

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du darolutamide (Nubeqa) dans le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration

| | |
|---|--|
| Médicament | Darolutamide (Nubeqa) |
| Critère de remboursement demandé | En combinaison avec une thérapie antiandrogénique (TAA) dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique qui sont à haut risque de formation de métastases (le haut risque est défini comme un temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique de 10 mois ou moins) durant la TAA continue et présentant un bon indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). |
| Demandeur | Bayer |
| Fabricant | Bayer |
| Date de l'avis de conformité | Le 20 février 2020 |
| Date de présentation de la demande | Le 27 août 2019 |
| Parution de la recommandation initiale | Le 2 avril 2020 |
| Parution de la recommandation finale | Le 22 avril 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 dose recommandée de deux comprimés de 300 mg deux fois par jour, le darolutamide coûte 3 174,53 \$ par cycle de 28 jours. |

| | |
|--|---|
| <p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p> | <p>Le CEEP recommande de rembourser le darolutamide utilisé en combinaison avec une thérapie antiandrogénique (TAA) dans le traitement des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) qui sont à haut risque de formation de métastases, sous réserve de la condition suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • amener le rapport cout/efficacité à un degré acceptable. <p>D'après les critères établis par le Prostate Cancer Working Group 2 (groupe de travail sur le cancer de la prostate 2 [PCWG2]) et utilisés dans l'étude ARAMIS, le haut risque est défini comme un temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique (TDAPS) inférieur ou égal à 10 mois durant la TAA en régime continu ainsi que la présence d'un cancer résistant à la castration. L'absence de métastases est établie par un examen TDM négatif et une scintigraphie osseuse négative. Les patients doivent présenter un bon indice fonctionnel. Le traitement doit se poursuivre jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression radiographique de la maladie.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation car il est convaincu que le darolutamide en combinaison avec une TAA offre un bénéfice clinique net par rapport à la TAA en monothérapie. L'évaluation de ce bénéfice clinique net repose sur l'amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la survie sans métastases (SSM) et de la survie globale (SG), un profil de toxicité gérable et l'absence de détérioration de la qualité de vie (QV).</p> <p>Le CEEP conclut que le darolutamide rejoint les valeurs des patients suivantes : un retard dans la progression de la maladie et l'apparition des symptômes, une survie prolongée, le maintien de la QV et un choix supplémentaire de traitement.</p> <p>De plus, le Comité s'est penché sur les données probantes issues de comparaisons de traitements indirectes (CTI) avec l'apalutamide et l'enzalutamide, qui sont des comparateurs pertinents dans ce contexte. Il est toutefois d'avis qu'il existe une certaine incertitude quant aux données comparatives sur l'efficacité et l'innocuité du darolutamide, de l'apalutamide et de l'enzalutamide.</p> <p>Le CEEP conclut que, au prix soumis, le darolutamide en combinaison avec une TAA n'est pas rentable comparativement à une TAA en monothérapie. Il souligne qu'il existe un degré important d'incertitude en ce qui a trait aux estimations de rapport cout/efficacité par rapport aux comparateurs pertinents (l'apalutamide et l'enzalutamide) en raison du manque de données comparatives directes ou indirectes fiables sur l'efficacité clinique pour soutenir l'évaluation économique soumise.</p> |
|--|---|

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes**Entente sur le prix afin d'améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité du darolutamide**

Puisque le CEEP est convaincu que le darolutamide utilisé en combinaison avec une TAA offre un bénéfice clinique net, les autorités compétentes pourraient envisager de conclure des ententes sur le prix ou des structures de coûts pour amener le rapport cout/efficacité du darolutamide en combinaison avec une TAA à un niveau acceptable. Pour y parvenir, une réduction du prix du darolutamide sera nécessaire.

Possibilité de généralisation des résultats aux patients ayant d'autres facteurs de haut risque

Après discussion, le CEEP considère que le manque de données probantes empêche de formuler une recommandation éclairée sur l'utilisation du darolutamide en combinaison avec une TAA chez les patients qui présentent des facteurs de haut risque autres que ceux définis dans l'étude ARAMIS. Par conséquent, une demande d'examen distincte concernant l'emploi du darolutamide chez ce type de patients (ayant des facteurs de haut risque différents de ceux définis dans l'étude ARAMIS) devra être présentée au PPEA.

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

Le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation éclairée au sujet de l'ordre optimal des traitements du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) chez les patients ayant reçu un traitement par le darolutamide au stade non métastatique, car il n'existe pas suffisamment de données probantes pour bien évaluer cette situation clinique. Les provinces devront aborder ce problème au moment de la mise en œuvre du remboursement du traitement par le darolutamide en combinaison avec une TAA, et il serait utile qu'elles adoptent une approche nationale pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique relativement à la séquence des traitements.

Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

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

| | |
|--------------------------------|---|
| Le bénéfice clinique | Les valeurs et les attentes des patients |
| L'évaluation économique | La faisabilité de l'adoption |

Le cancer de la prostate est le cancer le plus couramment diagnostiqué chez les hommes au Canada (à l'exclusion des cancers de la peau non mélaniques). On estime qu'en 2019, environ 22 900 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués, et la maladie a entraîné quelque 4 100 décès. Chez 28 % des patients, la maladie progresse vers un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm). Par conséquent, ces chiffres concernent un groupe important de patients qui présentent un haut risque de formation de métastases. Le CPRC est défini comme étant l'évolution de la maladie malgré des taux de testostérone correspondant à un état de castration, et les critères mis de l'avant par le PCWG2 sont utilisés régulièrement dans les essais cliniques sur le cancer de la prostate. La progression biochimique caractérisée par la seule élévation du taux d'antigène prostatique spécifique (APS) est souvent le signe avant-coureur de la propagation de la maladie par des métastases osseuses ou viscérales. Chez les patients dont la progression de la maladie est uniquement biochimique et sans signe de métastases, les choix actuels de traitements se limitent à l'observation du patient et à la thérapie antiandrogénique (TAA). Le CEEP a récemment émis une recommandation conditionnelle relativement à l'apalutamide en combinaison avec une TAA, et à l'enzalutamide en combinaison avec une TAA, et ce, pour une population de patients semblable. Cependant, ces combinaisons ne sont actuellement pas financées par la plupart des autorités compétentes canadiennes. Le CEEP partage l'avis du groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA et des cliniciens inscrits selon lequel il est nécessaire de trouver de nouvelles options de traitement permettant de retarder la formation de métastases et l'apparition des symptômes.

Le CEEP discute les résultats d'un essai randomisé de phase III contrôlé par placebo (ARAMIS) qui évalue l'efficacité et l'innocuité du darolutamide (Nubeqa) en combinaison avec une TAA comparativement à une TAA en monothérapie, chez des hommes atteints d'un CPRCnm. Les résultats relatifs à la survie sans métastases (SSM), qui constitue le principal critère d'évaluation de l'étude, sont significatifs sur les plans statistique et clinique et sont en faveur du traitement par le darolutamide en combinaison avec une TAA. L'évolution du CPRCnm vers une maladie métastatique détectable est un événement notable sur le plan clinique qui annonce souvent l'apparition de douleurs et la possibilité d'une détérioration générale et rapide de la QV. De l'avis du CEEP, partagé par le groupe d'orientation clinique (GOC) et les cliniciens inscrits ayant fourni de la rétraction, l'ampleur de l'allongement de la SSM observé dans l'étude ARAMIS (c.-à-d., un retard approximatif de deux ans dans l'apparition de métastases ou la survenue du décès) revêt une importance clinique pour les patients qui, à ce jour, ne disposent pas de traitement de référence. Par ailleurs, au moment de l'analyse finale de la SG,

(La présente recommandation du PPEA renferme certains renseignements que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 1^{er} octobre 2020, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.) Comme les patients atteints d'un CPRCnm risquent l'évolution métastatique après un ou deux ans, le CEEP conclut que l'allongement de deux ans de la SSM médiane conféré par le darolutamide comparativement au placebo, représente un résultat important dans ce contexte.

Le CEEP a délibéré sur le profil de toxicité du darolutamide en combinaison avec une TAA. La fréquence et la gravité des effets indésirables sont très semblables dans les deux groupes. L'effet indésirable apparu au traitement (EIAT) le plus fréquemment signalé est la fatigue, observée plus souvent dans le groupe du darolutamide. Les douleurs dorsales, l'arthralgie, la diarrhée, la constipation, les nausées et l'hypertension sont d'autres EIAT couramment signalés. Les cas de convulsions sont très peu nombreux à survenir pendant le traitement et aucun des patients ayant des antécédents en la matière n'en a été saisi alors qu'il recevait du darolutamide. Le CEEP, à l'instar du GOC et des cliniciens inscrits qui ont fourni de la rétraction, est d'avis que, dans l'ensemble, le darolutamide présente un profil d'innocuité gérable.

Le CEEP a examiné les données de l'étude ARAMIS relatives aux résultats signalés par les patients et note que la qualité de vie globale est similaire dans les deux groupes étudiés. En comparaison du traitement par une TAA associée au placebo, le traitement par le darolutamide associé à une TAA n'a aucun effet négatif autre sur la QV. Cet état de fait est appréciable en situation de CPRCnm où l'on s'attend à ce que la QV des patients soit relativement bonne et stable.

En l'absence de comparaison directe entre d'une part, le traitement par le darolutamide avec une TAA et, d'autre part, un traitement par l'apalutamide avec une TAA ou par l'enzalutamide avec une TAA, le Comité a examiné les résultats de la métaanalyse en réseau (MR) soumise. Il reconnaît les limites signalées par l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS ainsi que par le promoteur. Il partage leurs préoccupations en ce qui concerne l'hétérogénéité des plans d'étude et des populations. De concert avec

le GOC et l'équipe de la méthodologie, le Comité déconseille de tirer des conclusions à partir des CTI en ce qui a trait à l'ampleur de l'effet du darolutamide par rapport à celui de l'apalutamide ou de l'enzalutamide vu l'absence de données probantes directes plus solides issues d'un essai randomisé.

Le CEEP conclut que le darolutamide avec une TAA offre un bénéfice clinique net en comparaison d'une TAA avec un placebo dans le traitement de patients atteints d'un CPRCnm qui présentent un haut risque de maladie métastatique. Pour en arriver à cette conclusion, le Comité s'appuie sur des résultats cliniquement significatifs relativement à la SSM et à la SG, un profil de toxicité gérable, l'absence de détérioration importante de la QV, et la nécessité de trouver de nouvelles options de traitement permettant de retarder la formation de métastases et l'apparition des symptômes.

Le CEEP a délibéré sur des commentaires déposés par un groupe de patients. Selon ces derniers, les symptômes les plus préoccupants associés au CPRCnm sont : le dysfonctionnement érectile, la fatigue et l'incontinence urinaire. Le dysfonctionnement érectile est également signalé comme étant un effet secondaire des traitements en cours. Les patients accordent de l'importance à l'accès à des options de traitement qui aident à maintenir ou à améliorer la QV, ont peu d'effets secondaires et allongent la durée de vie. Peu de patients ont eu une expérience directe de l'emploi du darolutamide; ceux-ci ont signalé n'avoir subi aucun effet secondaire pendant qu'ils étaient sous darolutamide. Dans l'ensemble, les patients considèrent leur expérience avec le darolutamide comme étant positive; alors qu'ils étaient en traitement, ils ont pu poursuivre leurs activités quotidiennes et conserver une bonne QV. Le CEEP conclut que l'utilisation du darolutamide correspond aux attentes des patients suivantes : un retard dans la progression de la maladie et l'apparition de symptômes, une survie prolongée, le maintien de la QV et un choix élargi de traitement.

CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du traitement associant le darolutamide et une TAA chez les patients atteints de CPRCnm par comparaison à la TAA en monothérapie. Le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a apporté les changements suivants au modèle économique : hypothèse d'un risque de mortalité semblable dans tous les groupes jusqu'à la fin de l'étude; choix d'une courbe paramétrique de la SG plus optimiste pour la TAA; choix d'une courbe de Weibull pour représenter la durée du traitement par le darolutamide; recours aux tarifs canadiens pour le calcul des utilités; utilisation d'un horizon temporel de la vie entière. L'ampleur du bénéfice à long terme associé au darolutamide est inconnue vu l'absence de données sur le long terme dans le modèle économique. Le CEEP est d'accord avec le GOE, qui, dans sa nouvelle analyse, prend en compte des gains moins substantiels en matière de bénéfice pour la survie, lesquels ont été surestimés dans le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du scénario de référence soumis. La meilleure estimation du RCED faite par le GOE est plus élevée que celle du scénario de référence du promoteur. Le CEEP conclut qu'au prix soumis le darolutamide en combinaison avec une TAA n'est pas rentable en comparaison d'une TAA en monothérapie. En outre, il existe un fort degré d'incertitude dans les estimations du rapport cout/efficacité par rapport aux comparateurs pertinents (l'apalutamide et l'enzalutamide) en raison du manque de données de comparaison directes ou indirectes fiables sur l'efficacité clinique qui permettraient d'éclairer l'évaluation économique soumise.

Le Comité a délibéré sur les commentaires du GCP concernant les facteurs relatifs aux traitements actuellement remboursés, la population admissible, les éléments liés à la mise en œuvre, ainsi que l'ordre et la priorité des traitements. Pour plus de détails, voir le tableau récapitulatif figurant à 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 demandeur;
- 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 cliniciens inscrits, soit 10 exposés individuels de cliniciens et deux exposés collaboratifs présentés au nom de Cancer de la prostate Canada (représentant quatre cliniciens) et d'Action cancer Ontario (représentant trois cliniciens);
- 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 groupe de défense des intérêts des patients, le RCSC;
- des cliniciens inscrits (un exposé collectif au nom d'Action cancer Ontario);
- le demandeur, Bayer;
- le GCP.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP recommandait de rembourser le darolutamide utilisé en combinaison avec une thérapie antiandrogénique (TAA) dans le traitement des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) qui présentent un haut risque de maladie métastatique, sous réserve de la condition suivante :

- amener le rapport cout/efficacité à un degré acceptable.

Les commentaires sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que le GCP, le demandeur, les cliniciens inscrits et le groupe de patients appuient celle-ci. Toutes les parties prenantes appuient la conversion rapide de la recommandation initiale en 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 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 du darolutamide (Nubeqa) utilisé en combinaison avec une TAA chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) qui présentent un haut risque de maladie métastatique (le haut risque se définit comme un temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique [APS] inférieur ou égal à 10 mois) durant la TAA en régime continu et dont l'indice fonctionnel selon l'Eastern Collaborative Oncology Group (ECOG) est considéré bon.

Études retenues : un essai clinique de phase III randomisé, mené à double insu et contrôlé par placebo

La revue systématique du PPEA comprend un essai clinique de phase III randomisé, mené à double insu et contrôlé par placebo : ARAMIS. Dans cet essai, un total de 1 509 hommes a été réparti aléatoirement en deux groupes selon un rapport 2:1. Dans l'un des groupes, 955 hommes ont reçu du darolutamide deux fois par jour (deux comprimés de 300 mg), et dans l'autre, 554 hommes ont reçu un placebo. Tous les patients ont continué de suivre leur thérapie antiandrogénique tout au long de l'étude. L'essai ARAMIS avait pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du darolutamide en comparaison d'un placebo chez des hommes atteints d'un CPRCnm et présentant un temps de doublement de l'APS de 10 mois ou moins. L'absence de métastases a été établie par un examen TDM négatif et une scintigraphie osseuse négative.

(La présente recommandation du PPEA renferme certains renseignements que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 1^{er} octobre 2020, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.)

Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient respecter les critères suivants : être âgé de 18 ans ou plus; être atteint d'un cancer de la prostate confirmé de manière histologique ou cytologique; présenter un cancer de la prostate résistant à la castration; avoir un taux d'APS d'au moins 2 ng/mL; montrer un temps de doublement de l'APS de 10 mois ou moins; avoir un indice ECOG de 0 ou 1. Les patients ne pouvaient participer à l'étude s'ils présentaient des métastases détectables ou des antécédents de maladie métastatique. Toutefois, les patients présentant des nœuds lymphoïdes pelviens d'un diamètre inférieur à 2 cm dans l'axe court sous la fourche aortique étaient admis à l'étude. Les patients ayant des antécédents de convulsions ou ceux y étant prédisposés n'étaient pas exclus de l'étude.

La durée médiane du traitement était de 14,8 mois (fourchette de 0 à 44,3) dans le groupe du darolutamide et de 11,0 mois (fourchette de 0,1 à 40,5) dans le groupe du placebo.

Population étudiée : âge médian de 74 ans; temps de doublement de l'APS initial médian de 4,4 mois

Dans l'ensemble, les groupes de l'étude ARAMIS (darolutamide et placebo) sont bien équilibrés en ce qui a trait aux caractéristiques de départ des patients. Dans les deux groupes, l'âge médian est de 74 ans. Le temps de doublement de l'APS initial médian est de 4,4 mois dans le groupe du darolutamide et de 4,7 mois dans le groupe du placebo. La proportion de patients présentant un temps de doublement de l'APS de moins de six mois est de 70 % dans le groupe du darolutamide et de 67 % dans celui du placebo. Le nombre médian de mois entre le diagnostic initial de cancer de la prostate et la randomisation est de 86,2 mois dans le groupe du darolutamide et de 84,2 mois dans celui du placebo. Dans le groupe du placebo on compte un peu plus de patients avec des antécédents de traitement par un médicament ayant un effet de préservation osseuse (6 %) en comparaison du groupe du

darolutamide (3 %), un peu plus de patients ayant un indice ECOG de 0 (71 % vs 68 %), et un peu moins de patients avec des nœuds lymphoïdes (< 2 cm) décelés par un examen radiologique central (10,5 % vs 11,9 %). Cependant, la proportion de patients ayant déjà reçu deux traitements ou plus d'hormonothérapie était semblable dans les deux groupes (76 %).

Principaux résultats quant à l'efficacité : une amélioration cliniquement importante de la survie sans métastases favorise le darolutamide

Dans l'étude ARAMIS, le principal critère d'évaluation de l'efficacité est la SSM, définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la présence de métastases à distance confirmée par imagerie, ou encore le décès (quelle qu'en soit la cause), selon la première occurrence. Les critères d'évaluation secondaires sont la SG, le délai de progression de la douleur, le délai d'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique et le délai de survenue du premier évènement osseux symptomatique. Les critères d'évaluation exploratoires sont la survie sans progression (SSP), le délai de progression de l'APS, le taux de réponse de l'APS, la QV liée à la santé (QVLS) et l'innocuité.

L'étude a satisfait son principal critère d'évaluation et démontré que le traitement par darolutamide en combinaison avec une TAA entraîne une amélioration statistiquement significative de la SSM après une durée médiane de suivi de 18,4 mois dans le groupe traité par le darolutamide et de 16,8 mois dans le groupe avec placebo. La SSM médiane était de 40,4 mois dans le groupe du darolutamide par rapport à 18,4 mois dans le groupe du placebo.

Dans l'étude ARAMIS, la SG est un critère secondaire. Au moment de la première analyse, le nombre de décès était de 78 (8,2 %) dans le groupe du darolutamide par rapport à 58 (10,5 %) dans le groupe du placebo. Dans aucun des deux groupes de traitement la SG médiane n'a été atteinte. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée quant à l'effet sur la SG (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,71; IC à 95 % de 0,50 à 0,99; $p = 0,045$).

(La présente recommandation du PPEA renferme certains renseignements que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 1^{er} octobre 2020, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.)

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

Dans l'étude ARAMIS, la QVLS est un critère d'évaluation exploratoire. Celle-ci a été mesurée au moyen des outils suivants : le formulaire court d'inventaire de la douleur mesurée (*Brief pain inventory — short form* [BPI-SF]); le questionnaire sur la QV de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (OERTC) — module sur le cancer de la prostate (EORTC-QLQ-PR25); le questionnaire EuroQol à cinq dimensions (EQ-5D-3L); l'échelle FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*, évaluation fonctionnelle du traitement contre le cancer de la prostate); la sous-échelle FACT-P PCS (*Prostate cancer subscale*, sous-échelle du cancer de la prostate).

Les scores initiaux obtenus selon l'échelle du BPI-SF se sont avérés similaires entre les groupes de traitement et sont demeurés stables au fil de l'étude. À la semaine 16 on a observé une réduction significative des scores de l'échelle du BPI-SF d'intensité et d'interférence de la douleur, mais sans que la différence minimale d'importance clinique (DMIC) ne soit atteinte. En outre, les scores d'intensité et d'interférence de la douleur favorisaient le darolutamide (scores plus bas = douleur moindre) et étaient statistiquement significatifs, mais sans être d'importance clinique. Les scores totaux selon l'échelle FACT-P étaient similaires dans les deux groupes de traitement au départ et sont demeurés stables au fil de l'étude. À la semaine 16, on a observé une hausse significative des scores totaux de l'échelle FACT-P, sans toutefois que la DMIC ne soit atteinte. Des résultats semblables ont été observés pour les scores obtenus avec la sous-échelle FACT-P PCS. Les scores de départ relatifs aux symptômes urinaires obtenus avec le formulaire EORTC-QLQ-PR25 étaient similaires dans les deux groupes de traitement et sont demeurés stables au fil de l'étude. À la semaine 16, on a observé une hausse significative des scores totaux relatifs aux symptômes urinaires obtenus avec le formulaire EORTC-QLQ-PR25, sans toutefois que la DMIC soit atteinte. Les résultats initiaux du questionnaire EQ-5D-3L étaient similaires dans les deux groupes de traitement et sont demeurés stables au fil de l'étude. Aucune différence n'a été relevée entre les deux groupes de traitement, et la DMIC n'a pas été atteinte. Des résultats semblables ont été observés avec l'échelle visuelle analogue du questionnaire EQ-5D-3L.

Innocuité : profil de toxicité gérable et similaire entre les groupes

On a observé un peu plus d'EI de tout grade apparus au traitement dans le groupe du darolutamide (83,2 %) que dans le groupe du placebo (76,9 %). Les EIAT de grade 3 ou 4 ont été rapportés dans des proportions similaires dans les deux groupes de traitement (24,7 % avec le darolutamide contre 19,5 % avec placebo). L'hypertension a été l'EIAT de grade 3 ou 4 le plus souvent rapporté au cours de l'étude.

Les événements indésirables graves (EIG) se sont produits plus fréquemment chez les patients du groupe du darolutamide (24,8 %) que chez ceux du groupe du placebo (20 %). Les EIG liés au traitement se sont produits à une fréquence similaire dans les deux groupes de traitement (1,0 % contre 1,1 %). Les EIAT d'intérêt particulier se sont produits plus couramment chez les patients du groupe avec le darolutamide (43 %) que chez ceux du groupe avec le placebo (33 %). Les EIAT de grade 3 ou 4 d'intérêt particulier ont été observés dans des proportions similaires dans les deux groupes (10 % avec le darolutamide et 6 % avec le placebo). La fatigue était l'EIAT d'intérêt particulier le plus courant, signalé chez 15,8 % des patients dans le groupe du darolutamide et 11,4 % des patients dans le groupe du placebo.

Dans les deux groupes de traitement, une très petite proportion des patients (0,2 %) ont été pris de convulsions en cours de traitement; aucun des douze patients qui avaient des antécédents de convulsions avant l'étude (tous dans le groupe du darolutamide) n'a subi de convulsions pendant qu'il recevait le darolutamide. Le décès est survenu chez 3,9 % des patients dans le groupe du darolutamide en comparaison de 3,2 % des patients dans le groupe du placebo. Un décès dans le groupe du darolutamide et deux dans le groupe du placebo ont été rapportés comme étant liés à un médicament.

Limites : pas de données issues de comparaisons directes avec l'apalutamide et l'enzalutamide récemment recommandés

L'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS a fait une synthèse et une évaluation critique de la comparaison de traitements indirecte (CTI) et de la métaanalyse (MR) fournies par le promoteur. Celles-ci comparent le darolutamide à l'apalutamide et à l'enzalutamide chez les patients atteints d'un CPRCnm qui présentent un haut risque de maladie métastatique durant une TAA en régime continu et dont l'indice ECOG est bon. L'équipe de la méthodologie a conclu que les estimations de l'efficacité relative tirées de la CTI et de la MR étaient probablement biaisées, et que l'ampleur et la direction des biais ne pouvaient être établies. Cette conclusion se fonde sur les raisons suivantes :

- la grande hétérogénéité des trois essais cliniques (en ce qui a trait aux différences dans le nombre de patients qui avaient déjà suivi un traitement anticancéreux avant la formation de métastases, présentaient des métastases au début de l'essai, avaient reçu un médicament ayant un effet de préservation osseuse, avaient des antécédents de convulsions);
- les différences dans les indices ECOG et les estimations relatives de la SSM médiane entre les groupes de contrôle;
- le fait que l'étude ARAMIS est une étude ouverte en ce qui a trait au taux d'APS.

De plus, la SG médiane n'ayant été atteinte dans aucune des études examinées, il existe un certain degré d'incertitude sur la façon dont l'intervention pourrait se comparer à partir de données complètes.

L'équipe de la méthodologie de l'ACMTS a repéré quatre résumés additionnels faisant état de comparaisons de traitements indirectes du darolutamide avec l'apalutamide et l'enzalutamide. En raison de l'information limitée fournie dans les résumés, l'équipe n'a pas été en mesure d'effectuer une évaluation critique et ni une synthèse détaillée. Les résultats relatifs à l'efficacité semblaient similaires à ceux rapportés dans la CTI et la MR fournies par le promoteur, mais les résultats relatifs à l'innocuité semblaient variables. Cette variabilité peut être due aux différences dans les études retenues pour la CTI ou la MR et aux méthodologies utilisées pour la conception du réseau.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'un traitement pour freiner la formation de métastases

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) et est la troisième cause de décès dû au cancer. On estime qu'en 2019, environ 22 900 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués, et la maladie a entraîné quelque 4 100 décès. Malgré le diagnostic précoce et des taux de guérison élevés grâce à la chirurgie ou à la radiothérapie, la plupart des patients feront face à une récurrence de la maladie avec ou sans métastases. Les traitements de sauvetage incluent l'observation ou une radiothérapie de sauvetage à la suite d'une prostatectomie, ou une prostatectomie de sauvetage à la suite d'une radiothérapie ou d'une TAA. La plupart des patients répondent bien à la TAA au début; cependant, presque tous développeront un CPRC. Aucun traitement de référence n'a été défini à ce jour au Canada pour les patients atteints de CPRCnm. Pour les patients ayant un CPRCnm présentant un haut risque, le CEEP a recommandé sous réserve de conditions le recours à l'apalutamide avec une TAA (en 2018) et, aussi sous réserve de conditions, le recours à l'enzalutamide avec une TAA (en 2019). Cependant, la majorité des autorités compétentes canadiennes ne remboursent toujours pas ces médicaments. En l'absence de traitements éprouvés, il est urgent de trouver de nouvelles options de traitement qui retardent la formation de métastases et l'apparition des symptômes de la maladie.

Commentaires de cliniciens inscrits : le darolutamide peut avoir un profil de toxicité plus gérable

Un total de dix-sept cliniciens ont fourni une rétroaction, et ce, au moyen de dix exposés individuels et de deux exposés collaboratifs, l'un au nom de Cancer de la prostate Canada (représentant quatre cliniciens) et l'autre au nom d'Action cancer Ontario (représentant trois cliniciens). Les cliniciens soulignent le manque de traitements disponibles; les patients atteints d'un CPRCnm forment un groupe de malades relativement nouveau qui disposent de peu d'options de traitement. L'apalutamide et l'enzalutamide sont considérés être les comparateurs les plus appropriés du darolutamide. Cependant, au Canada, la TAA est actuellement le seul traitement remboursé aux patients atteints d'un CPRCnm. Les cliniciens sont d'accord pour généraliser le traitement par darolutamide aux patients qui ont déjà subi une chimiothérapie, mais divergent d'opinion en ce qui a trait à la généralisation aux patients ayant subi une immunothérapie. Un indice ECOG de 0 ou 1 est considéré comme un critère d'admissibilité acceptable pour un traitement par darolutamide, mais un clinicien fait valoir que les inhibiteurs des récepteurs aux androgènes (RA) sont généralement inoffensifs et peuvent être bénéfiques aux patients ayant un indice ECOG plus faible. Les cliniciens inscrits ne préconisent pas le recours à une autre TAA comme traitement subséquent. Par ailleurs, la chimiothérapie a été reconnue comme étant le traitement le plus approprié pour les patients traités par le darolutamide et dont la maladie progresse. Outre l'apalutamide et l'enzalutamide, le darolutamide est considéré comme un traitement qu'il est « bon d'avoir » de disponible. Son profil en matière d'effets secondaires est d'ailleurs considéré comme avantageux et requiert moins de surveillance, en particulier chez les patients ayant des antécédents de convulsions et des comorbidités.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints de cancer de la prostate : maintien de la QV, allongement de la survie, diminution des effets secondaires

Un groupe de patients, du Réseau canadien des survivants du cancer (RCSC), a soumis des commentaires sur le darolutamide utilisé dans le traitement du CPRCnm. Les patients signalent que le symptôme de cancer de la prostate qui affecte le plus la QV est le dysfonctionnement érectile. Ce symptôme est également un effet secondaire des traitements suivis. Les patients expriment les désirs suivants : disposer d'options de traitement causant moins d'effets secondaires, retarder le recours à l'hormonothérapie, allonger la survie. Les patients mentionnent également la nécessité d'améliorer la communication sur les traitements qui leur sont prescrits; ils souhaitent entre autres recevoir plus d'information sur les effets secondaires (p. ex., le dysfonctionnement érectile). Le maintien de la QV est un facteur important à considérer dans les nouvelles options de traitement. Au chapitre de leurs attentes à l'égard de nouvelles options de traitement, les patients jugent inacceptables les symptômes suivants : symptômes dépressifs, nausées et vomissements, incontinence fécale, diarrhée, étourdissements, anxiété, perte de masse osseuse, croissance ou hypersensibilité des seins. Les patients disent apprécier les options de traitement qui contribuent à maintenir ou à améliorer la QV, causent moins d'effets secondaires (p. ex., le dysfonctionnement érectile) et prolongent la vie.

Valeurs des patients au sujet du traitement : peu de patients (n = 5) ayant eu l'expérience directe du darolutamide

Cinq répondants avaient déjà été traités par le darolutamide. Ceux-ci n'ont subi aucun effet secondaire pendant qu'ils étaient sous darolutamide. Alors qu'ils étaient en traitement, ils ont pu poursuivre leurs activités quotidiennes et conserver une bonne QV. Dans l'ensemble, les patients considèrent leur expérience avec le darolutamide comme étant positive et recommanderaient ce médicament à d'autres patients atteints d'un cancer de la prostate. Par contre, un des répondants a signalé avoir ressenti des nausées lorsqu'il prenait le darolutamide sans nourriture. Un autre répondant a eu un problème de santé cardiovasculaire, mais déclare que les bénéfices du darolutamide l'emportent tout de même sur les effets secondaires.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyses cout/utilité

Le GOE a procédé à l'évaluation d'une analyse cout/utilité (cout l'année de vie ajustée en fonction de la qualité [AVAQ] gagnée) du traitement combinant le darolutamide et une TAA, comparativement à une TAA en monothérapie, chez des patients atteints d'un CPRCnm qui sont à haut risque de former des métastases.

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

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

Les couts pris en compte incluent ceux liés à l'acquisition et à l'administration du médicament, à la surveillance, à l'utilisation des ressources de santé, aux traitements subséquents et aux soins de fin de vie.

Couts liés au médicament : cout du darolutamide et des comparateurs

Le darolutamide coute 28,34 \$ le comprimé de 300 mg. À la posologie recommandée de deux comprimés de 300 mg deux fois par jour (1 200 mg par jour), le darolutamide coute 113,38 \$ par jour et 3 174,53 \$ par cycle de 28 jours.

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

L'enzalutamide coute 29,20 \$ le comprimé de 40 mg. À la posologie recommandée de 160 mg (quatre comprimés de 40 mg) par la voie orale une fois par jour, l'enzalutamide coute 116,78 \$ par jour et 3 269,88 \$ par cycle de 28 jours.

TAA : moyenne pondérée des TAA (c.-à-d., avec le dégarélix, la leuproréline (leuprolide), la goséréline, la triptoréline et la buséréline) basée sur des hypothèses relatives aux parts de marché, ainsi que le traitement stéroïdien avec la prednisone/la prednisolone

Par paquet/dose par paquet :

- Le dégarélix coute 345,00 \$/120 ml ou 255,00 \$/80 mg.
- La leuproréline (leuprolide) coute 359,33 \$/3,75 mg.
- La goséréline coute 390,50 \$/3,6 mg.
- La triptoréline coute 346,31 \$/3,75 mg.
- La buséréline coute 84,10 \$/10 ml.
- La prednisone coute 13,11 \$/5 mg.
- La prednisolone coute 0,17 \$/10 mg.

Par cycle de 28 jours, les couts des médicaments sont les suivants :

- Le dégarélix coute 255,00 \$.
- La leuproréline (leuprolide) coute 359,33 \$.
- La goséréline coute 390,50 \$.
- La triptoréline coute 346,31 \$.
- La buséréline coute 84,10 \$.
- La prednisone coute 13,11 \$.
- La prednisolone coute 0,17 \$.

Estimation du rapport cout/efficacité : non rentable au prix indiqué; incertitude quant aux estimations de l'effet comparatif tiré des CTI

L'analyse économique soumise par le promoteur évalue le rapport cout/efficacité du darolutamide en combinaison avec une TAA comparativement à une TAA en monothérapie. Les RCED du scénario de référence soumis par le promoteur se sont avérés inférieurs à l'estimation du RCED faite en deuxième analyse par le GOE (le RCED probabiliste soumis : 141 069 \$; le RCED probabiliste réanalysé du GOE : 177 087 \$). Le GOE a apporté les modifications suivantes au modèle pour remédier à certaines limites :

- L'attribution d'un risque de mortalité similaire dans tous les groupes jusqu'à la fin de l'essai, à hauteur de 3,8 années (au lieu de supposer que le bénéfice observé sur la SG durant l'essai se poursuit six mois de plus après la fin de l'essai), et ce, afin de prendre en compte : l'incertitude associée au manque de données sur la SG; la baisse importante de la population à risque existante à partir approximativement du 28e mois; l'incertitude liée à l'extrapolation des données sur la SG;
- Le choix d'une distribution paramétrique gamma généralisée de la SG plus optimiste pour la TAA (au lieu de la distribution de Weibull) étant donné l'incertitude liée à l'extrapolation à long terme fondée sur des données incomplètes;
- Le choix d'une distribution de Weibull pour la DdT par darolutamide (au lieu d'une distribution de Gompertz) à partir de statistiques ajustées au modèle;
- Le recours aux tarifs canadiens pour le calcul des utilités (au lieu des tarifs du Royaume-Uni) pour mieux refléter les préférences de la population canadienne;
- Le remplacement de l'horizon temporel de 10 ans soumis par un horizon temporel de la vie entière (25 ans) pour mesurer pleinement toutes les conséquences ultérieures (c.-à-d., couts et bénéfice) des différentes options de traitement, comme le recommandent les lignes directrices de l'ACMTS.

Selon le GOE, l'analyse soumise comporte plusieurs limites, en particulier en ce qui a trait à l'incertitude relative aux données cliniques comparatives sur l'efficacité. Vu l'absence de données de comparaison directe, le promoteur a soumis une CTI et une MR pour la présentation d'estimations de l'effet thérapeutique entre comparateurs (l'apalutamide, l'enzalutamide). Le GOE est d'accord avec l'équipe de la méthodologie et le GOC sur le fait que, vu les limites de la CTI et de la MR soumise, l'efficacité comparative du darolutamide en combinaison avec une TAA versus l'apalutamide et l'enzalutamide demeure incertaine (pour plus de détails sur la CTI et la MR, voir ci-haut la section « Limites » sous « Les preuves en bref » du présent document).

Le principal facteur qui influence le coût différentiel du darolutamide en combinaison avec une TAA est le coût du darolutamide. Les principaux facteurs qui influencent les gains cliniques associés au darolutamide en combinaison avec une TAA sont notamment : le choix de l'horizon temporel; le moment d'évaluation où la mortalité est présumée être la même entre le darolutamide en combinaison avec une TAA d'une part, et la TAA en monothérapie d'autre part; le type de courbe de distribution paramétrique pour la SG et la durée du traitement pour le darolutamide.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

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

Le GOE remarque que, parmi les principaux facteurs pouvant influencer l'impact budgétaire, on note la part de marché qu'occupe la TAA (plus de patients suivant une TAA seraient susceptibles d'ajouter le darolutamide à leur traitement, comme les patients présentant des convulsions), qui pourrait augmenter l'impact budgétaire différentiel plutôt qu'entraîner une économie de coûts. Dans tous les autres scénarios, le darolutamide continue d'être une option économiquement intéressante si l'on suppose 1) qu'il enlèverait une part de marché plus grande à l'enzalutamide (un médicament plus cher) qu'à l'apalutamide (un médicament au coût semblable) et 2) qu'il n'y aurait pas de transfert dans la répartition globale des patients qui suivent une thérapie ciblant l'axe des récepteurs aux androgènes (TARA). Selon le GOC, la répartition des parts de marché entre les TARA est difficile à prévoir compte tenu du manque de données probantes permettant de choisir une TARA plutôt qu'une autre. Le GOE note qu'une des limites de l'analyse de l'impact budgétaire réside dans le fait qu'au moment du lancement du médicament, on prend en compte les nouveaux cas de CPRCnm et on omet les cas existants. Si le nombre de cas de CPRCnm sous traitement était deux fois plus grand, l'introduction du darolutamide entraînerait des économies de coûts plus grandes.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

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

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

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

- Le D^r Avram Denburg, qui n'était pas présent à la réunion.
- Le D^r Christopher Longo, qui n'était pas présent pour les discussions et les délibérations sur cet examen.
- La D^{re} 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 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 du darolutamide dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique, un membre est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, mais, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, 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. Bayer, en sa qualité de propriétaire principal des données, n'a pas consenti à la divulgation de certains renseignements cliniques; en conséquence, ces renseignements ont été caviardés dans le rapport de 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 |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Le GCP note qu'il existe différentes définitions de la résistance à la castration et qu'il serait important que le CEEP note que la définition retenue dans l'étude ARAMIS est celle qui repose sur le critère du PCWG2. | <ul style="list-style-type: none"> Le CEEP note que la définition du CPRC dans l'étude ARAMIS correspond à ce qui suit : « [...] <i>trois hausses de niveau de l'APS après le nadir notées à au moins une semaine d'intervalle durant la TAA. Si le patient a des antécédents d'utilisation d'antiandrogènes, la dernière valeur d'APS doit être obtenue au moins quatre semaines après la suppression des antiandrogènes.</i> » (Fizazi et coll. 2019) Comme le GOC, le CEEP observe que cette définition a été utilisée également lors d'études antérieures (SPARTAN et PROSPER) et satisfait le critère du PCWG2. |
| <ul style="list-style-type: none"> Le GCP cherche à clarifier si les patients suivants sont admissibles ou non au traitement par le darolutamide : <ul style="list-style-type: none"> les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie ou une immunothérapie pour un cancer de la prostate (dans l'étude ARAMIS, ces patients n'étaient pas admissibles, sauf dans les cas de traitement adjuvant ou néoadjuvant complété depuis plus de deux ans avant la randomisation); les patients dont le temps de doublement de l'APS dépasse 10 mois; les patients dont l'indice ECOG est de 2 ou plus. | <ul style="list-style-type: none"> Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait qu'un traitement antérieur de chimiothérapie ou d'immunothérapie n'était pas accepté dans le cadre de l'étude ARAMIS (sauf dans les cas de traitement adjuvant ou néoadjuvant). Ces patients ne devraient donc pas être admissibles au traitement par le darolutamide. Le CEEP partage l'avis du GOC indiquant que l'interprétation des résultats de l'étude concerne les patients à haut risque de progression de la maladie, tel que défini dans l'étude ARAMIS (TDAPS ≤ 10 mois). Il n'y a pas de données permettant d'appuyer l'utilisation du darolutamide chez les patients qui présentent un TDAPS > 10 mois. De même que le GOC, le CEEP estime que, même si le bénéfice pour les patients ayant un indice ECOG de 2 n'est pas formellement démontré par l'étude ARAMIS, il est raisonnable d'envisager étendre l'indication du darolutamide aux patients ayant un bon indice fonctionnel, sur la base de l'expérience clinique et du profil d'effets secondaires gérables de médicaments semblables, comme on l'observe dans les cas de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. |
| <ul style="list-style-type: none"> Le GCP constate que les groupes de patients suivants ont des besoins de traitement limités dans le temps : <ul style="list-style-type: none"> Les patients actuellement traités par une TAA en monothérapie et qui répondent aux critères de l'étude ARAMIS; Les patients qui présentent une intolérance à l'apalutamide ou à l'enzalutamide et pour qui il est approprié de changer pour le darolutamide. | <ul style="list-style-type: none"> Le CEEP estime qu'au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du darolutamide en combinaison avec une TAA, il serait peut-être judicieux que les autorités compétentes envisagent d'aborder le besoin à court terme et limité dans le temps d'offrir le darolutamide en combinaison avec une TAA aux patients qui reçoivent actuellement une TAA en monothérapie et qui répondent au critère de l'étude ARAMIS, ou à ceux qui changent pour le darolutamide en raison d'une intolérance à l'apalutamide ou à l'enzalutamide. |
| <ul style="list-style-type: none"> Le GCP note que le darolutamide présente un potentiel d'utilisation hors indication chez les patients à haut risque (p. ex., ceux dont le score Gleason est de 8 à 10, qui ont un taux d'APS élevé au diagnostic, etc.) qui n'ont pas de métastases et dont le taux d'APS reste stable, ou dont la maladie n'a pas évolué vers un cancer de la prostate non métastatique hormono-sensible. | <ul style="list-style-type: none"> Le CEEP reconnaît que l'interprétation des résultats de l'étude ARAMIS s'applique aux patients à haut risque de progression de la maladie, tel que défini dans l'étude ARAMIS (TDAPS ≤ 10 mois). Ainsi, ces résultats ne peuvent pas être généralisés aux patients à haut risque (p. ex., ceux dont le score Gleason est de 8 à 10, qui ont un taux d'APS élevé au diagnostic, etc.) qui n'ont pas de métastases et dont le taux d'APS est stable. Le CEEP est d'avis que le cadre de l'étude ARAMIS se limite aux cas de CPRCnm. Ainsi, les résultats ne peuvent pas être généralisés aux cas de cancer de la prostate non métastatique hormono-sensible. |

| Question du GCP | Recommandation du CEEP |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Le GCP se demande dans quel scénario clinique le darolutamide, l'apalutamide ou l'enzalutamide constituerait le meilleur traitement chez les patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique. | <ul style="list-style-type: none"> À l'instar du GOC, le CEEP estime que les données probantes sont insuffisantes pour recommander une TARA plutôt qu'une autre chez les patients qui présentent un CPRCnm. Étant donné l'absence de données de comparaison directe fiables provenant d'un essai randomisé, il y a insuffisance de preuves permettant de déterminer l'efficacité et l'innocuité comparatives du darolutamide par rapport à l'apalutamide ou à l'enzalutamide. En conséquence, les valeurs et préférences des patients, la présence de comorbidités, les profils de toxicité et l'accessibilité au traitement (selon le remboursement par les provinces) sont les éléments qui devraient guider le choix du traitement. |
| <ul style="list-style-type: none"> Le GCP souhaite obtenir des renseignements sur le traitement qui convient lorsque la maladie devient métastatique après l'administration de darolutamide chez des patients ne présentant pas encore de métastases. Les traitements offerts dans le cas d'une maladie métastatique résistante à la castration comprennent l'abiratérone, l'enzalutamide et la chimiothérapie. Le darolutamide et l'enzalutamide appartenant à la même classe pharmacologique, le GCP souhaite savoir si l'on peut utiliser l'enzalutamide chez des patients atteints d'un cancer métastatique résistante à la castration après un traitement par le darolutamide ou s'il faudrait traiter ces patients par l'abiratérone ou une chimiothérapie. | <ul style="list-style-type: none"> Le CEEP, comme le GOC, estime que les données sont insuffisantes pour formuler une recommandation fondée sur des données probantes au sujet de la séquence optimale des traitements. L'utilisation du darolutamide, de l'apalutamide ou de l'enzalutamide chez ces patients devrait en être une de première intention dans le cas de maladie non métastatique résistante à la castration. Puisque le darolutamide appartient à la même classe pharmacologique que l'apalutamide et l'enzalutamide, les données probantes cliniques actuelles ne permettent pas d'évaluer l'efficacité ou l'innocuité du passage d'une TARA à une autre (du darolutamide à l'apalutamide ou à l'enzalutamide, ou vice-versa) sur considérations de l'évolution radiologique de la maladie. Le CEEP partage l'avis du GOC et ne recommande pas cette pratique. Les cliniciens inscrits estiment que la chimiothérapie constitue le traitement le plus approprié chez les patients dont la maladie évolue après un traitement de darolutamide. |
| <ul style="list-style-type: none"> Le GCP mentionne qu'il existe peut-être un petit nombre de patients qui ont déjà reçu de l'abiratérone, de l'enzalutamide, de l'apalutamide ou un autre antiandrogène de deuxième génération (p. ex., dans le cadre d'un essai clinique ou par l'entremise d'un régime privé d'assurance médicaments) pour traiter un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique. Il souhaite déterminer s'il est pertinent de recourir au darolutamide après l'administration d'abiratérone, d'enzalutamide, d'apalutamide ou d'un autre antiandrogène de deuxième génération à la suite de l'échec de ces traitements dans ce contexte thérapeutique si ces patients continuent de ne pas présenter de métastases. | <ul style="list-style-type: none"> Le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation avisée sur l'utilisation du darolutamide chez les patients qui ont déjà reçu de l'abiratérone, de l'enzalutamide, de l'apalutamide ou un autre antiandrogène de deuxième génération, dans le cadre d'un essai clinique ou par l'entremise d'un régime privé d'assurance médicaments, car on ne dispose pas de suffisamment de données probantes pour évaluer cette situation clinique plus en détail. Les provinces devront aborder cette question au moment de la mise en œuvre du remboursement du traitement par le darolutamide et un TAA, et il serait utile qu'elles adoptent une approche nationale pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes. |

APS = antigène prostatique spécifique; CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA; CPRCnm = cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique; GOC = groupe d'orientation clinique; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PCWG2 = Prostate Cancer Working Group 2; TAA = thérapie antiandrogénique; TDAPS = temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique.