

## ERLEADA<sup>MC</sup> – Cancer de la prostate

Avis transmis à la ministre en mai 2020

**Marque de commerce :** Erleada

**Dénomination commune :** Apalutamide

**Fabricant :** Janss. Inc

**Forme :** Comprimé

**Teneur :** 60 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'ajouter une indication reconnue à Erleada<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm), 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 métastatique sensible à la castration, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1:
  - n'ayant pas reçu de thérapie par privation androgénique pendant plus de 3 ans pour le traitement d'un cancer de la prostate localisé;  
ou
  - n'ayant pas reçu de thérapie par privation androgénique pendant plus de 6 mois pour le traitement d'un cancer de la prostate métastatique.

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**

L'apalutamide est un inhibiteur du récepteur des androgènes qui agit sur plusieurs étapes de la voie de signalisation de ces récepteurs, en entraînant la diminution de la prolifération des cellules tumorales et une augmentation de l'apoptose. Il est administré par voie orale et est notamment indiqué « pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm) ». Il s'agit de la première évaluation d'Erleada<sup>MC</sup> pour cette indication, évaluation commencée 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 hommes sont décédés des suites de cette maladie. Le taux de survie relative conditionnelle à 5 ans (probabilité de survivre les 5 prochaines années, si la cohorte a déjà survécu 0, 1 ou 3 ans depuis le diagnostic) est de 100 % lorsque la maladie est localisée ou régionale et de 30 % lorsqu'elle est métastatique au diagnostic (NCI 2018).

Le CPSCm est une forme avancée et hétérogène de la maladie, tant sur les aspects biologiques et cliniques que sur le pronostic associé. Il comprend des cancers de la prostate diagnostiqués d'emblée au stade métastatique (*de novo*) et des cancers localisés qui ont évolué vers une forme métastatique, mais qui ne sont pas réfractaires à la castration (Damodaran 2017, Mosillo 2018). À ce stade, le traitement consiste principalement en une thérapie de privation androgénique (TPA) par l'administration d'agonistes ou d'antagonistes de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) ou, plus rarement, par une castration chirurgicale. Afin de contrôler la poussée transitoire de testostérone (*flare-up*) et l'exacerbation des symptômes, les agonistes de la LHRH sont associés temporairement aux anti-androgènes de première génération, tels que le bicalutamide ou le nilutamide. L'objectif de la TPA est de limiter la stimulation de la croissance des cellules tumorales prostatiques exercée par les androgènes, et ce, afin d'augmenter la survie et la qualité de vie des patients, mais aussi de retarder l'évolution de la maladie vers un cancer de la prostate réfractaire à la castration (CPRCm) (Gravis 2015). Même si le cancer répond initialement au blocage androgénique chez la plupart des patients, une progression de la maladie vers un CPRCm surviendra inexorablement dans les 18 à 36 mois environ, malgré une castration efficace (Crona 2017, Huang 2018).

Depuis quelques années, certains traitements antiandrogéniques ou chimiothérapies peuvent être ajoutés à la TPA dans le but de retarder la progression de la maladie (Cattrini 2019, Kinsey 2020). La TPA peut notamment être associée au docetaxel (six cycles maximum) pour certains patients sélectionnés (charge tumorale élevée, maladie agressive et symptomatique, bon état général du patient). L'association composée d'abiratérone (Zytiga<sup>MC</sup>), de prednisone et de la TPA est également une option

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).

ayant l'indication de Santé Canada chez les patients à haut risque. La survie médiane globale avec ces thérapies est supérieure à 53 mois; elle varie selon le stade de la maladie et son étendue ainsi que la charge tumorale des patients (Kwon 2019).

### **Besoin de santé**

Actuellement, les patients atteints d'un CPSCm reçoivent une TPA. Chez les patients aptes à la recevoir, une chimiothérapie à base de docetaxel peut également être administrée en ajout à la TPA. Toutefois, peu de patients (10 à 20 %) recevront du docetaxel à ce stade de la maladie. L'abiratérone n'est, quant à elle, pas inscrite actuellement sur les listes pour le traitement du CPSCm. Ainsi, des options de traitement supplémentaires, au profil de toxicité acceptable, sont souhaitables. Par conséquent, il existe un besoin de thérapies efficaces et peu toxiques.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude TITAN (Chi 2019, EMA 2019), complétée par des données de qualité de vie (Agarwal 2019), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau non publiée a également été considérée.

L'étude TITAN 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 de l'apalutamide à celles d'un placebo, tous deux en association avec une TPA. Elle inclut 1 052 hommes atteints d'un CPSCm. Ceux-ci devaient avoir reçu un maximum de six mois de TPA pour la maladie métastatique sensible à la castration ou de trois ans pour un cancer de la prostate localisé. De plus, ils devaient présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. La maladie métastatique est définie par la présence d'au moins une lésion osseuse, avec ou sans atteinte viscérale ou ganglionnaire. Les sujets ayant reçu un maximum de six cycles de docetaxel étaient admissibles à l'étude, mais ceux présentant des métastases viscérales ou ganglionnaires seulement ou ayant des antécédents ou, encore, étant à risque d'épilepsie étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la région géographique, le score de Gleason et l'usage antérieur de docetaxel. L'apalutamide, ou le placebo, était administré par voie orale à raison d'une dose quotidienne de 240 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 réduite.

Les paramètres d'évaluation principaux sont la survie sans progression radiologique évaluée par les investigateurs et la survie globale. Le risque alpha a été réparti entre ces deux paramètres. Une analyse de la survie sans progression et trois analyses de la survie globale étaient prévues au protocole. L'analyse de la survie sans progression a été réalisée après la survenue de 368 événements. Le seuil de signification statistique a été établi à 0,005 pour ce paramètre. Si l'apalutamide s'avérait supérieur au placebo, la survie globale était évaluée selon un seuil de signification statistique bilatéral de 5 %. En raison de la multiplicité des analyses, ce seuil a été établi à 0,0101 pour celle-ci. Finalement, une approche hiérarchisée a été utilisée afin de contrôler l'inflation du risque alpha pour les paramètres secondaires. Les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter après un suivi médian de 22,7 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 TITAN (Chi 2019)

Paramètre d'efficacité <sup>a,b</sup>	Apalutamide (n = 525)	Placebo (n = 527)	RRI (IC95 %), valeur p
Survie médiane sans progression radiologique <sup>c</sup> selon les investigateurs	Non atteinte	22,1 mois	0,48 (0,39 à 0,60) p < 0,001 <sup>d</sup>
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,67 (0,51 à 0,89) p = 0,005 <sup>e</sup>
Temps médian écoulé avant l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique	Non atteint	Non atteint	0,39 (0,27 à 0,56) p < 0,001
Temps médian écoulé avant la progression de la douleur	Non atteint	Non atteint	0,83 (0,65 à 1,05) p = 0,12
Temps médian écoulé avant l'usage chronique d'opioïdes	Non atteint	Non atteint	0,77 (0,54 à 1,11) p = 0,16
Temps médian écoulé avant la survenue du premier événement osseux	Non atteint	Non atteint	0,80 (0,56 à 1,15) p = 0,22

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Analyse principale de la survie sans progression radiologique, réalisée après un suivi médian de 22,7 mois.

b Les paramètres principaux ainsi que les paramètres secondaires clés ont été évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : survie sans progression radiologique, survie globale, temps écoulé avant l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique, temps écoulé avant la progression de la douleur, temps écoulé avant l'usage chronique d'opioïdes et temps écoulé avant la survenue du premier événement osseux.

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

d Le seuil de significativité prédéfini de 0,005 est atteint.

e Le seuil de significativité prédéfini de 0,0101, calculé selon la méthode de Wang-Tsiasis, est atteint.

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 quelques limites, notamment le fait que le paramètre principal de la survie sans progression radiologique ait été évalué par les investigateurs. Le risque de biais de détection est toutefois jugé faible en raison du double insu et du fait qu'un comité indépendant (audit) a révisé les imageries d'environ 60 % des patients.
- Les risques de biais de sélection, de performance et d'attrition sont considérés comme faibles. L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents. De plus, peu de patients ont été perdus de vue 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 disparité en ce qui concerne le pourcentage de patients ayant un stade métastatique M1 au diagnostic (78,3 % contre 83,7 %). Selon les experts consultés, cela ne devrait pas avoir influencé les résultats d'efficacité.
- Le plan statistique, bien que complexe, est adéquat pour apprécier les paramètres principaux et secondaires.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont les plus pertinents pour évaluer l'efficacité d'un traitement en oncologie.

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

- Le placebo, associé à une TPA, est jugé adéquat comme comparateur, car il s'agit d'un traitement standard à ce stade de la maladie.

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).

- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, d'un âge médian de 68 ans, étaient principalement atteints d'un CPSCm *de novo* (81 %) et présentaient un ECOG de 0 (64 %). Environ 63 % avaient une charge tumorale élevée, la présence de métastases osseuses seulement a été observée chez 53 % des patients et l'administration antérieure de docetaxel a été relevée chez 11 % des patients. Le temps médian écoulé entre le diagnostic initial et la répartition aléatoire était d'environ 4 mois.
- Selon les experts cliniques consultés, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats démontrent que l'apalutamide prolonge la survie sans progression radiologique des hommes atteints d'un CPSCm, comparativement à un placebo. Bien que l'ampleur du gain en termes de mois ne puisse, pour l'instant, être déterminée en raison d'un nombre insuffisant d'événements survenus dans le groupe apalutamide (26 %), une nette séparation des courbes de survie sans progression est constatée tout au long du suivi et la diminution de 52 % du risque de progression ou de décès est jugée importante. Le bénéfice sur la survie sans progression est par ailleurs corroboré par l'audit réalisé par un comité indépendant (médiane non atteinte contre 22,97 mois, rapport des risques instantanés [RRI] de 0,51, intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] de 0,38 à 0,68; EMA 2019). Il est également observé dans presque tous les sous-groupes prédéfinis, y compris dans celui regroupant les patients avec une charge tumorale faible. Dans certains sous-groupes, dont celui des patients ayant déjà reçu du docetaxel, aucun bénéfice statistiquement significatif n'est démontré, probablement en raison d'une puissance statistique insuffisante. Notons que ces analyses sont exploratoires.

Les résultats démontrent également que l'apalutamide prolonge la survie globale des patients par rapport au placebo. Le pourcentage de patients en vie au moment de l'analyse étant élevé dans les deux groupes (84,2 % contre 77,8 %), l'ampleur du gain ne peut être estimée en termes de mois, mais la diminution de 33 % du risque de décès est jugée cliniquement significative. Des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer l'ampleur du bénéfice. Les traitements subséquentement administrés et le fait que les patients du groupe placebo pourront recevoir l'apalutamide après l'analyse principale pourraient cependant entacher les résultats. L'analyse multivariée a révélé que plusieurs facteurs semblaient prédictifs de l'efficacité du traitement. À cet égard, un taux élevé d'antigène prostatique spécifique (APS) ou du lactate déshydrogénase (LDH), ainsi que la présence de métastases viscérales ou de plus de 10 lésions osseuses, seraient associés à une réduction de la survie globale. Enfin, les résultats obtenus quant au délai d'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique en faveur de l'apalutamide confortent ceux des paramètres principaux. Par contre, aucune différence entre les groupes n'a été observée lors de cette analyse pour les autres paramètres secondaires.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 42 % des patients traités à l'apalutamide comparativement à 41 % de ceux ayant reçu le placebo, tous deux en association avec la TPA. Les principaux avec l'apalutamide, par rapport au placebo, sont les éruptions cutanées (6,3 % contre 0,6 %). La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est légèrement supérieure dans le groupe ayant reçu l'apalutamide (8 % contre 5,3 %) et le pourcentage de patients chez lesquels une réduction de dose (7,1 % contre 2,1 %) ou un arrêt temporaire du traitement (19,8 % contre 12 %) a été requis est également plus élevé dans ce groupe. L'INESSS considère que l'apalutamide est un traitement bien toléré. Les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être pris en charge.

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).

Des analyses de la qualité de vie, de la douleur et de la fatigue, réalisées sur la population évaluable de l'étude TITAN, ont été appréciées (Agarwal). Les questionnaires utilisés, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P), le *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF) et le *Brief Fatigue Inventory* (BFI), sont des outils validés. Notons qu'au moins 95 % des sujets évaluables ont répondu aux questionnaires BPI-SF et BFI et qu'entre 75 et 85 % ont rempli le FACT-P à chacune des évaluations jusqu'au cycle 13, dans les 2 groupes. Il ressort notamment de ces analyses une absence de différence entre les groupes quant au délai médian avant la progression de la douleur au questionnaire BPI-SF dans le temps, par rapport aux valeurs initiales (médianes non atteintes; RRI de 0,83 [IC95 % de 0,65 à 1,05];  $p = 0,12$ ). De plus, aucune différence cliniquement significative concernant la qualité de vie, la douleur ou la fatigue n'a été mise en évidence entre les groupes. L'INESSS est d'avis que l'ajout de l'apalutamide à la TPA ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.

### **Comparaison entre l'apalutamide et le docetaxel**

Aucune étude de phase III ne compare directement l'efficacité de l'apalutamide à celle d'une chimiothérapie à base de docetaxel administrée pour le CPSCm. Par conséquent, une méta-analyse en réseau (MAEnR) non publiée réalisée par le fabricant a été appréciée.

L'objectif de cette MAEnR est de comparer l'apalutamide, l'abiratérone et le docetaxel au placebo. Les études utilisées pour documenter l'efficacité de l'apalutamide et de l'abiratérone sont respectivement les études de phase III TITAN (Chi) et STAMPEDE (groupe G) (James 2017) et celles pour le docetaxel sont les études de phase III CHARTED (Sweeney 2015), GETUG-AFU (Gravis 2013) et STAMPEDE (groupe C) (James 2016). Les résultats indiquent que l'apalutamide, l'abiratérone et le docetaxel sont supérieurs au placebo pour prolonger la survie sans progression et la survie globale des patients atteints d'un CPSCm. Toutefois, bien que la qualité méthodologique de cette MAEnR soit jugée acceptable, elle ne procure pas de résultats permettant d'apprécier l'efficacité différentielle de ces traitements. Pour pallier cette lacune, le fabricant a fourni une comparaison non publiée entre l'apalutamide et l'abiratérone ou le docetaxel. Cependant, étant donné que la méthodologie utilisée pour effectuer ces comparaisons n'est pas documentée, les résultats n'ont pu être retenus par l'INESSS.

### **Perspective du clinicien**

Aucune lettre de clinicien n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent de l'opinion de ceux que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens mentionnent que le traitement standard offert aux patients atteints d'un CPSCm est une TPA. Ils précisent toutefois que, même si la plupart des patients répondent bien à la castration initialement, la maladie va généralement y devenir résistante dans un délai de moins de deux ans. Quelques traitements avérés efficaces, notamment le docetaxel et l'abiratérone, peuvent être ajoutés à la TPA afin de retarder la progression de la maladie. Les cliniciens indiquent toutefois que ces traitements ne peuvent être administrés qu'à certains sous-groupes de patients. À cet égard, ils font remarquer que la toxicité du docetaxel n'est pas négligeable et que peu de patients sont en mesure de le recevoir en raison de leur état de santé générale (10 à 20 %). Notons que son usage varie selon les centres hospitaliers. Ils soulignent aussi que l'abiratérone, bien que commercialisée au Canada, n'est pas remboursée au Québec pour cette indication, mais les patients à haut risque peuvent parfois le recevoir par la mesure du patient d'exception, ce qui peut causer des iniquités entre les patients. Aussi de nouveaux traitements sont-ils nécessaires. Les cliniciens sont d'avis que les résultats de l'étude TITAN

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).

démontrent que l'apalutamide retarde de façon cliniquement significative la progression de la maladie et prolonge la survie des patients, même si, pour l'instant, il leur est impossible d'estimer l'ampleur du bénéfice en termes de mois. Les cliniciens font remarquer que ce traitement est efficace aussi bien chez les patients à haut risque que chez ceux à faible risque. Ils insistent également sur le fait que l'apalutamide est très bien toléré et que sa toxicité est beaucoup moins importante que celle du docetaxel. Ces éléments font qu'il pourra, selon eux, être prescrit à la majorité des patients atteints d'un CPSCm.

La présence de métastases osseuses était requise pour qu'un patient soit admissible à l'étude TITAN. Selon les cliniciens, toutefois, l'accès à l'apalutamide devrait également être permis en présence de métastases ganglionnaires ou de métastases viscérales seulement. D'après eux, les résultats avec ce type de métastases seraient similaires à ceux obtenus dans l'étude TITAN. Ils estiment que les résultats de l'étude TITAN devraient être extrapolés à ces patients.

Il est également mentionné que la durée d'exposition à la TPA avant l'administration de l'apalutamide devrait être contrôlée pour que la maladie ne devienne pas résistante à la castration trop rapidement. En conformité avec l'étude TITAN, les cliniciens estiment que les patients ne devraient pas avoir reçu plus de 6 mois de TPA entre le diagnostic de CPSCm et l'administration de l'apalutamide, et plus de 3 ans de TPA pour un cancer de la prostate localisé.

### **Perspective du patient**

L'INESSS a reçu une lettre de l'association québécoise PROCURE ainsi qu'une lettre du Réseau canadien des survivants du cancer au cours de l'évaluation de l'apalutamide. Les éléments mentionnés proviennent de cette correspondance.

Le CPSCm est une maladie incurable et les patients qui en sont atteints sont confrontés à un sombre pronostic à moyen ou à long terme. La majorité d'entre eux ont un diagnostic récent de la maladie et 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 réfractaire à la TPA. À cet égard, ils témoignent des effets indésirables liés à l'hormonothérapie, y compris les changements des caractères masculins, les bouffées de chaleur, le gain pondéral et la perte de libido. Ils mentionnent 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 et leurs activités quotidiennes. Pour certains, 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 et la dysfonction érectile. Les patients ainsi que leurs partenaires doivent souvent faire le deuil des relations intimes, ce qui affecte également leur qualité de vie. Certains déplorent les effets indésirables importants de la chimiothérapie administrée à ce stade de la maladie, tandis que d'autres estiment qu'ils ne pourraient supporter ce traitement; ils espèrent donc tous des traitements moins toxiques. L'accès à une thérapie permettant de diminuer le taux d'APS ou de le stabiliser pendant une longue période, tout en retardant la progression de la maladie et le décès ainsi qu'en préservant la qualité de vie, est très important pour ces patients, de surcroît si sa voie d'administration est orale. L'apalutamide 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 de l'apalutamide est démontrée pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm).

#### Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude TITAN, de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'apalutamide.
- L'apalutamide améliore de façon cliniquement significative la survie sans progression radiologique et la survie globale des patients, par rapport au placebo.
- L'étude a été réalisée sur les patients atteints d'un CPSC présentant des métastases osseuses avec ou sans atteinte viscérale ou ganglionnaire. Les membres sont d'avis d'extrapoler les résultats à tous les patients avec une atteinte métastatique, avec ou sans atteinte osseuse.
- L'apalutamide est bien toléré. Sa toxicité est moins importante que celle de la chimiothérapie. Les effets indésirables qu'il provoque peuvent être pris en charge adéquatement.
- L'apalutamide ne semble pas provoquer une détérioration de la qualité de vie des patients.
- Les données disponibles ne permettent pas d'apprécier l'efficacité différentielle de l'apalutamide, du docetaxel et de l'abiratérone.
- L'apalutamide représente une option thérapeutique supplémentaire qui pourrait répondre à un besoin clinique chez les patients atteints d'un CPSCm.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé d'apalutamide de 60 mg est de 28,35 \$. Le coût mensuel de traitement, à la dose de 240 mg une fois par jour, est de 3 401 \$. Ce coût est plus élevé que celui du docetaxel (59 \$ par cycle de 21 jours, pour un maximum de 6 cycles, soit 356 \$). À noter qu'aux coûts de ces thérapies s'ajoute celui de la TPA, qui est administrée de manière continue.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'apalutamide, en ajout à une TPA, comparativement à une TPA seule, au docetaxel en ajout à une TPA et à l'abiratérone en ajout à une TPA, et ce, pour le traitement des patients atteints d'un CPSCm. L'INESSS retient toutefois la TPA administrée seule en guise de comparateur dans l'analyse coût-utilité, étant donné que l'abiratérone n'est pas inscrite sur les listes pour cette indication et que, en raison des données soumises, une analyse coût-conséquences est plutôt privilégiée comparativement au docetaxel. L'analyse coût-utilité :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à en trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 20 ans, ce qui représente un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude TITAN. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées sur l'horizon temporel à partir de distributions paramétriques;

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).



- intègre des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues à l'aide du questionnaire EQ-5D 5-level (EQ-5D-5L) tirées de l'étude TITAN;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont notamment considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables, des traitements subséquents, des soins de fin de vie ainsi que les pertes de productivité des proches aidants.

Selon le fabricant, le RCUI de l'apalutamide comparativement à la TPA seule s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de ■ et ■ %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, des éléments susceptibles d'avoir un impact sur l'estimation du RCUI ont été relevés et les modifications suivantes ont été apportées :

- Traitements subséquents : Premièrement, comme rapporté dans l'étude TITAN, il a été supposé par le fabricant que l'abiratérone ou l'enzalutamide pourrait être administré à la progression. Or, aucune donnée ne prouve qu'il est bénéfique de traiter les patients par l'un ou l'autre de ces autres anti-androgènes de deuxième génération après l'apalutamide. Ainsi, l'utilisation de ces traitements subséquents dans le groupe recevant l'apalutamide n'a pas été considérée par l'INESSS et leur coût a été retiré. Toutefois, leur effet potentiel sur la survie globale n'a pu être retiré, ce qui constitue une limite. Deuxièmement, pour le groupe recevant la TPA seule, les durées de traitement subséquent par l'abiratérone et l'enzalutamide ont été ajustées à la hausse en fonction des évaluations antérieures effectuées par l'INESSS (Xtandi<sup>MC</sup> 2016). Celles-ci correspondent à la durée de survie sans progression des études pivots de ces traitements en cancer de la prostate résistant à la castration métastatique. Troisièmement, le cabazitaxel a été ajouté comme traitement subséquent pour le groupe apalutamide puisqu'il est maintenant inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*.
- Horizon temporel : L'horizon temporel de 20 ans est jugé adéquat afin de tenir compte de la majorité des bénéfices et des coûts attendus. Toutefois, l'extrapolation des données d'efficacité sur un horizon aussi long est empreinte d'incertitudes importantes. L'INESSS a donc exploré l'effet d'un horizon plus court (15 ans) en analyse de sensibilité.
- Valeurs d'utilité : Malgré le peu de documentation scientifique sur le sujet, les données tirées de l'étude TITAN semblent adéquates afin de tenir compte de la valorisation des préférences pour les états de survie sans progression et de survie après la progression de la maladie. L'INESSS a toutefois exploré en analyse de sensibilité des valeurs d'utilité pour ces deux états de santé provenant d'une analyse coût-utilité publiée (Beca 2019), laquelle porte sur l'efficacité du docetaxel avec TPA comparativement à la TPA seule dans le traitement du CPSCm.

Une limite importante de l'analyse a de plus été relevée. L'analyse coût-utilité extrapole les résultats d'efficacité de l'étude TITAN sur un horizon de 20 ans. Or, les résultats de cette étude sont immatures. Au moment du suivi médian de 22,7 mois, 66,2 % des patients du groupe apalutamide/TPA et 46,1 % de ceux du groupe TPA seule recevaient encore leur traitement. De plus, la survie globale médiane n'avait pas été atteinte dans les deux groupes. Il existe donc une incertitude importante quant à l'utilisation des

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).

RRI de survie sans progression et de survie globale observés à ce moment-ci pour extrapoler l'efficacité à long terme.

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'apalutamide, en ajout à une TPA, à une TPA seule pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration**

Perspective sociétale	$\Delta$ AVG	$\Delta$ QALY	$\Delta$ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
<b>FABRICANT</b>				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
<b>INESSS</b>				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES <sup>a</sup>				
1. Traitements subséquents	1,78	1,45	132 251	91 460
2. Horizon temporel	1,46	1,22	160 730	131 592
3. Valeurs d'utilité	1,78	1,60	165 671	103 758
SCÉNARIO DE BASE				
1	1,78	1,45	132 251	91 460
BORNE INFÉRIEURE				
1+3	1,78	1,60	132 251	82 827
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2	1,46	1,22	132 882	108 793
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 4 % que le ratio soit $\leq$ 50 000 \$/QALY gagné et de 57 % qu'il soit $\leq$ 100 000 \$/QALY gagné.			

$\Delta$ AVG : Différence d'années de vie gagnées;  $\Delta$ Coût : Différence de coût;  $\Delta$ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; TPA : Thérapie de privation androgénique.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b Le RCUI selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux (MSSS) est de 80 089 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable serait de 91 460 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait varier de 82 827 à 108 793 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de 4 et 57 %.

**Analyse coût-conséquences comparant l'apalutamide au docetaxel**

Comme mentionné plus haut, l'INESSS n'a pas retenu l'analyse coût-utilité pour la comparaison avec le docetaxel, en raison de son interprétation des données par rapport à ce comparateur. Une analyse de type coût-conséquences descriptive est donc mise de l'avant.

L'INESSS estime qu'il n'est pas possible de conclure à une efficacité incrémentale de l'apalutamide comparativement au docetaxel en se basant sur les données non publiées soumises par le fabricant, qui portaient sur la survie sans progression et la survie globale. Quant à l'innocuité, le fabricant n'a pas soumis de comparaison indirecte sur cet aspect. L'INESSS a donc regardé les études de phase III (CHAARTED et STAMPEDE pour docetaxel et TITAN pour apalutamide). La comparaison naïve est toutefois ardue, notamment en raison de la durée des traitements et des modalités d'administration qui diffèrent. Selon ces études, les profils d'innocuité seraient somme tout comparables en termes de pourcentages d'effets indésirables. Cela n'est toutefois par corroboré par les cliniciens consultés par

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).

l'INESSS. De fait, selon leur expérience clinique, le profil d'innocuité du docetaxel serait plus défavorable que celui attendu de l'apalutamide. Pour ce qui est du coût de traitement, il désavantage l'apalutamide (40 812 \$ par année jusqu'à la progression de la maladie contre 356 \$ pour 6 cycles de docetaxel).

**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**

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire visant l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de l'apalutamide pour le traitement des patients atteints du CPSCm. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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).

## Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS	
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>			
Nombre de cas prévalents du cancer de la prostate, au Canada (2009)	Prévalence sur 5 ans : 104 892	Prévalence sur 2 ans : 46 295	
Proportion de cas au Québec	■ %	22,5 %	
Nombre de cas incidents anticipés du cancer de la prostate, au Québec (2020)	s. o.	4 400	
Proportion des patients avec CPSCm	■ %	s. o.	
Proportion de patients avec un cancer de la prostate <i>de novo</i> métastatique (CPSCm au diagnostic)	s. o.	4 %	
Proportion de patients avec un cancer de la prostate localisé qui progresse vers un stade métastatique	s. o.	0,4 %	
Pourcentage des cas de CPSCm qui sont traités avec TPA	■ %	88 %	
Pourcentage de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments	■ %	76 %	
Nombre de personnes à traiter (sur 3 ans)	■, ■ et ■	350, 502 et 656	
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>			
Parts de marché moyennes sur 3 ans			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abiratérone en association avec TPA</li> <li>▪ Docetaxel en association avec TPA</li> <li>▪ TPA seule</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ %</li> <li>■ %</li> <li>■ %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>45 %<sup>a</sup></li> <li>35 %</li> <li>20 %</li> </ul>	
Parts de marché de l'apalutamide en association avec TPA (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	70 %, 72,5 % et 75 %	
Provenance des parts de marché en moyenne sur 3 ans			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abiratérone en association avec TPA</li> <li>▪ Docetaxel en association avec TPA</li> <li>▪ TPA seule</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ %</li> <li>■ %</li> <li>■ %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>62 %</li> <li>24 %</li> <li>14 %</li> </ul>	
<b>COÛTS DES TRAITEMENTS</b>			
Coût de traitement moyen par patient sur 3 ans		<u>Sans P.E.</u> <sup>b</sup>	<u>Avec P.E.</u> <sup>c</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abiratérone en association avec TPA</li> <li>▪ Apalutamide en association avec TPA</li> <li>▪ Docetaxel en association avec TPA</li> <li>▪ TPA seule</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ \$</li> <li>■ \$</li> <li>■ \$</li> <li>■ \$</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>7 585 \$</li> <li>103 326 \$</li> <li>9 244 \$</li> <li>7 585 \$</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>107 219 \$</li> <li>103 326 \$</li> <li>9 244 \$</li> <li>7 585 \$</li> </ul>

CPSCm : Cancer de la prostate métastatique sensible à la castration; P.E. : Mesure du patient d'exception; s. o. : Sans objet; TPA : Thérapie de privation androgénique.

a Il est estimé que l'abiratérone détient actuellement 45 % du marché, mais il convient de mentionner qu'il est exclusivement remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, n'étant pas inscrit sur les listes pour l'indication à l'étude. Advenant l'inscription de l'apalutamide, son remboursement ne sera plus autorisé pour tout nouveau patient.

b Lorsque le remboursement de l'abiratérone par la mesure du patient d'exception de la RAMQ n'est pas pris en compte (scénario principal), son coût est retiré de l'analyse.

c Lorsque le remboursement de l'abiratérone par la mesure du patient d'exception de la RAMQ est pris en compte (scénario additionnel), son coût est inclus dans l'analyse.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de ■ \$ est estimé 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, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. L'Institut a toutefois préféré effectuer sa propre analyse d'impact budgétaire, étant donné les lacunes quant à l'identification du nombre de patients à traiter. Les éléments qui ont le plus d'effet sur les résultats sont les suivants :

- Nombre de personnes à traiter :
  - Nombre de cas de cancer de la prostate : Dans l'analyse du fabricant, le nombre de cas prévalents sur cinq ans constitue la population considérée aux fins des calculs pour chaque année. Étant donné que les patients à traiter pour cette indication n'auraient pas eu un diagnostic depuis plusieurs années, l'INESSS a plutôt considéré le nombre de cas prévalents sur deux ans (Statistiques canadiennes sur le cancer 2017) à l'année 1 pour estimer le nombre de patients avec un cancer de la prostate *de novo* métastatique et aux années 1 à 3 pour estimer le nombre de patients avec un cancer de la prostate localisé qui progressent vers un stade métastatique. De plus, le nombre de cas incidents annuels (Brenner 2020) a été considéré aux années 2 et 3 pour le nombre de patients avec un cancer de la prostate *de novo* métastatique.
  - Proportion de patients avec un cancer de la prostate *de novo* métastatique (CPSCm au diagnostic) : Le fabricant a retenu un pourcentage tiré de la documentation scientifique pour calculer le nombre de patients CPSCm totaux. Cependant, cette valeur fait référence au nombre de CPSCm au diagnostic seulement. L'INESSS a quant à lui retenu la valeur provenant de la publication de Mosillo (2018) pour calculer précisément le nombre de ces derniers patients. De plus, en analyse de sensibilité, une valeur plus élevée (5 %) a été utilisée, selon l'avis des experts consultés.
  - Proportion de patients avec un cancer de la prostate localisé qui progresse vers un stade métastatique : Bien que la majorité des CPSCm soit d'emblée métastatique (*de novo*), certains peuvent avoir évolué d'une forme localisée vers un stade métastatique. Afin de documenter cette proportion, l'INESSS s'est servi de plusieurs publications scientifiques (Makarov 2008, Ost 2014, Pound 1999, Zelefsky 2010) et il a extrapolé des taux de progression. Bien qu'il existe une incertitude sur ce paramètre, un taux annuel de 0,4 % a été retenu. En analyse de sensibilité, une valeur plus élevée (1 %) a été utilisée. Des validations additionnelles ont été effectuées sur ce paramètre, notamment en analysant la répartition des patients de l'étude TITAN selon le statut métastatique (ou non) au diagnostic initial de la maladie. Cela a confirmé les proportions retenues.
  - Pourcentage de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments : L'INESSS a utilisé les données de la RAMQ et l'âge moyen des patients de TITAN pour quantifier ce pourcentage.

Bref, l'impact combiné de ces modifications diminue de façon significative le nombre de personnes à traiter en comparaison de celui de l'analyse du fabricant.

- Parts de marché de l'apalutamide en association avec TPA : Celles anticipées par le fabricant ont été jugées grandement sous-estimées. En effet, selon les experts consultés et en prenant en compte l'absence de traitement inscrit sur les listes (à l'exception du docetaxel), il est attendu que la plupart des patients recevront l'apalutamide en raison de son efficacité démontrée et de son profil d'innocuité jugé peu défavorable. Ainsi, il est supposé que l'apalutamide sera administré à 100 % des patients qui, autrement, auraient commencé un traitement à l'abiratéronne, à 50 % de ceux traités au docetaxel et à 50 % de ceux traités par la TPA seule. En d'autres termes,

<p>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).</p>
---

l'apalutamide en ajout à la TPA sera utilisé chez 70, 72,5 et 75 % des personnes à traiter au cours des 3 prochaines années. L'augmentation des parts de marché dans l'analyse de l'INESSS a un effet important à la hausse sur les résultats de l'impact budgétaire.

- Coût de traitement moyen par patient sur trois ans : Le fabricant retient un coût de traitement annuel fixe. L'INESSS a plutôt estimé le coût de chacun des traitements en se basant sur l'analyse pharmacoéconomique, dans laquelle le temps de traitement se base sur la survie sans progression.

Cette analyse comporte toutefois une limite. L'usage des traitements subséquents n'a pas été considéré par l'INESSS ni par le fabricant. L'impact budgétaire net estimé sur le budget de la RAMQ pourrait ainsi être de moindre ampleur. Toutefois, étant donné que la durée de traitement avant la progression est longue à cette intention de traitement, les coûts moindres potentiels liés à la diminution du recours à des traitements subséquents onéreux (p. ex. abiratérone ou enzalutamide) seront probablement observés dans un horizon plus lointain que les trois années incluses dans cette analyse.

### Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Erleada<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments pour le traitement du cancer de la prostate sensible à la castration métastatique (INESSS)*

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	4 589 825 \$	10 362 139 \$	12 550 976 \$	27 502 940 \$
Nombre de personnes	245	355	470	470 <sup>b</sup>
<b>IMPACT NET</b>				
RAMQ <sup>c</sup>	4 690 730 \$	10 659 692 \$	13 041 327 \$	28 391 749 \$
Établissements <sup>d</sup>	-10 947 \$	-15 575 \$	-9 434 \$	-35 956 \$
Total	4 679 783 \$	10 644 117 \$	13 031 893 \$	28 355 793 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>e</sup>			25 494 666 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>f</sup>			40 371 533 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les économies calculées pour les établissements de santé s'expliquent par une diminution de l'utilisation du docetaxel au profit de l'apalutamide.

e Les estimations sont réalisées en considérant des parts de marchés de 10 % plus faibles pour l'apalutamide (63, 65,3 et 67,5 %).

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un plus grand nombre de patients à traiter en utilisant des valeurs plus élevées pour les paramètres suivants : proportion de patients avec un cancer de la prostate *de novo* métastatique (5 %) et proportion de patients avec un cancer de la prostate localisé qui progresse vers un stade métastatique (1 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 28,4 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout de cette indication à l'apalutamide. Il est présumé que 470 patients seraient traités sur cette période.

Pour le scénario additionnel, dans lequel l'INESSS inclut les coûts déboursés par la RAMQ pour l'abiratérone par le biais de sa mesure du patient d'exception, l'impact budgétaire est estimé à 11 M\$ sur trois ans.

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).

### Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'ajout d'une indication reconnue à l'apalutamide, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 9,5 M\$ pour le traitement de 357 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

### **Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue à l'apalutamide – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 9 451 931 \$**

<b>Comparaison</b>		
<b>Coûts en médicaments</b>		
Traitement du cancer de la prostate sensible à la castration métastatique	26 501 \$ en coût additionnel moyen par patient	357 personnes
<b>Coûts en soins de santé</b>		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	113 879 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	126 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	126 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	39 220 jours

#### **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'ajouter une indication reconnue à l'apalutamide sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm), 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**

- Des gains de survie sans progression et de survie globale d'ampleur cliniquement significative ont été observés par rapport au placebo.
- La toxicité de l'apalutamide est faible et il n'altérerait pas la qualité de vie des patients par rapport au placebo.
- L'apalutamide est une option thérapeutique supplémentaire qui pourrait répondre à un besoin de santé important chez les patients atteints d'un CPSCm.
- Comparativement à la thérapie de privation androgénique seule, le ratio coût-utilité incrémental de l'apalutamide est estimé à 91 460 \$/QALY gagné. Il est jugé trop élevé. De plus, comparativement au docetaxel, les bénéfices potentiels de l'apalutamide concernant l'efficacité ne sont pas prouvés, ceux en lien avec l'innocuité sont difficiles à quantifier et les coûts sont largement supérieurs. L'apalutamide est donc jugé non efficient pour cette

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).

indication.

- L'ajout d'une indication reconnue à l'apalutamide engendrerait des coûts supplémentaires de 28,4 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années. Toutefois, en considérant la couverture de l'abiratérone par le biais de la mesure du patient d'exception de la RAMQ, les coûts supplémentaires associés à cet ajout d'indication à l'apalutamide seraient plutôt de 11 M\$.

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

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir des analyses soumises, chaque baisse de 1 % du prix de l'apalutamide réduit le RCUI comparativement à la TPA seule de 1 089 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur trois ans de 303 983 \$.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, et coll.** Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1518-30.
- **Beca J, Majeed H, Chan KKW, et coll.** Cost-effectiveness of docetaxel in high-volume hormone-sensitive metastatic prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2019;26:396-403.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ* 2020;192:E199-205.
- **Cattrini C, Castro E, Lozano R, et coll.** Current treatment options for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2019;11(9). pii: E1355.
- **Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et coll.** Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13-24.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le 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.
- **Damodaran S, Kyriakopoulos CE, Jarrard DF.** Newly diagnosed metastatic prostate cancer: has the paradigm changed? *Urol Clin North Am* 2017;44(4):611-21.
- **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.
- **European Medicines Agency (EMA).** CHMP extension of indication variation assessment report for apalutamide (Erleada). EMEA/H/C/004452/II/0001. 12 décembre 2019. Disponible à : <http://www.ema.europa.eu>
- **Gravis G, Fizazi K, Joly F, et coll.** Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149-58.
- **Gravis G, Salem N, Walz J.** [Metastatic hormone-sensitive prostate cancer]. *Bull Cancer* 2015;102(1):57-64.
- **Huang Y, Jiang X, Liang X, et coll.** Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer. *Oncol Lett* 2018;15(5):6063-76.

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).



- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Xtandi<sup>MC</sup> – Cancer de la prostate. Québec. Qc: INESSS;2016. Disponible à : [www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mars\\_2016/Xtandi\\_2016\\_02\\_cav.pdf](http://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2016/Xtandi_2016_02_cav.pdf)
- **James ND, de Bono JS, Spears MR, et coll.** Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4):338-51.
- **James ND, Sydes MR, Clarke NW, et coll.** Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77.
- **Kinsey EN, Zhang T, Armstrong AJ.** Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a review of the current treatment landscape. *Cancer J* 2020;26(1):64-75.
- **Makarov, DV, Humphreys EB, Mangold LA, et coll.** The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol* 2008;179(1):156–62.
- **Mosillo C, Iacovelli R, Ciccamese C, et coll.** De novo metastatic castration sensitive prostate cancer: State of art and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2018;70:67-74.
- **National Cancer Institute (NCI).** SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2015 - Prostate Cancer. 2018. Disponible à : [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2015/results\\_merged/sect\\_23\\_prostate.pdf](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/results_merged/sect_23_prostate.pdf)
- **Ost P, Decaestecker K, Lambert B, et coll.** Prognostic factors influencing prostate cancer-specific survival in non-castrate patients with metastatic prostate cancer. *Prostate* 2014;74(3):297-305.
- **Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et coll.** Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-7.
- **Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et coll.** Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737-46.
- **Zelevsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, et coll.** Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol* 2010;20;28(9):1508-13.

*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).