

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

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

<b>Médicament</b>	olaparib (Lynparza)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	En monothérapie dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) chez le patient adulte porteur d'une mutation germinale ou somatique délétère ou présumée délétère des gènes de réparation par recombinaison homologue <i>BCRA</i> ou <i>ATM</i> dont la maladie a progressé après un traitement par un nouvel agent hormonal.
<b>Demandeur</b>	AstraZeneca Canada
<b>Fabricant</b>	AstraZeneca Canada
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 21 août 2020
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 22 septembre 2020
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 1 <sup>er</sup> avril 2021
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 21 avril 2021

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	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	L'olaparib coûte 65,89 \$ le comprimé de 150 mg ou de 100 mg. À la posologie recommandée de 600 mg par jour (deux comprimés de 150 mg deux fois par jour), l'olaparib coûte 7 380 \$ 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	<p>Le CEEP recommande le remboursement de l'olaparib en monothérapie dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) chez le patient adulte porteur d'une mutation germinale ou somatique délétère ou présumée délétère des gènes de réparation par recombinaison homologue (RRH) <i>BRCA</i> ou <i>ATM</i> dont la maladie a progressé après un traitement par un nouvel agent hormonal ou une thérapie ciblant l'axe des récepteurs aux androgènes (TARA), sous réserve de la condition suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• amélioration du rapport cout/efficacité jusqu'à un niveau acceptable.</li> </ul> <p>Le traitement devrait être accordé aux patients dont l'indice fonctionnel est satisfaisant et il devrait se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation car il est convaincu que l'olaparib offre un bénéfice clinique net par rapport à une thérapie ciblant l'axe des récepteurs aux androgènes (TARA) au choix du chercheur. L'évaluation de ce bénéfice clinique net repose sur l'amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la survie sans progression radiographique (SSPr) et de la survie globale (SG), un profil de toxicité gérable et l'absence de détérioration de la qualité de vie (QV). Néanmoins, vu l'absence de données comparatives directes ou indirectes fiables, le Comité n'a pas été en mesure de tirer des conclusions sur l'efficacité et l'innocuité relatives de l'olaparib par rapport à d'autres options de traitement pertinentes, comme la chimiothérapie à base de taxanes (docétaxel, cabazitaxel) ou le radium-223.</p> <p>Le CEEP conclut aussi que l'olaparib correspond aux valeurs des patients en ce qu'il retarde la progression de la maladie, l'apparition des symptômes, la progression de la douleur et les événements osseux; s'accompagne d'effets secondaires maîtrisables et n'entraîne pas de détérioration de la QV; comble un besoin; et offre une autre option de traitement qui est administrée par voie orale, donc facilement.</p> <p>Le CEEP conclut que le rapport cout/efficacité de l'olaparib au prix soumis est insatisfaisant par rapport à celui des autres médicaments semblables disponibles au Canada; une réduction du prix de l'olaparib serait donc nécessaire pour l'amener à un niveau acceptable. Il indique aussi que les estimations de référence réalisées par l'ACMTS se fondent sur la comparaison de traitements indirecte (CTI) soumise par le promoteur, qui est hautement incertaine. Par ailleurs, l'impact budgétaire de l'introduction de l'olaparib pourrait être sous-estimé en raison de l'incertitude associée à la disponibilité des tests de dépistage des mutations des gènes de RRH et aux taux de détection de ces mutations parmi les cas de CPRCm.</p>

\* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.

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

Comme le CEEP constate que l'olaparib offre un bénéfice clinique net, il conseille aux autorités compétentes d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de cout afin de parvenir à un rapport cout/efficacité acceptable. Une réduction substantielle du prix du médicament s'impose pour améliorer le rapport cout/efficacité du traitement et diminuer l'impact budgétaire attendu.

**Test compagnon des mutations des gènes de réparation par recombinaison homologue**

Le CEEP est d'avis qu'il faut déterminer la présence de mutations germinales ou somatiques délétères ou présumées délétères des gènes de RRH *BRCA* ou *ATM* avant le début du traitement à l'olaparib en monothérapie. L'idéal serait d'obtenir les résultats d'un test de dépistage de ces mutations au moment de commencer une TARA pour limiter les effets sur la population de patients et l'impact budgétaire d'une recommandation de remboursement.

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 <a href="#">cadre de délibération du CEEP</a> , la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :	
<b>Le bénéfice clinique</b>	<b>Les valeurs et les attentes des patients</b>
<b>L'évaluation économique</b>	<b>La faisabilité de l'adoption</b>

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes au Canada, à l'exclusion des cancers de la peau non mélaniques. On estime qu'en 2020, environ 23 300 nouveaux cas de cancer de la prostate auront été diagnostiqués, et la maladie aura entraîné quelque 4 200 décès. Un patient atteint du cancer de la prostate sur quatre décèdera des suites de la maladie. Le taux de survie à 5 ans pour le CPRCm est d'environ 30 %. Chez 20 à 30 % des patients atteints de cette maladie, il y a présence de mutations germinales et somatiques dans les gènes responsables de la réparation de l'ADN. Les mutations des gènes *BRCA* (*BRCA1* ou *BRCA2*) sont les plus fréquentes (la mutation de *BRCA2* est plus fréquente que celle de *BRCA1*), et les mutations du gène *ATM* prennent la deuxième place. On a avancé que les patients atteints d'un CPRCm qui sont porteurs d'une mutation des gènes de RRH avaient un pronostic plus sombre que ceux qui ne présentent pas ces mutations. Il n'existe pour le moment aucun traitement de référence remboursé guidé par des biomarqueurs pour les patients atteints d'un CPRCm porteurs de mutations des gènes de RRH. Les options de traitement disponibles au Canada pour les patients dont la maladie a progressé après une TARA (enzalutamide ou abiratérone) comprennent la chimiothérapie à base de taxanes (docétaxel, cabazitaxel [approuvé seulement après le docétaxel]), le radium-223 (cancers à prédominance osseuse), et une forme différente de TARA (abiratérone ou enzalutamide). Le traitement le plus souvent offert est la chimiothérapie à base de taxanes, mais de nombreux patients n'y sont pas admissibles en raison de leur âge avancé ou de comorbidités. L'utilisation successive de différentes TARA est rare, et n'est remboursée que dans quelques provinces. Le CEEP, le groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA, les cliniciens inscrits ayant fourni des commentaires et le groupe de défense des intérêts des patients s'entendent pour dire qu'il y a un besoin de nouvelles thérapies efficaces ayant un profil toxicologique gérable pour le CPRCm. Le CEEP souligne aussi la pertinence de traitements utilisant de nouveaux mécanismes d'action dirigés par des biomarqueurs pour les patients atteints de CPRCm porteurs de mutations des gènes de RRH.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'un essai clinique multinational randomisé et ouvert de phase III (PROfound) qui s'intéressait à l'efficacité et à l'innocuité de l'olaparib comparativement à une TARA choisie par les chercheurs (enzalutamide ou abiratérone) chez des patients atteints d'un CPRCm porteurs d'une mutation germinale ou somatique délétère ou présumée délétère des gènes de RRH *BRCA* ou *ATM* dont la maladie a progressé après une TARA. L'essai comportait deux cohortes, mais seulement la cohorte A (patients porteurs de mutations des gènes *BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM*) a fait l'objet de délibérations. La cohorte B comprenait des patients porteurs d'une mutation à l'un de 12 autres gènes impliqués dans la RRH (*BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* ou *RAD54L*), et ne fait pas partie de la population visée par les critères de remboursement de l'ACMTS. Le CEEP estime que, lors du traitement à l'olaparib, l'amélioration de la SSPr, le critère d'évaluation principal de l'étude, est statistiquement significative et cliniquement importante. Les données sur les critères d'évaluation secondaires importants – le taux de réponse objective (TRO), la progression de la durée avant l'apparition de douleurs et la SG – sont aussi statistiquement significatives en faveur de l'olaparib. Le Comité a noté un bénéfice pour la SG chez les patients traités à l'olaparib, malgré que de nombreux patients soient passés du groupe témoin à celui de l'olaparib. Le CEEP, le GOC et les cliniciens inscrits ayant soumis de la rétroaction estiment que les améliorations à la SSPr et à la SG, à l'ampleur rapportée dans l'essai PROfound (retard d'environ quatre mois dans la progression de la maladie ou le décès, et SG prolongée d'environ quatre mois), sont comparables aux améliorations notées pour d'autres agents approuvés pour le traitement de cette maladie incurable et ont une importance clinique dans une population de patients ayant déjà reçu des traitements intensifs, étant donné l'actuelle absence d'option de traitement de référence guidée par des biomarqueurs.

Le CEEP a délibéré sur l'innocuité de l'olaparib, et noté que la plupart des patients de l'essai avaient connu au moins un effet indésirable apparu pendant le traitement, quel qu'en soit le grade; les plus fréquents dans les deux groupes étaient l'anémie, la nausée, la fatigue ou l'asthénie, et la perte d'appétit. Plus d'effets indésirables de grade 3 ou supérieur et d'effets indésirables graves se sont produits dans le groupe olaparib que dans le groupe témoin, la plupart étant attribuables à l'anémie. Le Comité a noté que les effets indésirables semblaient être gérables par l'interruption du traitement ou la réduction de la dose. Le CEEP, le GOC et les cliniciens inscrits s'entendent pour dire que le profil toxicologique général de l'olaparib est acceptable et maîtrisable.

Les membres du CEEP ont discuté des données disponibles sur les résultats rapportés par les patients pendant l'essai PROfound, notant que ceux-ci laissent entrevoir une moins grande détérioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) dans le groupe olaparib que dans le groupe témoin. Les patients du premier groupe semblaient aussi bénéficier d'une période plus longue avant la progression de la douleur. Le Comité a toutefois noté que, en raison de la nature ouverte de l'essai, de la nature exploratoire de l'analyse, des taux relativement faibles d'adhésion et de la diminution dans le temps du nombre de patients se soumettant aux évaluations, les résultats sont incertains. Il conclut que l'olaparib ne semble généralement pas diminuer la QV davantage que la TARA choisie par les chercheurs.

Le CEEP a aussi comparé l'olaparib à d'autres options de traitement présentement disponibles pour la population de patients visée. Il est d'accord avec le GOC et les cliniciens inscrits : les différents traitements de référence pour les patients atteints de CPRCm comprennent la chimiothérapie à base de taxanes (docétaxel, cabazitaxel [approuvé seulement après le docétaxel]) et le radium-223 (cancers à prédominance osseuse), ainsi que, mais rarement, l'utilisation successive de différentes TARA (abiratérone ou enzalutamide). Le Comité a noté que la chimiothérapie à base de taxanes est le traitement le plus souvent offert, mais que de nombreux patients n'y sont pas admissibles en raison de leur âge avancé ou de comorbidités. L'utilisation successive de différentes TARA est une approche rarement utilisée qui n'est pas remboursée dans la plupart des provinces. Il n'y a présentement pas assez de données probantes pour appuyer le choix de la séquence de traitements après la progression lors d'une TARA, et les autres options de traitement se font rares. Le CEEP et le GOC sont d'avis que la sélection de traitements disponibles dans ces circonstances dépend des préférences du patient, de ses comorbidités, du profil toxicologique des produits, des types de traitements reçus par le passé et de l'accès aux traitements. Le Comité souligne l'avantage d'avoir plus d'une option de traitement du point de vue de la tolérance des patients. Il note aussi le besoin de traitements utilisant de nouveaux mécanismes d'action dirigés par des biomarqueurs destinés aux patients atteints d'un CPRCm porteurs de mutations des gènes de RRH.

En l'absence d'une comparaison directe de l'olaparib à d'autres options de traitement pertinentes, le CEEP s'est tourné vers les CTI fournies par le promoteur s'intéressant à l'efficacité de l'olaparib par rapport au docétaxel, au cabazitaxel, au radium-223 et à une TARA. Les résultats des CTI pour la SSP penchaient en faveur de l'olaparib lorsqu'il était comparé au docétaxel, au cabazitaxel et à une TARA. [REDACTED]. Les résultats sur la SG étaient quant à eux en faveur de l'olaparib lorsqu'il était comparé à la TARA, à [REDACTED]. Toutefois, le CEEP reconnaît les limites soulevées par l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS et partage ses réserves quant au manque de données permettant d'évaluer l'effet du traitement à l'étude comparativement à celui du cabazitaxel, du docétaxel et du radium chez les porteurs de mutations des gènes *BRCA1*, *BRCA2* et *ATM* et l'hétérogénéité dans les plans et les populations des études. Il est donc d'accord avec la conclusion du GOC et de l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS : il y a une incertitude concernant l'efficacité de l'olaparib en comparaison avec le docétaxel, le cabazitaxel et le radium-223.

En résumé, le CEEP conclut que, par rapport à la TARA choisie par les chercheurs, le traitement par olaparib présente un bénéfice clinique net tenant à l'amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la SSPr et de la SG, au profil toxicologique maîtrisable et à l'absence de détérioration de la QV. Toutefois, en raison de l'absence de données comparatives directes ou indirectes fiables, il n'a pas été en mesure de tirer des conclusions sur l'efficacité et l'innocuité relatives de l'olaparib par rapport à d'autres options de traitement pertinentes, comme la chimiothérapie à base de taxanes (docétaxel, cabazitaxel) et le radium-223.

Le CEEP a aussi délibéré sur les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients, mentionnant que, selon les patients, les principaux symptômes préoccupants associés au cancer de la prostate sont la fatigue, la détérioration générale de la condition physique, la dysfonction érectile et les problèmes lors de la miction. Les problèmes liés à la perte de contrôle de la fonction intestinale ou vésicale, au fait de vivre dans l'incertitude et à certains troubles de santé mentale, comme l'anxiété, les crises de panique et la dépression, ont aussi été soulignés. La majorité des patients ont indiqué que les symptômes qu'ils souhaitaient le plus gérer étaient la fatigue et la détérioration générale de la condition physique. Aucun des patients répondants n'avait d'expérience directe de l'olaparib utilisé comme traitement du cancer de la prostate. Les patients répondants accordaient de la valeur au maintien de leur QV, au retard de l'apparition des symptômes, à la réduction des effets secondaires et à la facilité d'administration. De plus, le Comité a commenté sur le retard dans la progression de la douleur et des événements osseux observés avec l'olaparib, sur le besoin de traitements guidés par des biomarqueurs et sur la facilité de l'administration orale du médicament à l'étude par rapport à

l'administration intraveineuse d'autres médicaments en contexte hospitalier. Il conclut que le traitement à l'olaparib correspond aux valeurs suivantes des patients : retarde la progression de la maladie, l'apparition des symptômes, la progression de la douleur et les événements osseux; a des effets secondaires maîtrisables et ne provoque pas la détérioration de la QV; répond à un besoin; et offre une autre option de traitement, qui s'administre facilement par voie orale. Le CEEP mentionne toutefois que, dans certaines provinces et certains territoires, les modalités de remboursement des médicaments oraux ne sont pas les mêmes que celles qui s'appliquent aux anticancéreux intraveineux.

Le CEEP s'est penché sur le rapport cout/efficacité de l'olaparib par rapport à celui d'autres traitements recommandés à l'heure actuelle. Il note que l'efficacité de l'olaparib par rapport au docétaxel et au cabazitaxel est très incertaine. Même en comparant l'olaparib à la TARA choisie par les chercheurs, le CEEP a noté la grande incertitude entourant les bienfaits relatifs de l'olaparib, qui provient de la méthodologie utilisée pour tenir compte des patients qui ont changé de traitement en cours de route. Il conclut que le rapport cout-efficacité de l'olaparib ne serait pas satisfaisant selon un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ, et qu'il faudrait réduire fortement son prix puisqu'il n'était pas clair qu'il offre un bénéfice clinique par rapport au docétaxel ou au cabazitaxel.

Le CEEP a aussi délibéré sur l'analyse de l'impact budgétaire. Il estime que l'impact budgétaire serait important et a noté qu'à l'avenir, il dépendra de la disponibilité des tests, de l'utilisation clinique et des taux de détection.

## 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 d'un groupe de défense des intérêts des patients, le Réseau canadien des survivants du cancer (RCSC);
- les commentaires de quatre cliniciens inscrits provenant de la Colombie-Britannique, de l'Alberta, de l'Ontario et de la Nouvelle-Écosse;
- 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 :

- un clinicien inscrit de l'Ontario;
- le GCP;
- le promoteur, AstraZeneca Canada.

La recommandation initiale du CEEP appuyait le remboursement de l'olaparib en monothérapie dans le traitement du CPRCm chez le patient adulte porteur d'une mutation germinale ou somatique délétère ou présumée délétère des gènes de RRH *BRCA* ou *ATM* dont la maladie a progressé après un traitement par un nouvel agent hormonal ou une TARA, sous réserve de la condition suivante :

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

Selon la rétroaction sur la recommandation initiale, le clinicien inscrit de l'Ontario, le GCP et le promoteur l'approuvaient. Le groupe de défense des intérêts des patients n'a pas commenté la recommandation.

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.

### Bénéfice clinique global

#### Portée de la revue systématique du PPEA

La revue systématique visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'olaparib en monothérapie dans le traitement du CPRCm chez le patient adulte porteur d'une mutation germinale ou somatique délétère ou présumée délétère des gènes de RRH *BRCA* ou *ATM* dont la maladie a progressé après un traitement par un nouvel agent hormonal ou une TARA.

#### Étude retenue : un essai clinique multinational randomisé et ouvert de phase III (essai PROfound)

La revue systématique de l'ACMTS comprenait un essai clinique randomisé (ECR; l'essai PROfound) portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'olaparib en monothérapie par rapport à une TARA choisie par les chercheurs (enzalutamide ou abiratérone) chez les patients atteints d'un CPRCm porteurs d'une mutation germinale ou somatique délétère ou présumée délétère des gènes de RRH *BRCA* ou *ATM* dont la maladie a progressé après une TARA.

Au total, 387 patients ont participé à l'essai (245 patients dans la cohorte A; 142 dans la cohorte B). La cohorte A comprenait les patients présentant une mutation des gènes *BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM*, et la cohorte B, ceux présentant une mutation à l'un de 12 autres gènes impliqués dans la RRH (*BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* ou *RAD54L*). Après répartition aléatoire, les patients des deux cohortes ont reçu dans un ratio de 2:1 l'olaparib (300 mg deux fois par jour) ou la TARA choisie par les chercheurs (enzalutamide [160 mg une fois par jour] ou acétate d'abiratérone [1 000 mg une fois par jour et 5 mg de prednisone deux fois par jour]). La cohorte A était la principale population à l'étude, et les analyses en découlant ont été incluses dans l'analyse statistique hiérarchique; l'analyse de la cohorte B a été considérée non

inférentielle. Les données sur la cohorte B sortaient du cadre de la revue : elles ne s'appliquaient pas aux porteurs de mutations des gènes *BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM*; elles ne correspondaient donc pas à la population visée par le critère de remboursement.

Au moment de l'analyse finale, le 20 mars 2020, la durée du traitement était de 7,6 mois (étendue : 0,03 à 28,9 mois) dans le groupe recevant l'olaparib, et de 3,6 mois (étendue : 0,6 à 29,1 mois) dans le groupe témoin. Parmi les 83 patients du groupe témoin qui sont passés à l'olaparib, la durée médiane du traitement était de 4,8 mois (étendue : 0,2 à 28,9 mois).

Les patients ont été inclus dans l'essai s'ils répondaient aux critères suivants : hommes de 18 ans et plus ayant reçu un diagnostic de cancer de la prostate confirmé histologiquement; progression de la maladie durant une TARA (acétate d'abiratéron ou enzalutamide) en traitement d'un cancer de la prostate métastatique ou d'un CPRC; progression radiographique de la maladie pendant un traitement antiandrogénique (ou après une orchidectomie bilatérale); présence d'une mutation admissible des gènes de RRH dans le tissu tumoral établie par le test de Foundation Medicine respectant les Clinical Laboratory Improvement Amendments (LYNPARZA HRR); fonction normale des organes et de la moelle osseuse; indice fonctionnel entre 0 et 2 sur l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Les patients pouvaient participer à l'essai s'ils avaient déjà subi une chimiothérapie à base de taxanes.

Les patients du groupe témoin dont la maladie connaissait une progression radiographique déterminée par examen central indépendant à l'insu (ECII) pouvaient changer de traitement pour recevoir l'olaparib. Toutefois, les patients qui avaient une progression radiographique déterminée par les chercheurs ne pouvaient pas changer de traitement avant la fin de l'analyse primaire. Les patients qui sont passés à l'olaparib ont été en mesure de poursuivre le traitement jusqu'à ce que l'opinion du chercheur soit fixée, tant qu'ils ne remplissaient aucun autre critère d'arrêt du traitement.

### Population étudiée : âge médian de 68 ans, majorité ayant une mutation du gène *BRCA2*, la plupart déjà ayant subi une chimiothérapie à base de taxanes

Dans la cohorte A, l'âge médian des patients était de 68 ans (étendue : 47 à 86 ans) dans le groupe olaparib, et de 67 ans (étendue : 49 à 86 ans) dans le groupe témoin; plus de la moitié des patients avaient une maladie mesurable au début de l'étude (59 % dans le groupe olaparib et 55 % dans le groupe témoin), et la majorité des patients avaient subi par le passé une chimiothérapie à base de taxanes (65 % dans le groupe olaparib et 63 % dans le groupe témoin). Dans la cohorte A, le temps médian entre le diagnostic de CPRCm et la répartition aléatoire était de 23,3 mois (étendue : -6 à 121 mois) dans le groupe olaparib et de 22,5 mois (étendue : 1 à 105 mois) dans le groupe témoin. Le pourcentage de patients présentant des métastases viscérales était de 28 % dans le groupe olaparib et de 39 % dans le groupe témoin; la concentration médiane d'antigènes prostatique spécifique (APS) au début de l'étude était de 62,2 (écart interquartile [EI] : 21,9 à 280,4) dans le groupe olaparib, et de 112,9 (EI : 34,3 à 317,1) dans le groupe témoin. Dans le groupe olaparib, 37 % des patients avaient une mutation du gène *ATM*, 49 %, une mutation du gène *BRCA2* et 5 %, une mutation du gène *BRCA1*; ces pourcentages étaient de 29 %, 57 % et 6 % respectivement dans le groupe témoin.

### Principaux résultats quant à l'efficacité : améliorations statistiquement significatives de la SSPr et de la SG dans le groupe olaparib

Le principal critère d'évaluation était la SSPr déterminée par ECII à l'aide des critères RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides) et des critères concernant les os du PCWG3 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3*, groupe de travail sur les essais cliniques portant sur le cancer de la prostate 3) dans la cohorte A. Les critères d'évaluation secondaires étaient le TRO confirmé par ECII à l'aide des critères RECIST 1.1 (tissus mous) et du PCWG3 (os) dans la cohorte A, la SSPr confirmée par ECII à l'aide des critères RECIST 1.1 (tissus mous et du PCWG3 (os) dans les cohortes A et B, et la progression de la douleur selon l'item 3, « douleur la plus intense dans les 24 dernières heures », du BPI-SF (*Brief Pain Inventory Short Form*, formulaire court du Questionnaire concis de la douleur), ainsi que l'utilisation d'analgésiques opioïdes (score à l'AQA) et la SG dans la cohorte A.

La première date de collecte de données était le 4 juin 2019, soit la date de l'analyse primaire. Le suivi dans la cohorte A s'est fait pendant une durée médiane de 12,57 mois (étendue : 1,87 à 23,89 mois) dans le groupe olaparib et de 13,19 mois (étendue : 0,95 à 23,23 mois) dans le groupe témoin. La deuxième date de collecte de données était le 20 mars 2020, soit la date de l'analyse finale, avec un suivi dans la cohorte A effectué pendant une durée médiane de 21,91 mois (étendue : 1,87 à 33,41 mois) pour le groupe olaparib et de 21,04 mois (étendue : 0,95 à 32,76 mois) dans le groupe témoin.

Lors de l'analyse primaire, 65,4 % des patients du groupe olaparib (n = 106) avaient connu une progression de la maladie ou étaient décédés, comparativement à 81,9 % des patients du groupe témoin (n = 68). La SSPr médiane déterminée par ECII était de 7,39 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 6,24 à 9,33 mois) dans le groupe olaparib et de 3,55 mois (IC à 95 % : 1,91 à 3,71 mois) dans le groupe témoin. Le traitement par olaparib était associé à une SSPr déterminée par ECII plus longue que dans le groupe témoin, un résultat statistiquement significatif (rapport de risque instantané [RRI] : 0,34; IC à 95 % : 0,25 à 0,47;  $p < 0,001$ ). Une analyse de sensibilité de la SSPr évaluée par les chercheurs, indiquée dans le protocole de recherche, a donné des résultats similaires (RRI : 0,25; IC à 95 % : 0,17 à 0,34).

La SSPr déterminée par ECII dans le groupe olaparib a été comparée à celle du groupe témoin et stratifiée en fonction du génotype, dans les cohortes A et B. Chez les porteurs de mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, l'olaparib était associé à une plus longue SSPr déterminée par ECII que la TARA administrée dans le groupe témoin (RRI : 0,22; IC à 95 % : 0,15 à 0,32), alors qu'il n'y avait aucune différence dans les effets des traitements sur cette issue chez les porteurs d'une mutation du gène *ATM*. L'interprétation de ces résultats doit toutefois se faire avec prudence puisqu'il s'agit de résultats exploratoires qui n'ont pas été ajustés pour tenir compte de comparaisons multiples.

Trente-trois pour cent des patients du groupe olaparib avaient des TRO confirmés, contre 2 % des patients du groupe témoin. Une différence statistiquement significative dans les TRO a été démontrée par un rapport de cotes de 20,86 (IC à 95 % : 4,18 à 379,18;  $p < 0,001$ ).

Le traitement à l'olaparib a été associé à une période plus longue avant la progression de la douleur comparativement à la TARA choisie par les chercheurs, un résultat statistiquement significatif (RRI : 0,44; IC à 95 % : 0,22 à 0,91;  $p = 0,02$ ).

Une analyse intermédiaire de la SG a été réalisée lors de l'analyse primaire (4 juin 2019); 33,3 % des patients (n = 54) étaient alors décédés dans le groupe olaparib, contre 47,0 % des patients (n = 39) dans le groupe témoin. À ce moment, 51 des 83 patients (61 %) de la cohorte A et 24 des 48 patients (50 %) de la cohorte B sont passés au traitement par olaparib. La SG médiane était de 18,5 mois (IC à 95 % : 17,22 mois à [non atteinte]) dans le groupe olaparib, et de 15,11 mois (IC à 95 % : 11,33 à 19,09 mois) dans le groupe témoin. Le traitement à l'olaparib était associé à un plus long temps de survie comparativement à la TARA (RRI : 0,62; IC de 95 % : 0,41 à 0,95;  $p = 0,02$ ). À l'analyse finale (20 mars 2020), 67 % des patients du groupe témoin de la cohorte A étaient passés au traitement par olaparib (n = 56). Dans le groupe olaparib, 56,2 % des patients (n = 91) étaient décédés, contre 68,7 % des patients (n = 57) du groupe témoin. La SG médiane était de 19,1 mois (IC à 95 % : 17,4 à 23,4 mois) dans le groupe olaparib et de 14,7 mois (IC de 95 % : 11,9 à 18,8 mois) dans le groupe témoin. Le traitement à l'olaparib était associé à une durée de survie plus longue que le traitement utilisé dans le groupe témoin; ce résultat était statistiquement significatif (RRI : 0,69; IC à 95 % : 0,50 à 0,97;  $p = 0,02$ ). Les résultats pourraient être confondus en raison du passage de patients du groupe témoin au traitement par olaparib. L'analyse de sensibilité précisée dans le protocole de recherche et ajustée pour tenir compte du passage des patients au traitement par olaparib a montré un effet similaire (RRI : 0,42; IC à 95 % : 0,19 à 0,91).

### Résultats rapportés par les patients : le traitement par olaparib ne semble généralement pas causer de détérioration de la QV comparativement à la TARA choisie par les chercheurs

Les échelles FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*, évaluation fonctionnelle du traitement du cancer) et le questionnaire à cinq dimensions et cinq niveaux EQ-5D-5L (EuroQol 5-Dimensions-5-Levels) ont été utilisés pour évaluer la QVLS dans la cohorte A. Les questionnaires ont été remplis au début de l'étude, à la semaine 8, à la semaine 16 et à la semaine 24, et ont par la suite été envoyés à tous les patients (qui n'avaient pas retiré leur consentement) toutes les 8 semaines jusqu'à 24 semaines après la progression de la maladie. Les patients qui avaient arrêté le traitement avant de connaître une progression radiographique déterminée par ECII ou par les chercheurs (après l'analyse primaire), ont rempli les évaluations pendant 24 semaines après la progression. Les analyses de la QVLS n'ont pas été incluses à la hiérarchie de tests et n'ont donc pas été ajustées pour les erreurs de première espèce.

Dans la cohorte A, les taux d'adhésion des patients au début de l'étude pour les échelles FACT-P étaient de 68 % dans le groupe olaparib et de 70 % dans le groupe témoin, alors que le taux global d'adhésion était de 60 % dans les groupes olaparib (n = 162) et de 53 % dans les groupes témoin (n = 83).

Au début de l'étude, les scores totaux moyens (écart-type) au FACT-P étaient semblables pour le groupe olaparib et le groupe témoin de la cohorte A. Les résultats semblent indiquer que l'olaparib cause une détérioration moins importante de la QVLS dans le temps comparativement au traitement administré dans le groupe témoin.

Il y avait une différence cliniquement importante entre les groupes de la cohorte A dans l'évolution moyenne ajustée, du début de l'étude à la semaine 32, du score total au FACT-P, de l'indice de résultat de l'essai et du score à l'échelle PCS (*prostate cancer subscale*, sous-échelle sur le cancer de la prostate). Les résultats pour les sous-échelles FWB (bien-être fonctionnel), PWB (bien-être physique) et FAPSI-6 (*Functional Assessment of Prostate Cancer Symptoms Index 6*, indice d'évaluation fonctionnelle des symptômes du cancer de la prostate 6) n'étaient pas cliniquement importants. Une plus grande proportion de patients du groupe olaparib ont rapporté une amélioration cliniquement importante de leur QVLS que des patients du groupe témoin.

Les taux d'adhésion des patients au début de l'étude pour le questionnaire EQ-5D-5L étaient de [REDACTED] dans le groupe olaparib, et de [REDACTED] dans le groupe témoin, [REDACTED] dans le groupe olaparib ([REDACTED]) et [REDACTED] dans le groupe témoin ([REDACTED]). Il y avait [REDACTED]. Les données du questionnaire EQ-5D-5L [REDACTED].

En raison de la nature ouverte de l'essai, de la nature exploratoire des analyses, du taux relativement faible d'adhésion et de la diminution dans le temps du nombre de patients répondant aux évaluations, ces résultats comportent un certain degré d'incertitude.

### Innocuité : profil de toxicité gérable

La plupart des patients de l'essai ont eu au moins un effet indésirable apparu pendant le traitement (EIAT), quel qu'en soit le grade : dans l'analyse finale, c'était le cas de 96 % des patients du groupe olaparib et de 88 % des patients du groupe témoins. Les EIAT les plus fréquents dans les deux groupes étaient : l'anémie (olaparib : 50 %, groupe témoin : 15 %, patients passés à l'olaparib : 52 %), la nausée (olaparib : 43 %, groupe témoin : 21 %, patients passés à l'olaparib : 29 %), la fatigue ou l'asthénie (olaparib : 42 %, groupe témoin : 33 %, patients passés à l'olaparib : 25 %) et la perte d'appétit (olaparib : 31 %, groupe témoin : 18 %, patients passés à l'olaparib : 18 %). Plus de patients du groupe olaparib ont rapporté un effet indésirable de grade 3 ou supérieur que de patients du groupe témoin (olaparib : 52 %, groupe témoin : 40 %, patients passés à l'olaparib : 59 %). La plupart des effets indésirables de grade 3 ou supérieur étaient attribuables à l'anémie dans les deux groupes (olaparib : 23 %, groupe témoin : 5 %, patients passés à l'olaparib : 29 %).

Plus de patients du groupe olaparib ont eu un effet indésirable grave que de patients du groupe témoin et de patients passés à l'olaparib (37 %, 30 % et 33 %, respectivement). Plus de patients du groupe olaparib ont connu une anémie grave que de patients du groupe témoin (9 % c. 0 %).

Vingt pour cent des patients du groupe olaparib ont cessé leur traitement en raison d'un effet indésirable, contre 8 % dans le groupe témoin. Plus de patients du groupe olaparib que du groupe témoin ont connu un effet indésirable menant à l'interruption du traitement (46 % c. 19 %) ou à la réduction de la dose (23 % c. 5 %).

Pendant la durée de l'essai, il y a eu 19 effets indésirables menant au décès (olaparib = 4 % [n = 10]; groupe témoin = 5 % [n = 6]; patients passés à l'olaparib = 4 % [n = 3]). Deux décès ont été associés au médicament à l'étude : un décès dans le groupe olaparib en raison d'une pneumonie et d'une neutropénie, et un décès dans le groupe témoin en raison d'un épanchement pleural.

### Limites : aucune donnée comparative directe sur la chimiothérapie à base de taxanes (docétaxel, cabazitaxel)

L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS a résumé et évalué de manière critique les CTI fournies par le promoteur portant sur l'efficacité de l'olaparib par rapport à celle du docétaxel, du cabazitaxel, du radium-223 et d'une TARA. Les résultats semblent indiquer que l'olaparib allonge la SSP par rapport au docétaxel, au cabazitaxel et à la TARA.

[REDACTED]. Les résultats sur la SG penchaient aussi en faveur de l'olaparib, en comparaison avec une TARA, avec [REDACTED].

L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACTMS a conclu que, en raison de la forte hétérogénéité entre les essais (manque de données pour évaluer les effets du cabazitaxel, du docétaxel et du radium-223 chez les porteurs de mutations des gènes *BRCA1*, *BRCA2* et *ATM*; différences dans les traitements anticancéreux précédents; présence de métastases viscérales; et administration du facteur de croissance granulocytaire en prophylaxie), les estimations de l'efficacité provenant des CTI sont probablement biaisées, et l'ampleur ou le sens du biais ne peuvent pas être déterminés. Bien que les chercheurs aient réalisé une comparaison indirecte ajustée par appariement pour tenir compte de l'hétérogénéité, l'effet de celle-ci n'a tout de même pas pu être déterminé parce que les résultats de la comparaison pourraient être biaisés en raison de l'exclusion de nombreux facteurs modificateurs de l'effet importants.

### Besoin et fardeau de la maladie : besoin de traitements ciblés pour les patients atteints d'un CPRCm porteurs de mutations des gènes de RRH

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. On estime qu'en 2020, environ 23 300 nouveaux cas de cancer de la prostate auront été diagnostiqués, et la maladie aura entraîné quelque 4 200 décès. Un patient atteint du cancer de la prostate sur quatre décèdera des suites de la maladie. Le taux de survie à 5 ans pour le CPRCm est d'environ 30 %. Chez 20 à 30 % des patients atteints de cette maladie, il y a présence de mutations germinales et somatiques des gènes responsables de la réparation de l'ADN. Les mutations des gènes *BRCA* (*BRCA1* ou *BRCA2*) sont les plus fréquentes (la mutation de *BRCA2* est plus fréquente que celle de *BRCA1*), et les mutations du gène *ATM* prennent la deuxième place. On a avancé que les patients atteints d'un CPRCm qui sont porteurs d'une mutation des gènes de RRH avaient un pronostic plus sombre que ceux qui ne présentent pas ces mutations. Il n'existe pour le moment aucun traitement de référence remboursé guidé par des biomarqueurs pour les patients atteints d'un CPRCm porteurs de mutations des gènes de RRH. Les options de traitement disponibles au Canada pour les patients dont la maladie a progressé après une TARA (enzalutamide ou abiratérone) comprennent la chimiothérapie à base de taxanes (docétaxel, cabazitaxel [approuvé seulement après le docétaxel]), le radium-223 (cancers à prédominance osseuse), et une forme différente de TARA (abiratérone ou enzalutamide). Le traitement le plus souvent offert est la chimiothérapie à base de taxanes, mais de nombreux patients n'y sont pas admissibles en raison de leur âge avancé ou de comorbidités. L'utilisation successive de différentes TARA est rare, et n'est remboursée que dans quelques provinces. Il y a un besoin de nouvelles thérapies efficaces ayant un profil toxicologique gérable pour les patients atteints de CPRCm porteurs de mutations des gènes de RRH (*BRCA1*, *BRCA2*, et *ATM*), qui pourraient ne pas être admissibles à des traitements de référence.

### Commentaires de cliniciens inscrits : répond à un besoin, mieux toléré que le docétaxel

Quatre cliniciens provenant de quatre provinces (Colombie-Britannique, Alberta, Ontario et Nouvelle-Écosse) ont fourni des commentaires. Il n'y a présentement aucun traitement de référence guidé par des biomarqueurs remboursé qui soit destiné aux patients atteints d'un CPRCm porteurs de mutations des gènes de RRH. Ainsi, selon les cliniciens, l'olaparib répondrait à un besoin important. Les cliniciens ont indiqué qu'ils prescriraient ce médicament à des patients atteints d'un CPRCm porteurs de mutations des gènes de RRH dont la maladie a progressé après une TARA et avant ou après une chimiothérapie à base de taxanes, selon la condition physique et les préférences des patients. Ces patients n'ont pas d'autres options de traitement efficace, et ce médicament se distingue fortement des autres traitements disponibles. De plus, aucune sous-population n'est exclue de ce traitement lorsque des mutations aux gènes de RRH ont été mises en évidence. Il a été établi que le médicament à l'étude a une efficacité comparable à la chimiothérapie à base de taxanes (bien que cette comparaison soit limitée parce que les études visaient des populations de patients très différentes), mais qu'il est significativement mieux toléré. L'avantage de l'olaparib est qu'il serait mieux toléré chez les patients non admissibles à la chimiothérapie à base de taxanes ou de platine. Les cliniciens ont ajouté que le médicament à l'étude ne remplacerait pas les traitements disponibles, mais qu'il pourrait être préférable à d'autres traitements pour les patients porteurs de mutations des gènes de RRH après une TARA, en raison de sa facilité d'administration, de son caractère tolérable et de son efficacité. Il faut améliorer l'accessibilité aux tests de dépistage des mutations aux gènes de RRH, qui seront essentiels afin de déterminer l'admissibilité des patients au traitement à l'étude.

## Valeurs et attentes des patients

### Valeurs des patients atteints de cancer de la prostate : maintien de la QV, retard de l'apparition des symptômes, réduction des effets secondaires, administration plus facile par voie orale

Un groupe de patient, le RCSC, a fourni des commentaires sur l'olaparib pour le traitement du CPRCm. Les symptômes les plus courants du cancer de la prostate rapportés par les patients sont la fatigue et la détérioration générale de la condition physique, la dysfonction érectile et les problèmes liés à la miction. Les problèmes liés à la perte de contrôle de la fonction intestinale ou vésicale, le fait de vivre dans l'incertitude et les problèmes de santé mentale, comme l'anxiété, les crises de panique et la dépression, ont aussi été mentionnés. La majorité des patients répondants ont indiqué que les symptômes les plus importants à gérer étaient la fatigue et la détérioration générale de la condition physique; d'autres ont indiqué qu'il était essentiel de gérer les problèmes liés à la miction.

La majorité des répondants ont indiqué que les traitements actuels répondaient à leurs besoins et qu'ils n'avaient eu aucun problème à accéder à leur traitement. Il a toutefois été noté que, puisque de nombreux cas de cancer avancé deviennent résistants à la castration, il faut plus d'options de traitement. L'attente la plus souvent nommée quant à un nouveau médicament était le maintien de la QV. Les répondants ont aussi indiqué qu'ils accordaient de la valeur au retard de l'apparition des symptômes, à une réduction des effets secondaires de leurs médicaments ou traitements et à une administration plus facile par voie orale. La plupart des patients accordaient de la valeur à un nouveau médicament n'ayant pas d'effets secondaires ou en ayant moins que les traitements actuels.

### Valeurs des patients au sujet du traitement : aucun patient répondant n'ayant reçu l'olaparib comme traitement

Aucun des participants au sondage n'avait d'expérience avec le médicament à l'étude.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

L'olaparib est disponible sous forme de comprimé de 100 mg ou de 150 mg. La dose quotidienne totale recommandée est de 600 mg, sous la forme de deux comprimés de 150 mg pris deux fois par jour, les comprimés de 100 mg pouvant être utilisés pour une réduction de la dose. Il est recommandé que le traitement par olaparib se poursuive jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou jusqu'à l'atteinte d'effets toxiques inacceptables. Au prix soumis de 65,89 \$ par comprimé de 150 mg, le coût total pour l'acquisition du médicament par patient serait de 7 380 \$ par période de 28 jours, et de 96 269 \$ par année.

Le promoteur a fourni une analyse coût-utilité fondée sur un modèle de survie partitionnée comparant l'olaparib à la TARA choisie par les chercheurs (acétate d'abiratéron ou enzalutamide) et au cabazitaxel ou au docétaxel, chez les patients adultes atteints d'un CPRCm porteurs d'une mutation germinale ou somatique délétère des gènes de RRRH. Le modèle comprenait trois états de santé primaires (survie sans progression, maladie ayant progressé, décès). La progression a été définie par des critères objectifs de SSPr. Les coûts et les critères d'évaluation cliniques (AVAQ et année de vie) ont été modélisés sur un horizon temporel de 10 ans du point de vue de l'organisme public payant les soins. L'efficacité clinique se fondait sur les courbes de SG et de SSPr provenant de l'essai PROfound sur l'olaparib et la TARA choisie par les chercheurs, qui ont été extrapolées à l'aide d'analyses de survie paramétriques pour déterminer la proportion des patients à chaque état de santé pendant la période modélisée. Les rapports des risques instantanés du cabazitaxel ont été obtenus d'une CTI fournie par le promoteur et appliqués aux courbes de SG et de SSPr de la TARA choisie par les chercheurs. Il a été présumé que l'efficacité du docétaxel était la même que celle du cabazitaxel. Les valeurs d'utilité des états de santé appliquées dans le modèle économique ont été calculées à partir d'un modèle de régression basé sur la population de l'essai PROfound.

L'ACMTS a relevé des limites importantes dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- La SG pour la TARA choisie par les chercheurs est incertaine en raison des méthodes utilisées pour prendre en compte les patients qui ont changé de traitement pendant l'essai PROfound. En effet, la présomption selon laquelle les personnes qui ont changé de traitement atteindraient l'effet complet du traitement au même niveau que les personnes qui ont commencé l'étude avec l'olaparib pourrait ne pas être juste sur le plan clinique. En raison du manque de données cliniques disponibles pour établir la SG des personnes qui n'ont pas changé de traitement, les avantages véritables de la TARA choisie par les chercheurs sur la SG demeurent inconnus.

- L'examen clinique de l'ACMTS a conclu que les estimations de l'efficacité de l'olaparib en comparaison avec le cabazitaxel et le docétaxel sont hautement incertaines en raison de l'hétérogénéité clinique entre les essais (présence ou non de mutations aux gènes de RRH, proportion de patients ayant des métastases viscérales, etc.) et de l'exclusion de facteurs modificateurs de l'effet.
- Il y avait une incertitude entourant les analyses exploratoires paramétriques à long terme de la SG et de la SSPr après la période d'essai observée pour l'olaparib et la TARA choisie par les chercheurs. Les courbes extrapolées choisies par le promoteur ne correspondent pas aux attentes cliniques des effets anticipés du traitement à l'olaparib au-delà de la période de l'essai. L'extrapolation de la SG après la période d'essai à la suite d'une progression radiographique était très incertaine.
- Il y a une incertitude entourant les valeurs d'utilité utilisées dans le modèle. Les valeurs ont été ajustées pour intégrer plus de désutilités liées au temps avant le décès dans l'année précédant le décès, qui pourraient avoir provoqué une double comptabilisation de la désutilité associée à la survie après la progression.
- Les coûts totaux d'acquisition des médicaments pour l'olaparib et la TARA choisie par les chercheurs ont probablement été sous-estimés en raison de l'utilisation par le promoteur des données de SSPr pour modéliser la fin du traitement.
- Le prix du docétaxel a été surestimé puisqu'il existe un générique.

En raison des problèmes liés à l'échantillon probabiliste du promoteur, l'ACMTS a entrepris des réanalyses déterministes du modèle économique pour remédier à plusieurs limites, notamment une extrapolation plus plausible sur le plan clinique de la SG, de la SSPr et du temps avant l'arrêt du traitement ainsi qu'une utilisation d'estimations de l'utilité fondées sur des essais et basées uniquement sur la progression de la maladie.

Selon les réanalyses de l'ACMTS, le rapport coût/efficacité différentiel de l'olaparib par rapport au docétaxel était de 459 527 \$ par AVAQ gagnée; une réduction du prix de l'olaparib de 71 % serait donc nécessaire pour atteindre un rapport de moins de 50 000 \$ par AVAQ. Le scénario de référence de l'ACMTS provient d'estimations tirées de la CTI fournie par le promoteur quant à l'efficacité de l'olaparib par rapport au docétaxel et au cabazitaxel. Comme indiqué par les experts cliniques de l'ACMTS, aucune donnée fiable n'indique qu'un des agents (olaparib, docétaxel, cabazitaxel ou radium-223) est plus efficace que les autres. En raison de l'importante incertitude clinique et pour assurer que le rapport coût/efficacité soit satisfaisant à tout seuil de disposition à payer, une réduction de prix plus importante pourrait être nécessaire afin que le coût de l'olaparib ne dépasse pas celui du comparateur le moins cher.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire

L'ACMTS a revu les parts de marché de l'olaparib et des autres traitements comparables et réduit le coût du docétaxel dans son scénario de référence, ce qui a produit une augmentation du budget estimé de 29 030 654 \$ sur trois ans. Le degré d'adoption de l'olaparib demeure incertain en raison de l'incertitude entourant la disponibilité des tests de dépistage des mutations aux gènes de RRH et des taux de détection de ces mutations chez les patients atteints de CPRCm.

## 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 <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>re</sup> Jennifer Bell, bioéthicienne	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger, oncologue
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Michael Crump, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
	D <sup>re</sup> W. Dominika Wranik, économiste de la santé

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception de la personne suivante :

- La D<sup>re</sup> Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

Comme la recommandation initiale satisfait les critères de conversion rapide en recommandation finale, il n'y a pas eu de réunion de reconsidération, de délibération ni 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'olaparib dans le traitement du CPRCm, 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 membre 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.

### 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

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques 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. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage** : À la demande du promoteur, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA.

**L'ACMTS** : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement** : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

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

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<b>Population de patients admissibles</b>	
<p>Les patients suivants seraient-ils admissibles au traitement par l'olaparib?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les patients dont l'indice ECOG est supérieur à 2;</li> <li>• les patients qui ont subi un traitement par chimiothérapie cytotoxique endommageant l'ADN (platine ou mitoxantrone);</li> <li>• les patients ayant des métastases au cerveau;</li> <li>• les patients incapables de tolérer l'enzalutamide ou l'abiratérone;</li> <li>• les patients qui n'ont pas subi de TARA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'essai PROfound comprenait des patients ayant un indice ECOG de 2 ou moins, et la plupart avaient un indice ECOG de 0 ou 1. Le GOC a noté qu'environ 15 % des patients vus en pratique clinique avaient un indice plus élevé que celui des patients inclus dans l'essai PROfound (ECOG &gt; 2). Le CEEP est d'accord avec le GOC : il serait raisonnable d'offrir l'olaparib aux patients ayant un indice ECOG de plus de 2, surtout chez ceux dont l'indice élevé pourrait être directement lié aux symptômes du cancer de la prostate sous-jacent ou à une tumeur.</li> <li>• L'essai PROfound excluait les patients ayant déjà subi un traitement par chimiothérapie cytotoxique endommageant l'ADN. Dans l'amendement 3 (4 juin 2018), il a été clarifié que les patients pouvaient avoir déjà reçu un traitement par chimiothérapie cytotoxique endommageant l'ADN pour des cancers autres que celui de la prostate. Le CEEP et le GOC s'entendent pour dire qu'il serait raisonnable de généraliser les résultats de l'essai PROfound aux patients qui ont subi une chimiothérapie cytotoxique endommageant l'ADN (platine ou mitoxantrone) parce que l'olaparib a un mécanisme d'action complètement différent et que son profil toxicologique ne recoupe pas celui de ce type de chimiothérapie.</li> <li>• L'essai PROfound excluait les patients ayant des métastases au cerveau connues. Le GOC a noté que les métastases au cerveau sont rares chez les patients atteints d'un CPRCm. Le CEEP est d'accord avec le GOC et a recommandé de laisser à la discrétion du médecin traitant l'utilisation de l'olaparib chez les patients ayant des métastases au cerveau stables.</li> <li>• Il n'y a actuellement aucune donnée sur le passage de l'enzalutamide ou de l'abiratérone à l'olaparib en cas d'intolérance. Le CEEP et le GOC s'entendent toutefois pour dire qu'il serait raisonnable d'offrir l'olaparib aux patients incapables de tolérer une TARA.</li> <li>• L'essai PROfound incluait des patients chez qui la maladie avait progressé après une TARA (enzalutamide ou abiratérone) pour le traitement du cancer de la prostate métastatique ou du CPRC. Seuls quelques patients de la population à l'étude avaient reçu une TARA avant de développer leur CPRCm. Le GOC a noté que les patients qui n'avaient jamais subi de TARA ont été exclus de l'essai PROfound. Le CEEP et le GOC sont d'avis que les données actuelles sont insuffisantes pour généraliser les résultats de l'essai PROfound à ces patients.</li> </ul>
<p>Si le remboursement du médicament est recommandé, il faudra rapidement prendre une décision concernant les patients présentement traités par une chimiothérapie à base de taxanes. Ces patients devraient-ils passer à l'olaparib s'ils se révèlent porteurs des mutations visées?</p>	<p>Le CEEP et le GOC sont d'avis que les patients atteints du CPRCm porteurs de mutations des gènes <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i> ou <i>ATM</i>, qui ont déjà reçu une TARA, qui suivent présentement une chimiothérapie à base de taxanes et qui ne connaissent pas de progression devront faire l'objet d'une décision rapide.</p>

<b>Mise en œuvre</b>	
Les patients porteurs de mutations précises à l'un des 15 gènes de RRH ont été inclus dans l'essai. Peut-on dire que l'effet global peut être généralisé à toutes les mutations testées?	Le GOC semble être d'avis que les résultats de l'essai pourraient être généralisés aux patients de la cohorte B, qui présentaient des mutations à 12 autres gènes ( <i>BARD1</i> , <i>BRIP1</i> , <i>CDK12</i> , <i>CHEK1</i> , <i>CHEK2</i> , <i>FANCL</i> , <i>PALB2</i> , <i>PPP2R2A</i> , <i>RAD51B</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> ou <i>RAD54L</i> ), puisqu'ils ont été inclus dans l'essai PROfound et qu'ils sont atteints d'une maladie agressive avec très peu d'options thérapeutiques. La cohorte B ne fait toutefois pas partie de l'indication approuvée par Santé Canada ni de la population visée par la demande de remboursement, qui se limitent à la cohorte A (mutations des gènes <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> ou <i>ATM</i> ); le CEEP n'est donc pas en mesure de recommander l'olaparib pour les patients de la cohorte B.
Dans l'essai, la progression de la maladie a été évaluée par imagerie. Dans la pratique, les cliniciens utilisent toutefois souvent une combinaison de facteurs radiographiques, biochimiques et cliniques, et déterminent habituellement la progression de la maladie, et donc l'arrêt du traitement, selon l'aggravation de deux de ces trois facteurs. Quelles seraient ici la définition claire de la progression de la maladie (p. ex., par une combinaison de résultats radiographiques, biochimiques et cliniques) et les directives sur les critères d'arrêt du traitement?	<p>En général, les cliniciens cherchent à confirmer la progression dans tous les domaines possibles, soit la progression de l'APS, la progression clinique (bien-être du patient) et la progression radiographique. Au moins deux de ces trois critères doivent être confirmés pour mettre fin au traitement. La progression de l'APS et la progression radiographique tendent à correspondre. Cela dit, si un patient présente une progression de l'APS seulement (sans progression radiographique ou apparition de symptômes attribuables à la progression du cancer), il peut poursuivre le traitement. Si une progression radiographique survient sans progression de l'APS ou perte de bénéfices cliniques, le traitement peut aussi se poursuivre.</p> <p>Selon le protocole de l'essai PROfound, l'administration du produit expérimental pourrait être arrêtée en cas de progression radiographique objective déterminée par ECII seule (les critères pour la progression osseuse nécessitent une confirmation par imagerie ≥ 6 semaines après). Le CEEP est d'accord avec le GOC : les paramètres de l'essai PROfound pour l'arrêt du traitement peuvent être généralisés à la pratique clinique canadienne, puisque la progression radiographique et la progression de l'APS ont tendance à correspondre. Le CEEP et le GOC sont d'avis que les paramètres de l'essai et les critères d'arrêt du traitement établis dans la monographie de produit soumise à Santé Canada sont raisonnables.</p>
Serait-il envisageable de cesser le traitement à l'olaparib pour réduire les effets toxiques, puis de reprendre le traitement?	<p>Le CEEP et le GOC s'entendent pour dire que les recommandations sur la réduction de la dose, tel qu'indiqué dans la monographie de produit approuvée par Santé Canada, sont raisonnables.</p> <p>« Le traitement peut être interrompu pour prendre en charge les manifestations indésirables et une réduction de la dose peut être envisagée. La dose quotidienne totale recommandée réduite de LYNPARZA (comprimés d'olaparib) est de 500 mg. Si une diminution additionnelle de la dose est nécessaire, la dose quotidienne totale recommandée réduite de LYNPARZA (comprimés d'olaparib) sera alors de 400 mg. » (monographie de produit du LYNPARZA)</p> <p>Dans l'essai PROfound, le traitement à l'olaparib pouvait être cessé, ou la dose, réduite, pour tout effet toxique observé. Il était possible d'interrompre le traitement à répétition pour un maximum de quatre semaines; les chercheurs devaient être informés si l'interruption durait plus longtemps. Le CEEP et le GOC estiment que les paramètres établis dans l'essai, qui permettaient une interruption de la dose de quatre semaines avant de recommencer le traitement, semblaient raisonnables.</p>
<b>Ordre et priorité des traitements</b>	
Dans quelles circonstances l'olaparib serait-il préférable à la chimiothérapie conventionnelle par docétaxel?	Le CEEP et le GOC sont d'avis que l'olaparib serait préférable chez les patients porteurs de mutations des gènes <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> ou <i>ATM</i> après une progression de la maladie pendant une TARA. Ces tumeurs sont biologiquement plus agressives, et il est logique d'utiliser un traitement

	<p>ciblé aussi tôt que possible dans la progression de la maladie. De nombreux patients ne sont pas admissibles à la chimiothérapie par docétaxel ou refusent ce traitement en raison des effets secondaires. L'olaparib serait donc une option pour eux. De plus, le médicament à l'examen s'administre par voie orale; il est donc plus facile à administrer, tant pour les patients que pour le système de santé, surtout pendant la pandémie de COVID-19.</p>
<p>Quelles seraient les options de traitement après l'échec de l'olaparib (p. ex. nouvelle TARA)?</p>	<p>Le CEEP n'est pas en mesure de faire des recommandations éclairées sur la séquence optimale des traitements disponibles après la progression de la maladie pendant un traitement à l'olaparib. Il a noté qu'il n'avait pas analysé les données permettant d'émettre des recommandations dans cette situation clinique. Il est cependant d'avis que les autorités sanitaires devraient aborder cette question au moment de la mise en œuvre du remboursement de l'olaparib et qu'il serait utile qu'elles adoptent une approche nationale pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique à ce sujet.</p>
<p>Quelles seraient les séquences de médicaments menant à l'olaparib? Serait-il approprié de conserver celui-ci pour les patients qui ont connu une progression avec toutes les options de TARA et de chimiothérapie à base de taxanes?</p>	<p>Comme mentionné plus tôt, le CEEP et le GOC ont souligné que l'olaparib serait préférable chez les patients porteurs de mutations des gènes <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i> ou <i>ATM</i> après la progression pendant une TARA. Ces tumeurs sont biologiquement plus agressives, et il est logique d'utiliser un traitement ciblé aussi tôt que possible dans la progression de la maladie.</p> <p>L'olaparib ne devrait pas être réservé aux patients qui ont connu une progression avec toutes les options de TARA et de chimiothérapie à base de taxanes. Comme de nombreuses études l'ont montré, l'utilisation successive de différentes TARA n'est pas efficace, et de nombreux patients ne sont pas admissibles à la chimiothérapie à base de taxanes. L'utilisation de l'olaparib après une TARA, comme dans les critères d'inclusion de l'essai, devrait être une option.</p> <p>Il n'y a pas assez de données pour déterminer si l'olaparib devrait ou non être priorisé chez les patients qui ont déjà reçu du docétaxel et connu une progression lors d'une TARA. L'analyse exploratoire par sous-groupes de l'essai PROfound laisse entrevoir un bénéfice pour les patients, qu'ils aient subi ou non une chimiothérapie à base de taxanes. L'utilisation de la chimiothérapie à base de taxanes pour le traitement du CPRCm dépend grandement des préférences individuelles, puisque de nombreux patients ne sont pas admissibles à la chimiothérapie ou ne souhaitent pas la recevoir. Le CEEP et le GOC sont d'avis que la chimiothérapie à base de taxanes ne devrait pas exclure le remboursement subséquent de l'olaparib. Ils estiment que, comme l'olaparib est un traitement fondé sur une signature génomique, l'indication la plus importante est la présence d'une mutation aux gènes de RRH applicables, que du docétaxel ait été utilisé ou non pour traiter le CPRCm.</p>
<p>Pour les patients qui ont reçu du docétaxel en traitement du cancer de la prostate sensible à la castration métastatique (CPSCm), existe-t-il des données probantes appuyant l'utilisation de l'olaparib en contexte de maladie résistante à la castration et un intérêt en ce sens?</p>	<p>Le CEEP et le GOC sont d'avis que le nombre de patients qui reçoivent du docétaxel en traitement du CPSCm a significativement diminué dans les dernières années. Ils estiment qu'il serait raisonnable d'utiliser l'olaparib en traitement du CPRCm pour les patients qui ont reçu du docétaxel en traitement du CPSCm. Puisque l'olaparib est un traitement orienté par la signature génomique, le CEEP et le GOC considèrent que l'indication la plus importante est la présence de mutations des gènes de RRH applicables, que du docétaxel ait été utilisé ou non en traitement du CPSCm.</p>
<b>Test diagnostique compagnon</b>	
<p>Le test de dépistage des mutations aux gènes de RRH utilisé dans l'essai était le test LYNPARZA HRR. Est-ce que d'autres</p>	<p>Le CEEP indique que la présence de mutations aux gènes <i>BRCA</i> et <i>ATM</i> devraient être déterminée à l'aide d'une méthode de dépistage validée.</p>

<p>tests ou des méthodologies maison pourraient être utilisés?</p>	
<p>Le GCP a réfléchi à la valeur clinique relative du test compagnon de détection des mutations aux gènes de RRH. Il n'est pas clair si les résultats des tests de RRH modifieraient significativement la prise en charge du patient, par exemple, en prévoyant la progression de la maladie ou la réponse aux traitements. Le GCP recherche des directives sur l'utilisation générale des tests de dépistage des mutations des gènes de RRH ou <i>BRCA</i> pour le cancer de la prostate. Ces directives permettraient de guider le moment optimal (au diagnostic, pendant une TARA, à la progression) auquel effectuer les tests de dépistage des mutations des gènes de RRH ou <i>BRCA</i>.</p>	<p>Le CEEP et le GOC sont d'avis qu'il serait préférable de faire le dépistage tôt dans la trajectoire de traitement. Ils proposent donc deux moments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• au diagnostic, pour pouvoir informer les membres de la famille et planifier les approches de traitement;</li> <li>• pendant une TARA, pour pouvoir traiter les patients avec l'olaparib en cas de progression. Si le test était fait au moment où la progression est constatée, le temps pourrait manquer avant l'obtention des résultats, et le patient devrait alors subir un autre traitement.</li> </ul>

APS = antigène prostatique spécifique; BRCA = gène de prédisposition au cancer du sein; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; CPRC = cancer de la prostate résistant à la castration; CPRCm = cancer de la prostate résistant à la castration métastatique; CPSCm = cancer de la prostate sensible à la castration métastatique; ECII = examen central indépendant à l'insu; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; RRH = réparation par recombinaison homologue; TARA = thérapie ciblant l'axe des récepteurs aux androgènes.