZAMET (SSP clinique et SSP de l'APS) donnent également un avantage statistiquement significatif à l'enzalutamide. Dans les deux essais, les données relatives à la SG sont incomplètes (SG médiane non atteinte dans les deux groupes), mais, dans l'étude ENZAMET, les résultats de l'analyse donnent un avantage statistiquement significatif à l'enzalutamide. Dans l'ensemble, le CEEP, les membres du GOC et les cliniciens inscrits concluent que l'allongement de la SSPr et de la SG observé dans les essais revêt une importance clinique pour les patients qui sont atteints de cette maladie incurable. Il est en effet essentiel de pouvoir étendre la période de sensibilité à la castration, car la transition du CPSCm au CPRC métastatique représente un événement clinique important, associé à un fardeau symptomatique plus lourd, à une baisse de la QV et à un raccourcissement de la survie.

Le CEEP a examiné le profil d'innocuité de l'enzalutamide combiné au TAA, qui se fonde sur les résultats des études ARCHES et ENZAMET, et note que la fréquence et la gravité des effets indésirables (EI) sont largement comparables entre les deux groupes et concordent avec le profil d'innocuité de l'enzalutamide chez les patients atteints d'un cancer métastatique résistant à la castration. Dans l'étude ARCHES, les EI de grade 3 ou plus qui sont signalés le plus souvent sont l'hypertension, l'asthénie et la fatigue et leur fréquence est supérieure dans le groupe du TAA en monothérapie. Dans l'étude ENZAMET, la neutropénie fébrile, l'hypertension, la baisse du nombre de neutrophiles et la fatigue qui figurent parmi les EI de grade 3 à 5 les plus courants, survenus plus fréquemment dans le groupe de l'enzalutamide. Les événements de neutropénie fébrile se sont surtout produits durant la phase précoce du traitement par le docétaxel. Notons que, dans les deux essais, très peu de patients ont subi des convulsions pendant le traitement (celles-ci sont survenues uniquement dans le groupe de l'enzalutamide au cours de l'étude ENZAMET, et dans les deux groupes à une fréquence comparable au cours de l'étude ARCHES). Le CEEP estime que l'enzalutamide est contraindiqué en présence de facteurs de risque de convulsions, et note qu'il est associé à un risque faible, mais accru, de fractures. À l'instar du GOC, il convient qu'il est possible de contrer l'ostéopénie accrue grâce à un traitement de maintien de la densité 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 a examiné les données disponibles sur les résultats rapportés par les patients tirées des études ARCHES et ENZAMET; en général, la QV est similaire dans les deux groupes et l'enzalutamide combiné au TAA n'entraîne pas de détérioration comparativement au TAA combiné au placebo (étude ARCHES) ou au TAA combiné à un AANS (étude ENZAMET). Pour le Comité, ce résultat semble raisonnable dans le contexte du CPSCm, où l'on s'attend à ce que la QV soit relativement bonne et stable.

Le CEEP a examiné une méta-analyse en réseau (MR) transmise par le promoteur qui compare l'efficacité de l'enzalutamide combiné au TAA à celle d'autres traitements pertinents (c.-à-d. abiratérone combinée à la prednisone, docétaxel, apalutamide, AANS, placebo [tous ces traitements étant administrés en combinaison avec le TAA] et TAA en monothérapie). Les résultats de la MR avantagent l'enzalutamide combiné au TAA en ce qui a trait à la SG pour la comparaison avec le TAA combiné au placebo ou le TAA combiné à un AANS, et favorisent l'enzalutamide en ce qui a trait à la SSPr pour la comparaison avec le TAA combiné au placebo ou le docétaxel combiné au TAA. Quant à la comparaison avec l'abiratérone combinée à la prednisone et au TAA et avec l'apalutamide combiné au TAA, l'enzalutamide combiné au TAA ne procure pas de bénéfice statistiquement significatif sur le plan de la SSPr ou de la SG. Comme le note l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS, la MR comporte des limites ayant trait à l'hétérogénéité entre les méthodologies et les populations des études, ce qui soulève des préoccupations. En accord avec le GOC et l'équipe de la méthodologie, le CEEP déconseille de se fonder sur la MR pour tirer des conclusions quant à l'ampleur de l'effet de l'enzalutamide combiné au TAA comparativement aux autres traitements, en l'absence de données probantes directes plus robustes tirées d'études randomisées.

Le CEEP conclut que l'enzalutamide combiné au TAA procure un bénéfice clinique net comparativement au TAA en monothérapie ou combiné à un AANS. Cette conclusion repose sur l'importance clinique et la signification statistique des résultats relatifs à l'allongement de la SSPr et de la SG, le profil de toxicité maîtrisable du traitement et l'absence de détérioration de la QV.

Le CEEP a passé en revue les commentaires transmis par un groupe de défense des intérêts des patients de la Société canadienne du cancer. D'après ces commentaires, les principaux symptômes du CPSCm comprennent les troubles vésicaux ou intestinaux, la fatigue et la dysfonction sexuelle. Quelques patients avaient déjà été traités par l'enzalutamide; ils font état d'effets secondaires, soit la diarrhée, le gain de poids, la fatigue, les bouffées de chaleur et la perte de masse musculaire. La majorité des patients déjà traités par l'enzalutamide signalent des améliorations de leur cancer. Le Comité convient que les bénéfices du traitement par l'enzalutamide combiné au TAA l'emportent sur le risque d'effets indésirables et conclut donc que ce traitement répond à des valeurs importantes pour les patients, à savoir qu'il ne détériore pas la QV, retarde l'évolution de la maladie ainsi que l'apparition des symptômes et le recours à la chimiothérapie, présente des effets secondaires maîtrisables et offre une option thérapeutique supplémentaire.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité de l'enzalutamide combiné au TAA dans le traitement du CPSCm, comparativement au TAA en monothérapie, au docétaxel combiné au TAA, à l'apalutamide combiné au TAA, ainsi qu'à l'abiratérone combinée à la prednisone et au TAA. Le manque de données permettant d'établir la durée de l'effet du traitement et d'extrapoler les données sur la SG à long terme accentue l'incertitude liée à l'ampleur du bénéfice associé à l'enzalutamide. Il conclut que le traitement n'est pas rentable au prix indiqué par rapport aux comparateurs actuels pertinents, et qu'une réduction de son prix serait nécessaire pour amener son rapport cout/efficacité à un niveau acceptable. L'obtention de données plus complètes sur l'efficacité clinique du traitement à partir des études ARCHES et ENZAMET aiderait à réduire l'incertitude associée aux extrapolations de la SSPr et de la SG, et à établir le rapport cout/efficacité véritable de l'enzalutamide combiné au TAA.

Le CEEP a examiné la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'enzalutamide combiné au TAA dans le traitement du CPSCm et note que l'impact budgétaire de ce traitement pourrait être sous-estimé à cause du faible gain de part de marché auquel s'attend le promoteur aux dépens autres traitements à faible cout du CPSCm (c.-à-d. le docétaxel combiné au TAA et le TAA en monothérapie).

Le Comité examine en dernier lieu les commentaires transmis par le GCP, en particulier sur les facteurs concernant les traitements actuellement remboursés, la population admissible, la mise en œuvre, ainsi que la séquence d'administration et la priorité des traitements. Ces questions sont abordées en détail au tableau récapitulatif de l'annexe 1.

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 promoteur;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, la Société canadienne du cancer;
- les commentaires de cliniciens inscrits : un compte rendu collectif provenant de cliniciens participant au Comité consultatif sur les médicaments (CCM) contre les maladies génito-urinaires d'Action Cancer Ontario; et deux comptes rendus individuels, l'un transmis par un clinicien de l'Odette Cancer Centre de l'Hôpital Sunnybrook, en Ontario, et l'autre par un clinicien praticien en Ontario;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- des cliniciens inscrits (un exposé collectif au nom d'Action cancer Ontario);
- le demandeur, Astellas Pharma Canada;
- le GCP.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconisait le remboursement de l'enzalutamide combiné au TAA dans le traitement du CPSCm, sous réserve de la condition suivante :

- amélioration du rapport cout/efficacité jusqu'à un niveau acceptable.

Les commentaires reçus au sujet de la recommandation initiale indiquent que le GCP, le promoteur et les cliniciens inscrits sont favorables à la recommandation, et proposent de l'entériner en tant que recommandation finale.

La présidente et les membres du CEEP ont examiné les commentaires et jugent que la recommandation initiale du CEEP est admissible à une conversion rapide en recommandation finale sans qu'elle fasse l'objet d'un réexamen, car le consensus est unanime de la part des parties prenantes sur la population clinique recommandée qui est décrite dans la recommandation initiale du CEEP. Les éclaircissements relatifs aux commentaires des parties prenantes qui renvoient aux délibérations initiales du CEEP sont ajoutés à la recommandation finale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'enzalutamide combiné au TAA, par rapport au TAA en monothérapie ou combiné à un AANS, dans le traitement du CPSCm.

Études retenues : deux essais randomisés de phase III, multinationaux et en cours (ARCHES et ENZAMET)

La revue systématique du PPEA inclut deux essais comparatifs randomisés (les études ARCHES et ENZAMET), qui évaluent l'efficacité et l'innocuité de l'enzalutamide dans le traitement du CPSCm.

Étude ARCHES

L'étude ARCHES a été menée chez 1 150 patients répartis au hasard selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant l'enzalutamide (160 mg par jour) combiné au TAA (n = 574), l'autre recevant un placebo combiné au TAA (n = 576). La répartition aléatoire a été stratifiée selon le volume tumoral (faible ou élevé) et l'administration antérieure d'une chimiothérapie par le docétaxel pour traiter le cancer de la prostate (nombre de cycles : 0, 1 à 5, ou 6). Deux patients dans le groupe de l'enzalutamide et deux dans celui du placebo n'ont pas reçu les traitements assignés. À la date de collecte des données, le 14 octobre 2018, 76,1 % des patients (n = 437) continuaient de recevoir l'enzalutamide et 57,6 % (n = 332), le placebo. La durée médiane du traitement était de 12,8 mois (extrêmes de 0,2 à 26,6) dans le groupe de l'enzalutamide et de 11,6 mois (extrêmes de 0,2 à 24,6) dans celui du placebo.

Les critères d'admission à l'essai étaient les suivants : hommes adultes atteints d'un adénocarcinome de la prostate confirmé par un examen anatomopathologique, sans différenciation neuroendocrinienne, tumeur présentant des caractéristiques de cellules en bague à chaton ou de petites cellules; cancer de la prostate métastatique confirmé par une scintigraphie osseuse positive ou par la présence de lésions métastatiques à la TDM ou à l'IRM; patients en état de poursuivre le TAA par un agoniste ou un antagoniste de

l'hormone de libération des gonadotrophines pendant le traitement à l'étude, ou ayant subi une orchidectomie bilatérale, après le premier jour de la répartition aléatoire, et indice fonctionnel ECOG (pour Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1. Les patients qui avaient été soumis à six cycles ou moins de docétaxel, ayant pris fin dans les deux mois suivant la répartition aléatoire, et chez qui la maladie n'avait pas évolué étaient admissibles à l'étude.

Étude ENZAMET

L'étude ENZAMET a été menée chez 1 125 patients répartis au hasard de manière centralisée selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant l'enzalutamide (160 mg par jour) combiné au TAA (n = 563), l'autre un AANS combiné au TAA (n = 562). Le choix du type d'AANS (bicalutamide [50 mg par jour], nilutamide [150 mg par jour] ou flutamide [250 mg trois fois par jour]) était laissé à la discrétion du médecin traitant. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le volume tumoral (faible ou élevé), le centre où se déroulait l'étude, l'administration d'un traitement bloquant la résorption osseuse (oui ou non), la présence d'affections comorbides d'après le questionnaire Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27; 0 ou 1, ou 2 ou 3), ainsi que l'emploi de docétaxel prévu tôt (oui ou non).

Quatre patients dans le groupe de l'AANS n'ont pas reçu les traitements assignés. À la date de collecte des données, 64,3 % des patients (n = 362) continuaient de recevoir l'enzalutamide et 35,9 %, l'AANS (n = 202).

Les critères d'admission à l'essai étaient les suivants : hommes adultes atteints d'un adénocarcinome de la prostate métastatique confirmé par tomographie osseuse au technétium 99 m, ou les deux; indice fonctionnel ECOG de 0 à 2. Les patients étaient également admissibles s'ils avaient reçu un traitement de suppression de la testostérone ayant débuté jusqu'à 12 semaines avant la répartition aléatoire, ou si ce traitement leur avait été administré en adjuvant pendant 24 mois au maximum et avait pris fin au moins 12 mois auparavant. De plus, les patients qui avaient commencé le docétaxel avant l'admission à l'étude restaient admissibles s'ils toléraient des doses complètes de docétaxel (75 mg/m²) combiné au TAA, répondaient à tous les critères d'admissibilité de l'essai pendant le traitement par le docétaxel, et n'avaient pas reçu plus de deux cycles de traitement avant la répartition aléatoire. Les patients qui n'avaient pas encore commencé le docétaxel pouvaient le faire au moins quatre semaines avant de commencer l'enzalutamide, mais pas plus de six semaines après la répartition aléatoire.

Population étudiée : âge médian de 70 ans dans l'étude ARCHES et de 69 ans dans l'étude ENZAMET, caractéristiques initiales bien équilibrées

Étude ARCHES

Dans l'ensemble, les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées. L'âge médian était de 70 ans (enzalutamide : 70,0 [extrêmes de 46 à 92], placebo : 70,0 [extrêmes de 42 à 92]) et la majorité des patients dans les deux groupes étaient de race blanche (enzalutamide : 81,2 %; placebo : 79,9 %) ou asiatique (enzalutamide : 13,1 %; placebo : 13,9 %) et présentaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (enzalutamide : 78 %; placebo : 76,9 %). Une grande proportion des patients avaient un score de Gleason d'au moins 8 (enzalutamide : 67,2 %; placebo : 64,8 %) et plus de la moitié d'entre eux étaient atteints d'une maladie à volume élevé (enzalutamide : 61,7 %; placebo : 64,8 %). La majorité des patients présentaient des métastases aux os uniquement (44,6 % du nombre total) ou des métastases aux os et aux tissus mous (39,8 %), évaluées dans le cadre d'un examen central indépendant. La plupart des patients n'avaient pas reçu de docétaxel au préalable (enzalutamide : 82,1 %; placebo : 82,3 %).

Étude ENZAMET

Dans l'ensemble, les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées. L'âge médian était de 69 ans (enzalutamide : 69,2 [intervalle interquartile de 63,2 à 74,5]; AANS : 69,0 [intervalle interquartile de 63,6 à 74,5]) et une grande proportion des patients avaient un score de Gleason compris entre 8 et 10 (enzalutamide : 60 %; AANS : 57 %). Les deux groupes étaient également équilibrés quant à l'indice ECOG, égal à 0 chez 72,1 % des patients du groupe de l'enzalutamide et 71,9 % de ceux du groupe de l'AANS, et à 1 chez 26,9 % des patients du groupe de l'enzalutamide et 26,6 % de ceux du groupe de l'AANS. En tout, 11 % des patients dans le groupe de l'enzalutamide et 12 % dans celui de l'AANS présentaient des métastases viscérales. Plus de la moitié des patients étaient atteints d'une maladie à volume élevé (enzalutamide : 52 %; AANS : 53 %). En outre, 10,3 % des patients dans le groupe de l'enzalutamide et 9,8 % dans celui de l'AANS recevaient un traitement bloquant la résorption osseuse et la plupart se situaient dans la strate de 0 à 1 de l'ACE-27 (enzalutamide : 74,6 %; AANS : 75,0 %).

Globalement, 44,6 % des patients avaient déjà reçu du docétaxel (enzalutamide : 45,1 %; AANS : 44,1 %), et 42,8 % dans le groupe de l'enzalutamide par rapport à 42,1 % dans celui de l'AANS avaient reçu au moins une dose de docétaxel après la répartition aléatoire. Environ, un tiers des patients avaient reçu six cycles de docétaxel (enzalutamide : 27,9 %; AANS : 32,3 %).

Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement cliniquement significatif de la SSPr et de la SG, avantageant l'enzalutamide combiné au TAA

Étude ARCHES

Le principal critère d'évaluation de l'étude était la SSPr, évaluée dans le cadre d'un examen central indépendant. Les critères secondaires comprenaient la SG, le temps écoulé jusqu'à la survenue des premiers événements osseux symptomatiques, le temps écoulé jusqu'à l'apparition d'une résistance à la castration, le temps écoulé jusqu'à la détérioration de la QV, le temps écoulé jusqu'à l'aggravation des symptômes urinaires, le temps écoulé jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique, le temps écoulé jusqu'à la progression de l'APS, le taux d'APS non détectable ($< 0,2$ ng/ml), le taux de réponse objective (TRO) et le temps écoulé jusqu'à la progression de la douleur. Les critères exploratoires étaient l'obtention d'une réponse combinée (lésions aux tissus mous et lésions osseuses), la baisse du taux d'APS, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et l'innocuité.

La date de fin de collecte de données dans la base de données de l'étude ARCHES était le 14 octobre 2018, ce qui représente une durée médiane de suivi de 14,4 mois.

La SSPr médiane n'a pas été atteinte (intervalle de confiance [IC] à 95 % de non atteinte à non atteinte) dans le groupe de l'enzalutamide et elle a été de 19,0 mois (IC à 95 % de 16,6 à 22,2 mois) dans le groupe du placebo. L'enzalutamide a été associée à une SSPr plus longue que le placebo (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,39; IC à 95 % de 0,30 à 0,50; $p \leq 0,0001$). Les résultats des analyses par sous-groupes prédéfinies, y compris des sous-groupes de patients évalués en fonction du volume de la maladie et de l'administration antérieure d'une chimiothérapie par le docétaxel, concordaient avec les estimations globales de la SSPr. Cependant, les analyses par sous-groupes n'ont pas fait l'objet de corrections pour tenir compte des facteurs de stratification ou de la multiplicité; elles doivent donc être interprétées avec prudence.

Le temps médian écoulé jusqu'à la progression de l'APS n'a été atteint dans aucun des deux groupes de traitement. L'enzalutamide a été associée à un allongement significatif du temps écoulé jusqu'à la progression de l'APS, comparativement au placebo (RRI : 0,19; IC à 95 % de 0,13 à 0,26; $p < 0,0001$). Le temps médian écoulé jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique a été de 30,2 mois (IC à 95 %, non atteint) avec l'enzalutamide et il n'a pas été atteint avec le placebo (RRI : 0,28; IC à 95 % de 0,20 à 0,40; $p < 0,0001$). Les patients du groupe de l'enzalutamide ont été plus nombreux à présenter un taux d'APS non détectable comparativement à ceux du groupe du placebo (68,1 % [n = 348] contre 17,6 % [n = 89]; $p < 0,001$). La différence absolue entre les deux groupes était de 50,5 % (IC à 95 % de 45,3 à 55,7; $p < 0,0001$).

Le TRO était significativement plus élevé dans le groupe de l'enzalutamide (83,1 % [n = 147]) que dans celui du placebo (63,7 % [n = 116]) (valeur de p pour la différence $\leq 0,001$).

Le temps médian écoulé jusqu'à l'aggravation des symptômes urinaires n'a pas été atteint (19,35, non atteint) dans le groupe de l'enzalutamide et il était de 16,8 mois (IC à 95 % de 14,06 à non atteint) dans celui du placebo (RRI : 0,88; IC à 95 % de 0,72 à 1,08; $p = 0,2162$).

La SG médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement (RRI : 0,81; IC à 95 % de 0,53 à 1,25; $p = 0,3361$). Les résultats relatifs à la SG sont préliminaires et doivent être interprétés avec prudence.

Étude ENZAMET

Le principal critère d'évaluation de l'étude était la SG et les critères secondaires comprenaient la SSP de l'APS et la SSP clinique. Les critères exploratoires étaient la QVLS et l'innocuité.

La date de fin de collecte de données dans la base de données de l'étude ENZAMET était le 28 février 2019, ce qui représente une durée médiane de suivi de 34,4 mois.

Le traitement par l'enzalutamide a été associé à un allongement significatif de la SG comparativement au traitement par un AANS (RRI : 0,67; IC à 95 % de 0,52 à 0,86; $p = 0,002$). Le taux de survie à trois ans était de 80 % (n = 94) dans le groupe de l'enzalutamide et de 72 % (n = 130) dans celui de l'AANS.

Dans l'ensemble, les résultats des analyses par sous-groupes concordent avec ceux de l'analyse de la population en intention de traiter. Cependant, après ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples, on n'observe pas de différences significatives entre les sous-groupes prédéfinis selon l'âge, l'indice fonctionnel ECOG, le score de Gleason au moment du diagnostic initial, le volume de la maladie, l'utilisation précoce prévue de docétaxel, ainsi que les scores ACE-27.

Le traitement par l'enzalutamide a été associé à un allongement significatif de la SSP clinique comparativement au traitement par un AANS (RRI : 0,40; IC à 95 % de 0,33 à 0,49; $p < 0,001$). L'effet de l'enzalutamide sur la SSP clinique demeure significatif après ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples.

La SSP médiane de l'APS n'a pas été atteinte dans le groupe de l'enzalutamide et elle était de [redacted] dans le groupe du placebo. Le traitement par l'enzalutamide a été associé à un allongement significatif de la SSP de l'APS comparativement au traitement par un AANS (RRI : 0,39; IC à 95 % de 0,33 à 0,47; $p < 0,001$).

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

Étude ARCHES

Dans l'étude ARCHES, la QVLS a été mesurée à l'aide des questionnaires suivants : version abrégée du BPI-SF (Brief Pain Inventory – Short Form), questionnaire FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate), questionnaire QLQ-PR25 (Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer 25) de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer, échelle visuelle analogique (ÉVA) du questionnaire EuroQoL 5-Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L VAS). Les scores obtenus aux outils d'évaluation des résultats rapportés par les patients (RRP) ont été mesurés au début de l'étude, à la semaine 13, puis toutes les 12 semaines pendant la durée de l'étude jusqu'à la progression de la maladie. Les variations longitudinales entre le début de l'étude et la semaine 73 ont été évaluées à l'aide des scores moyens et d'un modèle mixte à mesures répétées, et elles ont été ajustées en fonction du score initial des RRP, du volume de la maladie et de l'administration antérieure de docétaxel.

Les scores obtenus à la question 3 du BPI-SF (douleur la plus forte au cours des 24 heures précédentes) et les scores totaux de l'échelle FACT-P sont demeurés stables au fil du temps. De plus, les scores moyens permettant d'évaluer l'intensité de la douleur et ses répercussions, mesurés à l'aide du BPI-SF, sont restés stables durant l'étude. Les auteurs ajoutent qu'il n'y avait pas de différences statistiques entre le début de l'étude et la semaine 73 en ce qui concerne le score BPI-SF, les scores des sous-échelles FACT-P ou l'ÉVA du EQ-5D-5L. Toutefois, on note une différence significative en ce qui concerne le score FACT-P mesurant le bien-être personnel, qui avantage le placebo par rapport à l'enzalutamide (différence : -1,02; IC à 95 % de -1,90 à -0,13), sans que l'on n'observe de différence importante sur le plan clinique.

Étude ENZAMET

Dans l'étude ENZAMET, la QVLS a été mesurée à l'aide des questionnaires QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire), QLQ-PR25 et EQ-5D-5L. Seules les données obtenues à partir du questionnaire QLQ-C30 ont été résumées par l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS, le promoteur ayant indiqué que les résultats des questionnaires QLQ-PR25 et EQ-5D-5L n'étaient pas encore publiés. Les scores obtenus aux outils d'évaluation des RRP ont été mesurés au début de l'étude, aux semaines 4 et 12, puis toutes les 12 semaines pendant la durée de l'étude jusqu'à la progression clinique. Les variations longitudinales entre le début de l'étude et la troisième année ont été évaluées à l'aide des différences entre les moyennes des moindres carrés obtenues à partir d'un modèle mixte à mesures répétées. On n'observe pas de différence significative entre les deux groupes de traitement pour ce qui est du domaine de la santé globale du questionnaire QLQ-C30 ni aucune différence minimale importante.

Innocuité : profil de toxicité maîtrisable et comparable dans les groupes

Le profil d'effets secondaires est conforme à l'expérience des patients atteints d'un CPRC déjà traité par l'enzalutamide. La fréquence et la gravité des EI sont largement similaires entre les groupes dans les deux essais.

Étude ARCHES

Dans l'étude ARCHES, des événements indésirables apparus au traitement (EIAT), tous grades confondus, ont été rapportés chez la plupart des patients (enzalutamide : 85,1 %; placebo : 85,9 %), et leur répartition était équilibrée entre les groupes. Les EIAT de grade 3 ou 4 étaient également similaires dans les deux groupes de traitement (enzalutamide : 23,6 %; placebo : 24,7 %), mais 19,5 % des patients dans le groupe du placebo ont présenté un EIAT grave, comparativement à 18,2 % dans celui de l'enzalutamide, soit une proportion légèrement plus élevée. En tout, 2,4 % des patients dans le groupe de l'enzalutamide et 1,7 % dans celui du placebo sont décédés. Aucun des décès survenus dans le groupe de l'enzalutamide n'est relié au traitement (d'après l'évaluation du chercheur); cependant, un décès survenu dans le groupe du placebo (détérioration générale de l'état de santé physique) a été rapporté comme étant lié au traitement. Au total, 6,5 % des patients dans le groupe de l'enzalutamide et 4,2 % dans celui du placebo ont subi des fractures, tous grades confondus. Quelques patients (0,3 % dans chaque groupe), ont subi des convulsions. La fréquence des EIAT de grades 3 et 4 était comparable dans les deux groupes de traitement (enzalutamide : 23,6 %; placebo : 24,7 %).

Dans l'ensemble, 7,2 % des patients dans le groupe de l'enzalutamide et 5,2 % dans celui du placebo ont abandonné le traitement assigné en raison d'un EI. Seulement 4,4 % des patients dans le groupe de l'enzalutamide ont présenté un EI ayant conduit à une réduction de la dose, comparativement à 1,9 % dans celui du placebo.

Étude ENZAMET

Dans l'étude ENZAMET, les EI de grades 1 et 2 ont été plus fréquents dans le groupe ayant reçu l'AANS (grade 1 : 7 % avec l'enzalutamide, 14 % avec l'AANS; grade 2 : 36 % avec l'enzalutamide, 41 % avec l'AANS), tandis que les EI de grade 3 ou plus ont été plus fréquents dans le groupe de l'enzalutamide (57 % avec l'enzalutamide, 43 % avec l'AANS). Des EI graves ont été signalés chez un pourcentage légèrement plus élevé de patients dans le groupe de l'enzalutamide (42 %) par rapport au groupe de l'AANS (34 %). Dans l'ensemble, six EI de grade 5 se sont produits dans le groupe de l'enzalutamide (deux décès de cause inconnue, un cas d'accident vasculaire cérébral, un cas d'infarctus du myocarde, un cas de pneumonie d'aspiration et un cas d'acidose). Sept EI de grade 5 ont été rapportés dans le groupe de l'AANS (deux cas de septicémie, un cas d'arrêt cardiaque, un décès subit de cause inconnue, un cas d'hémorragie gastrique, un cas d'infection urinaire et un cas d'évolution symptomatique du cancer de la prostate). Des convulsions de tous grades sont survenues chez sept patients dans le groupe de l'enzalutamide, mais aucun cas n'a été rapporté dans le groupe de l'AANS.

Plus de patients dans le groupe de l'enzalutamide (n = 33) que dans celui de l'AANS (n = 14) ont abandonné le traitement à l'étude en raison d'un EI. Six patients dans le groupe de l'enzalutamide ont arrêté le traitement à cause d'une convulsion alors qu'un patient a arrêté l'enzalutamide à cause de la progression clinique de son cancer avant la survenue de l'épisode convulsif.

Limites : aucune donnée de comparaison directe avec des traitements pertinents

L'équipe de la méthodologie de l'ACMTS a procédé à l'analyse critique et à la synthèse de trois MR (l'une a été transmise par le promoteur et les deux autres étaient publiées). La MR présentée par le promoteur compare l'efficacité de l'enzalutamide combiné au TAA à celle d'autres traitements, soit l'abiratérone en combinaison avec la prednisone, le docétaxel, l'apalutamide, un AANS, un placebo (tous ces traitements étant administrés en combinaison avec le TAA), et le TAA en monothérapie. Les résultats de la MR favorisent le traitement par l'enzalutamide combiné au TAA pour ce qui est de la SG, par comparaison au TAA combiné au placebo et au TAA combiné à l'AANS. En ce qui concerne la SSPr, l'enzalutamide est avantageux par comparaison au TAA combiné au placebo et au docétaxel combiné au TAA. Lorsque comparé à l'abiratérone en combinaison avec la prednisone et le TAA ou à l'apalutamide combiné au TAA, l'enzalutamide combiné au TAA ne procure aucun bénéfice statistiquement significatif sur le plan de la SSPr ou de la SG. L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS souligne plusieurs limites quant à la MR, notamment l'hétérogénéité entre les méthodologies et les populations des études. L'équipe de la méthodologie et le GOC déconseillent de se fonder sur la MR pour tirer des conclusions quant à l'ampleur de l'effet de l'enzalutamide combiné au TAA, comparativement aux autres traitements, en l'absence de données probantes directes et plus robustes tirées d'études randomisées.

L'équipe de la méthodologie de l'ACMTS a également relevé deux autres MR publiées comparant l'enzalutamide à d'autres traitements, dont l'abiratérone avec la prednisone, l'apalutamide, le docétaxel, les bisphosphonates, le docétaxel combiné à des bisphosphonates, le célécoxib ou le célécoxib combiné à des bisphosphonates (tous ces traitements étant administrés en combinaison avec le TAA). Les MR publiées font également état d'une hétérogénéité sur le plan clinique se rapportant aux traitements antérieurs des patients, aux caractéristiques initiales de leur maladie ou aux antécédents de castration chimique ou chirurgicale. L'incertitude tenant aux comparaisons directes et indirectes appelle à la prudence dans l'interprétation des résultats.

Besoin et fardeau de la maladie : cancer le plus souvent diagnostiqué chez les hommes au Canada, les nouveaux traitements (c.-à-d. les traitements ciblant l'axe du récepteur des androgènes) ne sont pas encore financés

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. Il représente la troisième cause de mortalité par cancer chez les hommes au Canada, avec un taux de survie à cinq ans de 29,8 %. En 2020, on estime qu'il y aura 22 900 nouveaux cas de cancer de la prostate (soit un cancer sur cinq chez les hommes) et 4 100 décès liés à ce cancer. Environ 2 000 à 3 000 Canadiens recevront un diagnostic de CPSCm. Même si, traditionnellement, le TAA a toujours été la pierre angulaire du traitement du CPSCm en première intention, l'ajout du docétaxel chez les patients ayant une charge tumorale plus élevée a permis d'améliorer les résultats, ce qui en fait aujourd'hui le traitement de référence chez les patients qui peuvent tolérer la chimiothérapie. Presque tous les cas de CPSCm répondront initialement au TAA, mais la maladie finira par évoluer vers un CPRC. En avril 2020, l'ACMTS a émis une recommandation de remboursement sous réserve de conditions sur l'apalutamide dans le traitement du CPSCm; toutefois, ce médicament n'est actuellement pas remboursé par les provinces et les territoires dans cette indication. Le traitement combinant l'abiratérone et la prednisone est en cours d'examen auprès de l'ACMTS (au moment de cette publication, la recommandation initiale concernant l'abiratérone était suspendue). Les

commentaires des membres du GOC et de cliniciens inscrits font état du besoin continu de nouveaux traitements dotés de profils de toxicité maîtrisables et permettant d'étendre la période de sensibilité à la castration chez ces patients.

Commentaires de cliniciens inscrits : l'enzalutamide peut être prescrit à tous les sous-groupes de patients, et certains patients pourraient le préférer à d'autres traitements

L'ACMTS a reçu trois comptes rendus de cliniciens dans le cadre de l'examen de l'enzalutamide dans le traitement du CPSCm : des cliniciens du CCM génito-urinaire d'Action Cancer Ontario ont transmis un compte rendu collectif, tandis qu'un clinicien de l'Odette Cancer Centre de l'Hôpital Sunnybrook en Ontario et un clinicien praticien en Ontario ont chacun transmis leur propre compte rendu. Dans l'ensemble, les cliniciens conviennent que l'on peut, en règle générale, prescrire l'enzalutamide à tous les sous-groupes de patients atteints d'un CPSCm, mais qu'on pourrait le préférer à d'autres traitements pour certains sous-groupes de patients, tels que ceux qui ne sont pas admissibles au traitement par le docétaxel ou l'abiratéron en combinaison avec la prednisone, ceux atteints d'un CPSCm avec atteinte ganglionnaire prédominante, ainsi que ceux souffrant d'hypertension. Les trois cliniciens/groupe de cliniciens ont déjà prescrit l'enzalutamide, qui est aussi couramment prescrit dans le traitement du CPRCm. Ils rapportent que la majorité des patients préfèrent l'enzalutamide au docétaxel ou à la chimiothérapie, car il est moins toxique. Ils ne mentionnent aucune contre-indication importante de l'enzalutamide. Le choix entre l'enzalutamide et d'autres médicaments ciblant les récepteurs des androgènes se fonde habituellement sur les affections associées, les contre-indications, les préférences du patient et les profils de toxicité. En ce qui concerne la séquence d'administration et la priorité des traitements, les cliniciens conseillent d'utiliser l'enzalutamide en première intention. Les autres traitements possibles après la progression de la maladie sont la chimiothérapie par le docétaxel, le radium-223 (pour les cas où il y a progression métastatique aux os seulement) ou la participation à un essai clinique. Un clinicien met en avant un besoin non comblé chez les patients atteints de CPSCm tenant à l'accès limité à d'autres antagonistes oraux des récepteurs des androgènes.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints de cancer de la prostate : les symptômes préoccupants sont les troubles urinaires et la dysfonction sexuelle; le diagnostic peut avoir des effets importants sur la santé émotionnelle et mentale

Un groupe de défense des intérêts des patients de la Société canadienne du cancer a transmis des commentaires sur l'enzalutamide dans le traitement du CPSCm. D'après ces commentaires, les symptômes et les problèmes courants liés au cancer de la prostate comprennent les troubles vésicaux ou intestinaux; le fait de vivre dans l'incertitude, l'anxiété, les crises de panique ou la dépression; et la dysfonction sexuelle. Parmi les traitements déjà reçus par les patients, citons l'intervention chirurgicale, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'hormonothérapie de deuxième intention, la radiothérapie, le radium-223 et la surveillance active. Les principaux effets indésirables des traitements du cancer de la prostate, selon les patients, sont la dysfonction sexuelle, la fatigue, l'anxiété, les crises de panique et la dépression. La Société canadienne du cancer souligne les graves répercussions sur la santé émotionnelle et mentale que le diagnostic de cancer peut avoir sur les patients.

Valeurs des patients au sujet du traitement : aucune détérioration de la QV; progression de la maladie, apparition des symptômes et besoin de chimiothérapie retardés; effets secondaires maîtrisables et choix thérapeutique supplémentaire

Six patients avaient déjà reçu de l'enzalutamide, et ils indiquent, pour la plupart, que le médicament s'est avéré efficace pour ce qui est de l'amélioration de leur cancer. Les six patients rapportent que l'enzalutamide a fait baisser leur taux d'APS. Ils mentionnent certains effets secondaires négatifs du médicament, comme la diarrhée, le gain de poids, la fatigue, les bouffées de chaleur, la perte de masse musculaire et le manque d'énergie. À un sondage leur demandant quelle importance les patients atteints de CPSCm accorderaient à un médicament comme l'enzalutamide, la plupart des répondants ont indiqué qu'il représenterait pour eux une option thérapeutique importante. Dans l'ensemble, les patients accordent de l'importance au fait de pouvoir disposer d'autres options thérapeutiques qui permettent de maintenir la QV, de retarder la chimiothérapie ou les soins palliatifs, ainsi que l'apparition des symptômes, mais surtout de maîtriser les effets secondaires comme les troubles urinaires et la dysfonction sexuelle, qui peuvent nuire à la QV. Quelques patients mentionnent aussi l'importance du rapport coût/efficacité des nouveaux traitements.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

L'enzalutamide est offert en comprimé de 40 mg, au prix de 29,20 \$ le comprimé. La posologie initiale recommandée de l'enzalutamide est de 160 mg par jour, en combinaison avec le TAA. Un traitement de 28 jours coûte 3 270 \$ par patient pour l'enzalutamide et entre 68 \$ et 625 \$ pour le TAA, soit entre 3 338 \$ et 3 895 \$ pour le schéma total.

Le promoteur a présenté un modèle de Markov se fondant sur une structure standard de survie partitionnée comprenant trois états de santé et prenant en compte un traitement de première intention du CPSCm par l'enzalutamide. La proportion de patients dont la maladie n'avait pas progressé, dont la maladie avait progressé ou qui étaient décédés à n'importe quel moment au cours de l'horizon du modèle est dérivée de courbes de survie non mutuellement exclusives. Les patients dont la maladie avait progressé vers un CPRCm pouvaient recevoir plus de trois traitements ultérieurs, dans l'ordre précis d'administration des traitements approuvés par Santé Canada en fonction du traitement antérieur du CPSCm. L'efficacité clinique de l'enzalutamide combiné au TAA a été établie à partir d'une analyse des données groupées des études ARCHES et ENZAMET relatives à la SG, et des données de l'étude ARCHES relatives à la SSPr. Au sein de cette étude, une comparaison directe entre l'enzalutamide combiné au TAA et le TAA en monothérapie a également été réalisée. L'efficacité (mesurée par la SSPr et la SG) du docétaxel combiné au TAA, de l'apalutamide combiné au TAA, et de l'abiratéron combiné à la prednisone et au TAA a été établie à partir d'une MR non publiée, commandée par le promoteur. L'analyse du promoteur prend la perspective d'un payeur public de soins de santé canadien, sur un horizon temporel de 15 ans.

Les principales limites suivantes ont été relevées :

- Il existe une forte incertitude concernant la durée de l'effet du traitement et l'extrapolation à long terme des données sur la SG, tenant à la durée limitée des essais cliniques et au fait que les données sur la SG sont incomplètes. Les extrapolations de la SSPr retenues par le promoteur ne sont pas considérées comme plausibles sur le plan clinique, car la SSPr prévue était supérieure à la SG à certains moments de l'évaluation.
- Le promoteur a utilisé les données tirées directement des essais plutôt que les résultats de la MR pour déterminer l'efficacité de l'enzalutamide combiné au TAA, ce qui introduit un biais en faveur de ce traitement pour ce qui est du rapport cout/efficacité. Autre source d'incertitude : les effets cliniques des traitements comparateurs sont évalués à partir des résultats de la MR, et donc proviennent de sources de données différentes.
- Le promoteur a utilisé un horizon temporel de 15 ans; cependant, lorsque les interventions évaluées ont des effets différentiels sur la mortalité, le recours à un horizon temporel de 20 ans s'avère plus approprié.
- Le modèle présume que l'intensité de la dose des médicaments administrés est identique pour tous les traitements; or, cette hypothèse pourrait être trop optimiste pour les traitements qui sont associés à une toxicité accrue, pour lesquels l'observance n'est pas forcément comparable à celle des traitements administrés par voie orale.
- La mortalité non liée au cancer n'a pas été prise en compte, le promoteur ayant supposé que la mortalité dans la population générale était représentative de la mortalité chez les patients atteints de CSPCm, ce qui fait abstraction du risque accru de décès dû aux affections associées que présentent ces patients.

Le scénario de référence de l'ACMTS reflète l'apport de changements aux paramètres suivants : révision de l'intensité des doses pour le docétaxel combiné au TAA, allongement de l'horizon temporel, utilisation des résultats des MR pour l'enzalutamide combiné au TAA, prise en compte de la mortalité non liée au cancer, modification des extrapolations de la SSPr et prise en compte de l'atténuation de l'effet thérapeutique.

Les résultats de la nouvelle analyse de l'ACMTS indiquent qu'au prix actuel, l'enzalutamide combiné au TAA, dont le rapport cout/efficacité différentiel est de 294 805 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), n'est pas rentable pour un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ. D'après les prix actuels, pour un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ, une réduction de prix d'environ 75 % est nécessaire.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

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

La nouvelle analyse de l'ACMTS indique que l'impact budgétaire de l'introduction de l'enzalutamide sur le marché est sous-estimé [REDACTED]. D'après les résultats révisés de l'ACMTS, l'augmentation estimée des budgets serait de 3 139 045 \$ au cours des trois premières années. L'estimation de l'impact budgétaire se fonde sur l'hypothèse du remboursement de l'apalutamide.

Des questions ayant trait aux traitements financés, aux patients admissibles, à la mise en œuvre et à la séquence d'administration et à la priorité des traitements sont abordées à l'annexe 1.

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

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 ^{re} Jennifer Bell, bioéthicienne	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Michael Crump, 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 :

- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.
- Le D^r Avram Denburg, qui n'était pas présent durant les délibérations sur l'enzalutamide (Xtandi) dans le traitement du cancer de la prostate sensible à la castration métastatique.

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 divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de l'enzalutamide (Xtandi) dans le traitement du CPSCm, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA, aucun des membres n'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 patients, 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. Astellas Pharma Canada, propriétaire des données, n'a pas consenti à la divulgation de renseignements cliniques et économiques; par conséquent, cette information a été caviardée dans la recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

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
Traitements financés à l'heure actuelle	
<p>Le traitement de référence du CPSCm nouvellement diagnostiqué est le docétaxel combiné au TAA, ou le TAA en monothérapie chez les patients qui ne tolèrent pas la chimiothérapie (c.-à-d. le docétaxel).</p> <ul style="list-style-type: none"> Le GCP note que, dans l'étude ENZAMET, les patients du groupe de comparaison ont reçu un médicament visant à diminuer le taux de testostérone ou ont subi une castration chirurgicale et reçu un AANS de première génération (bicalutamide, nilutamide ou flutamide). Dans le groupe de l'enzalutamide, les patients ont également reçu un médicament visant à abaisser le taux de testostérone ou ont subi une castration chirurgicale, mais ils n'ont pas reçu d'autre AANS de première génération. Le GCP indique que les antiandrogènes de première génération ne sont pas souvent utilisés dans la pratique canadienne. Le GCP souhaite obtenir de l'information sur l'efficacité comparative de l'enzalutamide combiné au TAA par rapport à l'apalutamide combiné au TAA, à l'abiratérone combinée au TAA et au docétaxel combiné au TAA. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP partage l'avis du GOC indiquant qu'il est possible de généraliser les résultats de l'étude aux patients qui ne reçoivent pas systématiquement des antiandrogènes de première génération, tels qu'un agoniste de la LH-RH, ou qui n'ont pas subi de castration chirurgicale. Selon le GOC, on ne dispose pas à l'heure actuelle de suffisamment de données probantes pour déterminer si les AANS de première génération, administrés en combinaison avec le TAA, procurent un bénéfice pertinent sur le plan clinique. À ce jour, on ne peut faire que des comparaisons indirectes entre l'enzalutamide combiné au TAA, l'apalutamide combiné au TAA, l'abiratérone combinée à la prednisone et au TAA, ainsi que le docétaxel combiné au TAA, étant donné qu'aucun essai n'a comparé directement ces médicaments. La MR donne à penser que l'enzalutamide offre un bénéfice similaire sur le plan de la SG comparativement au docétaxel, à l'abiratérone combinée à la prednisone ou à l'apalutamide, et que les traitements ciblant l'axe du récepteur des androgènes présentent moins d'effets toxiques graves que le docétaxel. Cependant, le CEEP, tout comme le GOC et l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS, appelle à la prudence dans l'interprétation des estimations comparatives de l'efficacité et de l'innocuité, compte tenu des limites relevées dans la MR. En l'absence de comparaison directe, on ne dispose pas de données probantes solides pour établir quel médicament, de l'enzalutamide, des autres médicaments ciblant l'axe du récepteur des androgènes ou du docétaxel, présente une efficacité supérieure. Par conséquent, le GOC conclut que les valeurs et les préférences des patients, les affections associées, les profils de toxicité des différents médicaments, ainsi que l'accessibilité au traitement (remboursement par les provinces/territoires) devraient guider le choix du traitement.
Population de patients admissibles	
<p>Le GCP cherche à définir les sous-groupes de patients admissibles au traitement par l'enzalutamide combiné au TAA :</p> <ul style="list-style-type: none"> Les patients qui ont déjà reçu au moins un cycle de radiothérapie ou subi une intervention chirurgicale visant à traiter des symptômes d'un cancer métastatique 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP, comme le GOC, estime que les résultats des essais peuvent être généralisés aux patients qui ont déjà reçu au moins un cycle de radiothérapie ou subi une intervention chirurgicale visant à traiter des symptômes d'un cancer métastatique.

<ul style="list-style-type: none"> • Les patients qui ont un indice fonctionnel selon l'ECOG supérieur à 2 • Les patients qui ont déjà commencé un TAA (au moins 12 semaines avant l'enzalutamide). Dans la pratique, quelle serait la durée maximale du TAA avant l'ajout de l'enzalutamide? • Les patients qui ont déjà reçu plus de deux cycles de docétaxel • Les patients qui ont reçu un TAA dans le cadre d'un traitement adjuvant lorsque l'hormonothérapie adjuvante est terminée depuis au moins 12 mois • Les patients qui sont atteints d'un CPSC non métastatique • Les patients qui ne tolèrent pas un autre traitement de rechange • Les patients qui présentent des facteurs de risque élevé 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP, comme le GOC, note qu'on ne peut formellement conclure à partir des études ARCHES et ENZAMET que les patients dont l'indice fonctionnel ECOG est supérieur à 2 tirent un bénéfice du traitement par l'enzalutamide combiné au TAA. Cependant, il serait raisonnable d'offrir ce traitement dans les situations où l'on pense que la maladie a des répercussions négatives sur l'indice fonctionnel du patient, compte tenu de l'expérience clinique et du profil d'effets indésirables maîtrisables de ce traitement qui s'administre par voie orale. • Le CEEP, comme le GOC, juge que, dans la pratique, lorsque le TAA a déjà été instauré, sa durée ne devrait pas dépasser six mois avant l'ajout de l'enzalutamide. Les données probantes sont insuffisantes pour permettre de généraliser les résultats des essais aux patients qui ont déjà commencé un TAA plus de six mois auparavant. • Le CEEP, comme le GOC, indique que même si le docétaxel et l'enzalutamide pouvaient être administrés de manière séquentielle dans l'étude ARCHES, et de manière concomitante dans l'étude ENZAMET, on ne dispose pas de données adéquates pour appuyer cette approche dans le contexte canadien. L'enzalutamide ne serait pas systématiquement combiné au docétaxel ou administré juste après. Cependant, comme il est précisé plus bas, le Comité, comme le GOC, estime que les patients qui reçoivent un TAA combiné au docétaxel pendant six mois au maximum et dont la maladie ne progresse pas devraient recevoir l'enzalutamide pendant une durée limitée. • Le CEEP et le GOC estiment qu'il serait raisonnable de prescrire l'enzalutamide aux patients ayant déjà reçu un TAA dans le cadre d'un traitement adjuvant à condition que ce traitement ait pris fin plus de 12 mois avant la mise en route de l'enzalutamide. • Comme les patients atteints d'un CPSC non métastatique ont été exclus de l'essai, il n'existe pas de données permettant d'appuyer la généralisation des bénéfices du traitement par l'enzalutamide combiné au TAA à cette population de patients. • Le CEEP note qu'il n'existe pas de données probantes renseignant sur le passage au traitement par l'enzalutamide combiné au TAA chez les patients qui ne tolèrent pas un traitement de rechange. Cependant, changer de traitement, dans ce contexte, semble une option raisonnable et bénéfique pour les patients, qui obtiennent généralement de meilleurs résultats avec un traitement plutôt que sans. • Selon le CEEP et le GOC, il est possible de généraliser les résultats des essais aux patients qui présentent des facteurs de risque élevé. À la lumière des données probantes (tirées des études ARCHES et ENZAMET), il est raisonnable de s'attendre à ce que l'enzalutamide combiné au TAA soit tout aussi bénéfique chez les patients présentant une maladie à volume ou à risque faible ou élevé.
---	--

<p>Existe-t-il des données probantes ou des recommandations appuyant l'utilisation de l'enzalutamide combiné au TAA seulement chez des sous-groupes particuliers de patients exposés à un risque élevé plutôt que chez tous les patients atteints de CPSCm? Étant donné que l'emploi de l'abiratérone chez les patients atteints d'un CPSCm exposés à un risque élevé est appuyé par des données probantes, devrait-on privilégier l'abiratérone par rapport à l'enzalutamide pour des raisons cliniques, chez certains groupes de patients présentant un risque élevé?</p>	<p>Le CEEP, comme le GOC, indique qu'en l'absence de données probantes pour guider cette décision, la sélection du patient qui représente le candidat optimal du point de vue du traitement sera différente selon les cliniciens.</p>
<p>Si le traitement par l'enzalutamide faisait l'objet d'une recommandation de remboursement, le GCP indique qu'on devrait envisager de le prescrire pendant une durée limitée aux patients qui reçoivent actuellement un TAA, avec ou sans docétaxel, pendant plus de 12 semaines.</p>	<p>Le CEEP convient, avec le GOC, que les patients qui reçoivent actuellement un TAA en monothérapie ou en combinaison avec du docétaxel pendant jusqu'à six mois, et dont la maladie n'a pas progressé, devraient pouvoir recevoir l'enzalutamide pendant une durée limitée. Cependant, lorsque le CPSCm est traité par un TAA en monothérapie ou en combinaison avec du docétaxel pendant plus de six mois, et qu'il évolue, les patients ne devraient pas être admissibles à l'enzalutamide.</p>
<p>Mise en œuvre</p>	
<p>Le GCP note que l'étude ENZAMET a défini la progression par une hausse du taux d'APS ou une progression radiographique. Il faudrait clarifier cette définition pour déterminer les critères d'abandon du traitement.</p>	<p>Le CEEP partage l'avis du GOC indiquant que les cliniciens cherchent en général à obtenir la confirmation de la progression pour tous les paramètres possibles; c.-à-d. la progression du taux d'APS, la progression clinique (le bien-être patient) et la progression radiographique. La progression du taux d'APS et la progression radiographique tendent à coïncider. Le Comité note cependant qu'en cas de progression du taux d'APS, non accompagnée d'une progression radiographique ni de symptômes attribuables à une progression du cancer, le patient pourrait poursuivre le traitement.</p>
<p>Administration précoce/antérieure de docétaxel (étude ENZAMET : administration précoce de docétaxel pendant deux cycles au maximum avant la répartition aléatoire; étude ARCHES : administration de docétaxel pendant six cycles au maximum avec possibilité d'administrer le dernier traitement dans les deux mois suivant le jour 1 de la répartition aléatoire). Le GCP cherche à obtenir des précisions sur la posologie du docétaxel, le moment de l'administration et la population cible optimale.</p>	<p>Selon le CEEP et le GOC, il existe deux approches principales au traitement du CPSCm : TAA et six cycles de docétaxel ou TAA combiné à un ARAT (abiratérone, apalutamide ou enzalutamide). Même si le docétaxel et l'enzalutamide pouvaient être administrés de manière séquentielle dans l'étude ARCHES, et de manière concomitante dans l'étude ENZAMET, on ne dispose pas de données adéquates pour appuyer cette approche dans le contexte canadien. Cependant, comme indiqué précédemment, le CEEP convient que les patients qui ont déjà reçu du docétaxel pendant six mois ou moins et dont le cancer n'a pas progressé devraient être admissibles au traitement par l'enzalutamide pendant une durée limitée. Si à la fin de la chimiothérapie par le docétaxel, la maladie a évolué vers un CPRCm, il faudra alors recourir aux options de traitement offertes dans la prise en charge du cancer métastatique résistant à la castration.</p>
<p>Dans les cas où le traitement antiandrogénique est instauré dans le cadre de la prise en charge d'un cancer métastatique hormonosensible avec un agoniste de la LH-RH, doit-on poursuivre l'administration de l'agoniste de la LH-RH pendant cette phase du traitement et par la suite, en même temps que tous les autres traitements que le patient recevrait à partir du moment où sa maladie évolue vers un CPRCm?</p>	<p>Le CEEP, comme le GOC, estime qu'il faudrait poursuivre indéfiniment l'administration de l'agoniste de la LH-RH, de manière concomitante avec le traitement courant et tous les traitements prescrits au patient à partir du moment où sa maladie évolue vers un CPRCm.</p>

Ordre et priorité des traitements	
Le GCP souhaite obtenir des précisions sur la place appropriée du traitement par l'enzalutamide combiné au TAA ainsi que sur la séquence globale d'administration des traitements offerts dans la prise en charge des cancers de la prostate non métastatique, métastatique, résistant à la castration ou sensible à la castration.	Le CEEP n'est pas en mesure de proposer une recommandation éclairée au sujet de la séquence optimale des traitements du cancer de la prostate résistant à la castration après l'administration d'enzalutamide combiné au TAA dans le contexte d'une maladie sensible à la castration, notant qu'il n'existe pas suffisamment de données probantes pour évaluer cette situation clinique.

APS : antigène prostatique spécifique; AANS : antiandrogène non stéroïdien; ARAT : traitement ciblant l'axe du récepteur des androgènes; CEEP : Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; CPRCm : cancer de la prostate résistant à la castration métastatique; CPSC : cancer de la prostate sensible à la castration; CPSCm : cancer de la prostate sensible à la castration métastatique; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; GCP : Groupe consultatif provincial; GOC : groupe d'orientation clinique; LH-RH : hormone de libération des gonadotrophines; TAA : traitement antiandrogénique.