

NUBEQA^{MC} – Cancer de la prostate

Avis transmis à la ministre en mars 2020

Marque de commerce : Nubeqa

Dénomination commune : Darolutamide

Fabricant : Bayer

Forme : Comprimé

Teneur : 300 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Nubeqa^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (CPRCnm), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration, chez les personnes :
 - à risque élevé de développer des métastases à distance malgré un traitement de privation androgénique. Le risque élevé est défini par un temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique inférieur ou égal à 10 mois;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le darolutamide est un inhibiteur des récepteurs des androgènes de deuxième génération, qui agit sur plusieurs étapes de la voie de signalisation de ces récepteurs, ce qui entraîne la diminution de la croissance cellulaire tumorale. Il est administré par voie orale et est indiqué « pour le traitement des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) ». Il s'agit de la première évaluation de Nubeqa^{MC}, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer de la prostate est une maladie fréquente et grave. De fait, il représente le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué ainsi que la troisième cause de décès par cancer chez les hommes au Québec. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2019, 4 300 nouveaux cas ont été diagnostiqués au Québec et que 880 personnes sont décédées des suites de cette maladie.

La majorité des cancers de la prostate sont diagnostiqués à un stade relativement précoce et ils sont efficacement traités par chirurgie ou radiothérapie. Malgré ces traitements, environ 20 à 30 % des patients auront une récurrence, laquelle se présente sous la forme d'une progression biochimique caractérisée par l'élévation du taux sérique d'antigène prostatique spécifique (APS); elle peut être accompagnée ou non d'une aggravation des symptômes ou d'une progression de la tumeur (Crona 2017, Huang 2018). À ce stade, le traitement consiste en une privation androgénique par castration chirurgicale ou en une administration d'agonistes ou d'antagonistes de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH). Chez la plupart des patients, le cancer va initialement répondre au blocage androgénique. Une récurrence de la maladie surviendra toutefois inexorablement dans les 18 à 36 mois environ, malgré une castration efficace (Crona, Huang). Le cancer est dès lors désigné comme résistant à la castration et considéré comme incurable. Les patients qui n'ont pas de signe visible de métastases selon les méthodes d'imagerie conventionnelles, mais qui ont une augmentation rapide de leurs marqueurs biologiques, en particulier de la concentration de l'APS, présentent un risque élevé d'évolution vers une maladie métastatique au cours des deux années suivantes (Terada 2017). Le traitement standard consiste en l'ajout d'un antiandrogène de deuxième génération tel que l'apalutamide (Erleada^{MC}) ou l'enzalutamide (Xtandi^{MC}), à la thérapie de privation androgénique (TPA). Actuellement, seul l'apalutamide est inscrit sur les listes des médicaments, à certaines conditions.

Besoin de santé

Actuellement, quelques options thérapeutiques, notamment l'apalutamide, peuvent être administrées au Québec aux patients atteints d'un CPRCnm dont le taux sérique d'APS progresse malgré une TPA et qui sont à risque élevé de développer des métastases. Les antiandrogènes de deuxième génération actuels (apalutamide et enzalutamide) peuvent diffuser à travers la barrière hémato-encéphalique et augmenter les risques d'épilepsie chez les personnes à risques ou ayant des antécédents. De plus, ces

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

traitements ne sont pas curatifs et une rechute à plus ou moins long terme est inévitable. Par conséquent, il existe un besoin de santé pour des thérapies plus efficaces et sécuritaires.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ARAMIS (Fizazi 2019) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte ajustée par appariement, non publiée, a également été considérée.

L'étude ARAMIS est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du darolutamide à celles d'un placebo, tous deux en association avec une TPA. Elle inclut 1 509 hommes atteints d'un CPRCnm et exposés à un risque élevé de développer des métastases. Un risque élevé est défini par un temps de doublement de la concentration de l'APS inférieur ou égal à 10 mois. Les sujets devaient présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. Ceux ayant des antécédents ou étant à risque d'épilepsie étaient admissibles à l'étude. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon le temps de doublement de l'APS et l'usage d'agents ciblant le remodelage osseux. Le darolutamide, ou le placebo, était administré par voie orale à raison d'une dose bijournalière de 600 mg, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans métastase évaluée par un comité indépendant. L'analyse de ce paramètre a été réalisée après la survenue de 437 événements témoignant de l'apparition de métastases ou d'un décès. Si le darolutamide s'avérait supérieur au placebo, une analyse hiérarchique des paramètres secondaires clés était réalisée. Pour les paramètres secondaires dont la survenue est plus tardive, cette analyse est intermédiaire et les seuils de signification statistique ont été ajustés pour la multiplicité des analyses. Les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter après un suivi médian de 17,9 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ARAMIS (Fizazi 2019, FDA 2019)

Paramètre d'efficacité ^a	Darolutamide (n = 955)	Placebo (n = 554)	RRI (IC95 %), valeur p
Survie médiane sans métastase ^b selon le comité indépendant	40,4 mois ^c	18,4 mois	0,41 (0,34 à 0,50) p < 0,001
Survie médiane sans métastase ^b selon les investigateurs ^d	33,3 mois ^c	14,6 mois	0,40 (0,34 à 0,47) p < 0,001
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,71 (0,50 à 0,99) p = 0,045 ^e
Temps médian écoulé avant la progression de la douleur	40,3 mois ^d	25,4 mois	0,65 (0,53 à 0,79) p < 0,001 ^f
Temps médian écoulé avant l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique	Non atteint	38,2 mois	0,43 (0,31 à 0,60) p < 0,001 ^f
Temps médian écoulé avant la survenue du premier événement osseux	Non atteint	Non atteint	0,43 (0,22 à 0,84) p = 0,01 ^f
Temps médian écoulé avant la progression selon l'APS ^g	33,2 mois	7,3 mois	0,13 (0,11 à 0,16) p < 0,001 ^h
Réponse selon l'APS ⁱ	83,6 %	7,6 %	s. o.

APS : Antigène prostatique spécifique; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés; s. o. : Sans objet.

a Le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires clés ont été évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : survie sans métastase, survie globale, temps écoulé avant la progression de la douleur, temps écoulé avant l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique et temps écoulé avant la survenue du premier événement osseux.

b Déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

c La médiane a été estimée à partir d'un très faible nombre d'événements.

d Ces données proviennent du rapport des réviseurs de la Food and Drug Agency (FDA), 2019.

e Le seuil de significativité prédéfini de 0,0005, calculé selon la fonction de dépense du risque alpha de la famille Rho, n'est pas atteint.

f L'analyse statistique de ce paramètre est de nature exploratoire, car le seuil de signification statistique prédéfini pour la survie globale n'a pas été atteint.

g Définie par une augmentation du taux d'APS selon les critères d'évaluation *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* (PCWG2) (Scher 2008).

h L'analyse statistique de ce paramètre est de nature exploratoire, car aucune correction n'a été effectuée pour contrôler l'inflation du risque alpha.

i Pourcentage de patients présentant une diminution du taux d'APS d'au moins 50 % par rapport à la valeur initiale.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique malgré certaines limites.
- Un biais d'attrition ne peut être totalement écarté, car les taux d'APS n'étaient pas à l'insu des sujets et des investigateurs. Cet élément pourrait avoir favorisé l'arrêt prématuré du placebo avant l'apparition des métastases. D'ailleurs, un pourcentage plus élevé de patients du groupe placebo se sont retirés de l'étude à leur demande (14,1 % contre 7,1 % dans le groupe darolutamide) ou à celle des investigateurs (16,4 % contre 5,7 %). Notons que le pourcentage de patients ayant cessé le traitement sans métastase visible est également plus élevé dans le groupe placebo (31,6 % contre 19,7 %).
- Les risques de biais de sélection, de performance et de détection sont jugés faibles. L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents. De plus, peu de sujets ont été perdus au suivi et peu de déviations majeures au protocole ont été relevées. Enfin, les sujets sont plutôt bien répartis entre les groupes, à l'exception d'une différence importante en ce qui concerne la présence de ganglions lymphatiques lors de la révision centrale des imageries (17 % contre 29 %, Fizazi). L'INESSS est d'avis que les patients du groupe placebo pourraient avoir un moins bon pronostic, mais il est difficile de savoir si cela a pu influencer les résultats.

- Le paramètre d'évaluation principal est jugé approprié dans le contexte d'une maladie non métastatique.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Bien que le comparateur de choix serait un inhibiteur du récepteur des androgènes de deuxième génération, le placebo a été jugé acceptable étant donné l'absence de traitement standard à ce stade de la maladie lorsque l'étude a débuté.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 74 ans et présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (69 %) ou 1 (31 %). Environ 4 % des patients avaient été traités par un agent ciblant le remodelage osseux avant ou pendant l'étude. Le temps médian écoulé entre le diagnostic et la répartition aléatoire était de 7,4 ans. Le temps de doublement de la concentration d'APS a été inférieur ou égal à 6 mois chez la majorité des patients (69 %) et le taux médian de l'APS se situait entre 9 et 10 ng/ml.
- Bien que la population étudiée semble un peu plus âgée que celle rencontrée en pratique clinique, les cliniciens consultés estiment qu'elle correspond globalement à celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats de l'analyse principale démontrent que le darolutamide prolonge d'environ 22 mois la survie sans métastase des hommes atteints d'un CPRCnm, comparativement à un placebo. L'ampleur de ce gain est jugée importante, mais elle est difficile à estimer avec précision puisque la médiane dans le groupe darolutamide est basée sur un faible nombre d'événements. Par contre, une nette séparation des courbes de survie sans métastase est constatée tout au long du suivi et la diminution de 59 % du risque d'apparition de métastases ou de décès est jugée très importante. Le bénéfice sur la survie sans métastase est par ailleurs corroboré par l'évaluation des investigateurs et il est également observé dans tous les sous-groupes prédéfinis, ce qui renforce la portée des conclusions. En ce qui concerne la survie globale, aucune différence entre les groupes n'a été observée lors de cette analyse. Le pourcentage de patients en vie est élevé et semblable entre les groupes (92 % contre 90 %). Des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre, mais les traitements subséquentement administrés et le fait que les patients du groupe placebo pourront recevoir le darolutamide après l'analyse principale de survie sans métastase pourraient entacher les résultats. Ceux obtenus pour les autres paramètres sont exploratoires, mais ils semblent tous en faveur du darolutamide.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 25 % des patients traités au darolutamide, comparativement à 20 % de ceux ayant reçu le placebo. Le principal de ces effets, en ce qui concerne le darolutamide, est l'hypertension (3,1 %). Aucun effet indésirable ne survient plus fréquemment avec le darolutamide par rapport au placebo. La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est semblable dans les deux groupes (8,9 % contre 8,7 %), tandis que le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

pourcentage de patients chez lesquels une réduction de la dose (6 % contre 1,3 %) ou un arrêt temporaire du traitement (13 % contre 9 %) a été requis, est plus élevé dans le groupe darolutamide. L'incidence des crises d'épilepsie est de 0,2 % dans les deux groupes. Notons que 12 patients du groupe darolutamide avaient des antécédents d'épilepsie et qu'aucun d'entre eux n'a eu de crise pendant l'essai. L'INESSS considère que le darolutamide est un traitement bien toléré. Les effets indésirables observés sont ceux généralement rapportés avec les autres agents appartenant à cette classe de médicaments et peuvent être pris en charge.

Des analyses de la qualité de vie et de la douleur, réalisées sur la population évaluable de l'étude ARAMIS, ont été appréciées. Les questionnaires utilisés, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P), le *Quality of life Questionnaire – Prostate Cancer Module* (QLQ-P25) et le *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF), sont des outils validés. Notons que le pourcentage de patients ayant rempli les questionnaires à chacune des évaluations n'est pas connu, ce qui limite la portée des résultats. Il ressort notamment de ces analyses une absence de différence entre les groupes quant au pourcentage de sujets avec une détérioration du score FACT-P à la semaine 16 ainsi qu'à celui de la sous-échelle spécifique au cancer de la prostate PCS, *Prostate Cancer Scale*) dans le temps, par rapport aux valeurs initiales. De plus, aucune différence cliniquement significative concernant la qualité de vie, la douleur et les symptômes urinaires n'a été mise en évidence entre les groupes. L'INESSS est d'avis que, comparé à un placebo, le darolutamide ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients. À ce stade de la maladie, les patients ont généralement une bonne qualité de vie et elle semble se maintenir avec le darolutamide.

Comparaison entre le darolutamide, l'apalutamide et l'enzalutamide

Aucune étude de phase III ne compare directement l'efficacité du darolutamide à celle des autres inhibiteurs du récepteur des androgènes de deuxième génération administrés pour le CPRCnm chez les hommes exposés à un risque élevé de développer des métastases. Par conséquent, une comparaison indirecte ajustée par appariement, non publiée et réalisée par le fabricant, a été appréciée.

L'objectif de cette comparaison indirecte est de comparer le darolutamide à l'enzalutamide et à l'apalutamide. Les études utilisées pour documenter l'efficacité de l'enzalutamide et de l'apalutamide sont respectivement les études de phase III PROSPER (Hussain 2018, Tombal 2019) et SPARTAN (Saad 2018, Smith 2018). L'appariement a été effectué selon l'âge, le taux d'APS sérique, le temps de doublement de l'APS, l'ECOG, le score de Gleason, les interventions chirurgicales contre le cancer de la prostate (SPARTAN), l'usage d'agent ciblant le remodelage osseux, la région géographique (PROSPER) et le statut métastatique (PROSPER).

Les résultats indiquent une absence de différence sur la survie sans métastase entre l'apalutamide et le darolutamide. Il en est de même entre l'enzalutamide et le darolutamide. Bien que la qualité méthodologique de cette comparaison indirecte soit jugée globalement satisfaisante, certaines limites ont été relevées. Notons, entre autres, la réduction importante de la taille d'échantillon des patients de l'étude ARAMIS après l'appariement, le recours à une définition différente de la survie sans métastase à distance entre les études ARAMIS/SPARTAN et l'étude PROSPER ainsi que l'inclusion de patients ayant des antécédents d'épilepsie dans l'étude ARAMIS. De plus, dans l'étude ARAMIS, certains patients avaient des métastases au départ, bien qu'il s'agisse d'un critère d'exclusion. Ces éléments peuvent introduire des biais et réduire la puissance de cette comparaison; les résultats sont donc empreints

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'incertitudes. Toutefois, l'INESSS considère que la comparaison indirecte est d'assez bonne qualité méthodologique pour que les résultats puissent être retenus.

Perspective du clinicien

L'INESSS a reçu des lettres de cliniciens au cours de l'évaluation du darolutamide. Les éléments mentionnés proviennent de cette correspondance et des cliniciens consultés par l'INESSS.

Les cliniciens mentionnent que, lorsqu'une récurrence biologique d'un cancer de la prostate survient malgré une castration efficace, les options thérapeutiques chez les patients à risque élevé de développer des métastases se limitent à l'apalutamide, un autre inhibiteur des récepteurs des androgènes de seconde génération. Ils soulignent que l'enzalutamide, bien que commercialisé au Canada, n'est pas remboursé au Québec pour cette indication. Malgré l'absence d'étude comparative entre le darolutamide, l'apalutamide et l'enzalutamide, les résultats de leur étude respective suggèrent une efficacité similaire. Selon eux, ces traitements retardent d'environ deux ans l'apparition des métastases comparativement au placebo et ils sont bien tolérés. Certains font remarquer que le darolutamide, en raison de sa faible pénétration de la barrière hémato-encéphalique, qui diminue la survenue de crises d'épilepsie, d'étourdissements et de déficit cognitif, ainsi que de ses moins nombreuses interactions médicamenteuses, pourrait, dans certains cas, être plus simple à utiliser que les deux autres médicaments et leur être préféré. Ils soulignent également qu'il s'agit d'une option thérapeutique supplémentaire qui pourrait s'avérer utile en cas d'intolérance aux autres molécules, par exemple.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu des lettres de patients ainsi qu'une lettre de l'association québécoise PROCURE au cours de l'évaluation du darolutamide. Les éléments mentionnés proviennent de cette correspondance.

Même en l'absence de métastase décelable, le CPRC est une maladie incurable et les patients atteints sont confrontés à un sombre pronostic à moyen ou à long terme, leur espérance de vie étant généralement estimée à moins de cinq ans. À cet égard, bien qu'ils ne ressentent généralement pas encore de symptômes physiques liés à leur maladie, les patients font état des effets psychologiques qui lui sont attribuables, tels que l'anxiété, la dépression, la perte d'estime de soi, les incertitudes quant à l'avenir et la peur que leur condition évolue vers une maladie métastatique. S'ajoutent à cela les effets physiques liés aux traitements de radiothérapie et interventions chirurgicales qu'ils ont subis, dont l'épuisement, les troubles intestinaux, l'incontinence urinaire, la dysfonction érectile ainsi que les effets indésirables liés à l'hormonothérapie, y compris les changements des caractères masculins, les bouffées de chaleur et la perte de libido. Ils mentionnent tous que ces symptômes sont difficiles à accepter et qu'ils aimeraient qu'ils soient contrôlés, car ils peuvent nuire à leur capacité à remplir leurs obligations familiales ainsi qu'à accomplir leurs activités quotidiennes. De plus, les patients ainsi que leurs partenaires doivent souvent faire le deuil des relations intimes, ce qui affecte également leur qualité de vie. L'accès à une thérapie permettant de diminuer le taux d'APS ou de le stabiliser pendant une longue période, tout en retardant substantiellement l'apparition des métastases et en préservant la qualité de vie, est très important pour ces patients. Le darolutamide répond donc au besoin thérapeutique ressenti.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du darolutamide est démontrée pour le traitement du CPRCnm chez les patients présentant un risque élevé de développer des métastases.

Motifs de la position unanime

- Le darolutamide améliore de façon cliniquement importante la survie sans métastase des patients, par rapport au placebo.
- Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer l'effet du darolutamide sur la survie globale des patients.
- Le darolutamide est très bien toléré. Les effets indésirables qu'il provoque peuvent être pris en charge adéquatement.
- Il ne semble pas altérer la qualité de vie des patients.
- Le darolutamide et l'apalutamide semblent avoir un effet similaire sur la survie sans métastase.
- Le darolutamide représente une option thérapeutique supplémentaire qui pourrait répondre à un besoin clinique chez les patients présentant un risque élevé d'évolution de la maladie vers un stade métastatique.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 300 mg de darolutamide est de 28,34 \$. Son coût de traitement mensuel, à raison de deux comprimés deux fois par jour, est de 3 401 \$. Il est comparable à celui de l'apalutamide (3 401 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du darolutamide en ajout à la TPA, comparativement à la TPA employée seule, pour le traitement du CPRCnm chez les hommes à risque élevé de développer des métastases. Dans un scénario alternatif, le darolutamide est également comparé à l'apalutamide ainsi qu'à l'enzalutamide, tous en ajout à la TPA. Ces différentes comparaisons reposent respectivement sur des données d'efficacité et d'innocuité de l'étude ARAMIS ainsi que sur celles de la comparaison indirecte ajustée.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il estime que la meilleure comparaison pour l'évaluation de l'efficacité du darolutamide est celle contre l'apalutamide alors que depuis son inscription, il s'est imposé comme un nouveau standard de soins selon les experts consultés. Par ailleurs, en ce qui concerne la comparaison indirecte ajustée, l'INESSS juge qu'il ne se dégage aucun bénéfice clinique différentiel entre les traitements ciblant l'axe du récepteur des androgènes. En ce qui concerne l'innocuité, il est considéré que les différences entre le darolutamide et l'apalutamide ne constituent pas un avantage net, mais plutôt des particularités favorisant l'individualisation du traitement. Compte tenu de ces éléments, l'INESSS privilégie un devis simplifié.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Ainsi, dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité du darolutamide comparables à celles de l'apalutamide, l'INESSS a réalisé une analyse de minimisation des coûts. Il en ressort que le coût du traitement mensuel du darolutamide (3 401 \$) est comparable à celui de l'apalutamide (3 401 \$).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du darolutamide pour le traitement du CPRCnm chez les patients à haut risque de développer des métastases. Elle repose sur une approche épidémiologique et incorpore des données de la littérature scientifique et des données historiques, ainsi que sur l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Taux d'incidence du cancer de la prostate	110,4 cas par 100 000 individus	s. o.
Nombre de cas de cancer de la prostate au Québec	s. o.	23 845 ^a
Nombre annuel de cas nouvellement diagnostiqués de cancer de la prostate au Québec	s. o.	4 300 ^a
Proportion de patients avec un CPRCnm	■ %	5 %
Proportion de ces patients présentant un temps de doublement de l'APS ≤ à 10 mois	■ %	50 %
Proportion de patients traités par la TPA	■ %	84 %
Proportion de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments	■ %	85 %
Proportion attendue de patients traités par un inhibiteur de l'axe du récepteur des androgènes	s. o.	75 %, 80 % et 85 %
Nombre de personnes à traiter (sur 3 ans)	■, ■ et ■	318, 379 et 444
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du darolutamide (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	25 %, 40 % et 50 %
Provenance de ces parts	Apalutamide et enzalutamide	Apalutamide
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de traitement	Annuel	Mensuel ^b
Darolutamide	■ \$	3 449 \$
Apalutamide	■ \$	3 449 \$

APS : Antigène prostatique spécifique; CPRCnm : Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique; s. o. : Sans objet; TPA : Thérapie de privation androgénique.

a Le nombre de cas prévalents constitue la population considérée aux fins des calculs à l'année 1, alors que le nombre de cas incidents est retenu aux années 2 et 3.

b Les coûts de traitement incluent celui des services professionnels du pharmacien ainsi que celui de la marge bénéficiaire du grossiste.

Le fabricant estime que le traitement de ■ patients sur 3 ans aurait un impact budgétaire net ■ sur le budget de la RAMQ.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié un ensemble de valeurs. Celles présentées ci-après ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de cas de cancer de la prostate au Québec : Dans l'analyse du fabricant, le nombre de cas incidents constitue la population considérée aux fins des calculs pour chacune des trois années. L'INESSS a plutôt retenu le nombre de cas prévalents à l'année 1 et le nombre de cas incidents aux années 2 et 3. Cela augmente le nombre de patients à traiter.
- Proportion de patients diagnostiqués pour un CPRCnm : Selon l'INESSS, cette proportion pourrait être légèrement inférieure à celle retenue par le fabricant. Elle se base sur les données de Kirby (2011), lesquelles rapportent la proportion de patients dont le cancer devient résistant à la castration (10 à 20 %), ainsi que sur l'avis d'experts sur le pourcentage de ces patients dont la maladie est non métastatique au diagnostic (30 à 50 %). Ainsi, la proportion de patients diagnostiqués pour un CPRCnm a été ajustée à la baisse. Ce changement diminue le nombre de patients à traiter.
- Parts de marché du darolutamide : Selon les experts, les parts de marché estimées par le fabricant sont sous-estimées. Considérant un profil thérapeutique similaire à celui de l'apalutamide, l'INESSS présume qu'il devrait graduellement acquérir des parts de marché de manière que les deux traitements se partagent le marché équitablement au terme d'une période de trois ans. Ce changement augmente le nombre de patients à traiter au darolutamide.

Selon ces hypothèses retenues par l'INESSS, aucune incidence budgétaire n'est attendue sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du darolutamide. Cette estimation se base sur l'hypothèse selon laquelle 137 patients seraient traités au cours de ces années, et ce, sur une durée moyenne d'environ 25 mois.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le darolutamide sur les listes des médicaments pour le traitement du CPRCnm chez les patients présentant un risque élevé de développer des métastases, si certaines conditions sont respectées.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Un gain de survie sans métastase d'ampleur cliniquement très importante a été observé par rapport au placebo.
- Le darolutamide est bien toléré et il n'altérerait pas la qualité de vie des patients par rapport au placebo.
- Le darolutamide est une option thérapeutique supplémentaire qui pourrait répondre à un besoin de santé chez les patients atteints de CPRCnm à risque élevé d'évolution vers la maladie métastatique.
- Le darolutamide présente une efficacité, une innocuité et un coût de traitement similaires à ceux de l'apalutamide, ce qui en ferait une stratégie efficiente. Toutefois, ce dernier avait

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

été jugé non efficient lors de son évaluation par l'INESSS.

- Aucune incidence budgétaire n'est attendue sur le budget de la RAMQ après son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du darolutamide pour le traitement du CPRCnm constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage est encadré par une indication reconnue et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle de l'apalutamide. Un rabais ou une ristourne sur ce médicament rendrait non efficient le darolutamide par rapport à ce dernier. L'analyse d'impact budgétaire serait également défavorablement influencée, à savoir que l'impact ne serait plus nul.
- La ministre a sursis à sa décision concernant l'inscription de l'enzalutamide ([INESSS 2019](#)). Advenant que celui-ci soit inscrit sur les listes, il deviendrait également un comparateur pertinent. Sur la base de la comparaison indirecte non publiée, il apparaît que l'enzalutamide possède une efficacité et une innocuité comparables à celles du darolutamide et de l'apalutamide. Son coût de traitement mensuel (3 401 \$) est également comparable à celui de ces derniers. Ainsi, advenant sa considération dans les présentes analyses économiques, les conclusions pharmacoéconomiques demeureraient et il n'y aurait aucune incidence budgétaire sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**: Statistiques canadiennes sur le cancer, 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2019.
- **Crona DJ, Whang YE**. Androgen receptor-dependent and -independent mechanisms involved in prostate cancer therapy resistance. *Cancers* 2017;9(6):67.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- **Fizazi K, Shore N, Tammela T, et coll.** Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235-46.
- **Food and drug administration (FDA)**, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Nubeqa (NDA 212099). Multi-discipline review. Émis le 30 juillet 2019. 200 p. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212099Orig1s000MultidisciplineR.pdf
- **Huang Y, Jiang X, Liang X, et coll.** Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer. *Oncol Lett* 2018;15(5):6063-76.
- **Hussain M, Fizazi K, Saad F, et coll.** Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant Prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465-74.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. XtandiTM – Cancer de la prostate. Québec. Qc : INESSS; 2019. Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2019/Xtandi_2019_03.pdf
- **Kirby M, Hirst C, Crawford ED**. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int Clin Pract* 2011;65:1180-92.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Saad F, Cella D, Basch E, et coll.** Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(10):1404-16.
- **Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et coll.** Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408-18.
- **Terada N, Akamatsu S, Kobayashi T, et coll.** Prognostic and predictive biomarkers in prostate cancer: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9(8):565-73.
- **Tombal B, Saad F, Penson D, et coll.** Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(4):556-69.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).