

ERLEADA^{MC} – Cancer de la prostate

Avis transmis au ministre en septembre 2018

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 critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Erleada^{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 subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

À l'intention du public

Erleada^{MC} est un médicament utilisé pour traiter le cancer de la prostate à un stade avancé. Il s'agit d'un type de cancer fréquent et grave. Les patients, à ce stade de la maladie, vivent habituellement moins de 5 ans et il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Erleada^{MC} vise à ralentir la progression de la maladie, à prolonger la survie ou à améliorer le confort des patients. Il peut être

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

donné lorsque le traitement hormonal n'est plus efficace, mais que le patient n'a pas encore de métastases. Actuellement, les hommes à ce stade de la maladie ne reçoivent généralement pas de traitement anticancéreux; ils continuent leur traitement hormonal et sont suivis. Lorsque des métastases apparaissent, on les traite avec Zytiga^{MC} ou Xtandi^{MC}.

L'évaluation de l'efficacité d'Erleada^{MC} repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats de cette étude montrent qu'Erleada^{MC} retarde l'apparition des métastases d'environ 2 ans par rapport à un placebo. Par contre, on ne sait pas si ce médicament prolonge la vie des patients, mais il ne semble pas détériorer leur qualité de vie par rapport au placebo.

Le coût de traitement avec Erleada^{MC}, en ajout au traitement hormonal, est élevé. Le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est aussi élevé lorsqu'il est comparé au traitement hormonal seul. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des 3 prochaines années, Erleada^{MC} entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 19,2 millions de dollars sur le budget de la RAMQ.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable, afin de permettre d'aider le plus de personnes possible dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Erleada^{MC} à la condition qu'il soit inscrit à la section des médicaments d'exception des listes et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

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 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 dans 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, entraînant la diminution de la prolifération des cellules tumorales et une augmentation de l'apoptose. Il est administré par voie orale et est indiqué « pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) ». Il s'agit de la première évaluation d'Erleada^{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 le plus fréquemment diagnostiqué ainsi que la troisième cause de décès par cancer chez les hommes au

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Québec. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2017, 4 800 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 adéquatement traités par chirurgie ou radiothérapie. Malgré ces traitements, la maladie récidivera et progressera vers un stade avancé chez environ 20 % à 30 % des patients (Crona 2017, Huang 2018). Le traitement initial d'un cancer avancé consiste en une privation androgénique par la castration chirurgicale ou l'administration d'agonistes ou d'antagonistes de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH). La plupart des patients vont répondre au blocage androgénique. Une évolution de la maladie surviendra toutefois inexorablement dans les 18 mois à 36 mois malgré une castration efficace (Crona 2017, Huang 2018). Les patients qui n'ont pas de signe visible de métastases à l'imagerie, mais qui ont une augmentation rapide de leurs marqueurs biologiques, et en particulier de la concentration de l'antigène prostatique spécifique (APS), présentent un risque élevé d'évolution vers une maladie métastatique dans les deux années suivantes (Terada 2017). Actuellement, l'ajout d'un antiandrogène de première génération (bicalutamide ou nilutamide) à la thérapie de privation androgénique (TPA) peut être offert aux patients atteints d'un CPRCnm.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude SPARTAN (Smith 2018), complétée par des données de qualité de vie (Saad 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude SPARTAN 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 a été réalisée chez 1 207 hommes atteints d'un CPRCnm, à risque élevé de développer des métastases. Un risque élevé est défini par un doublement de la concentration d'APS inférieur ou égal à 10 mois. Les sujets devaient présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon le temps de doublement de l'APS, l'usage d'agent ciblant le remodelage osseux et la classification de la maladie ganglionnaire locorégionale. 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 pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans métastase évaluée par un comité indépendant. Une analyse était prévue au protocole pour évaluer ce paramètre; elle a été réalisée après la survenue de 378 événements témoignant de l'apparition de métastases à distance ou de décès. Si le paramètre principal était significatif, tous les paramètres secondaires étaient testés selon un ordre hiérarchisé. Pour les paramètres dont la survenue est plus tardive, des analyses intermédiaires étaient prévues au protocole 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 20,3 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude SPARTAN (Smith 2018, FDA 2018)

Paramètre d'efficacité ^a	Apalutamide (n = 806)	Placebo (n = 401)	RRI (IC95 %) et valeur p
Survie médiane sans métastase à distance ^b selon le comité indépendant	40,5 mois ^c	16,2 mois	0,28 (0,23 à 0,35) p < 0,001
Survie médiane sans métastase à distance ^b selon les investigateurs ^d	41,2 mois ^c	14,6 mois	0,25 (0,21 à 0,31) p < 0,001
Délai médian avant l'apparition de métastases	40,5 mois ^c	16,6 mois	0,27 (0,22 à 0,34) p < 0,001
Survie médiane sans progression ^e	40,5 mois ^c	14,7 mois	0,29 (0,24 à 0,36) p < 0,001
Temps médian écoulé avant la progression symptomatique	Non atteint	Non atteint	0,45 (0,32 à 0,63) p < 0,00001 ^{d,f}
Survie médiane globale	Non atteinte	39 mois ^c	0,70 (0,47 à 1,04) p = 0,07

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

a Analyse principale de la survie sans métastase réalisée après un suivi médian de 20,3 mois.

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 de la Food and Drug Administration (Erleada) 2018.

e Définie par le temps écoulé de la répartition aléatoire à la première date documentée par imagerie d'apparition de métastases locales ou à distance ou la mort, peu importe la cause.

f Les résultats obtenus ont atteint le seuil de significativité prédéfini d'O'Brien-Flemming de 0,00008.

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.
- Elle comporte un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, les caractéristiques des patients sont bien réparties entre les groupes, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents, très peu de sujets ont été perdus de vue au suivi, peu de déviations majeures au protocole ont été relevées et le plan statistique est adéquat.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé approprié dans le contexte d'une maladie non métastatique. La survie globale aurait toutefois été un paramètre d'évaluation préférable pour apprécier la pertinence de commencer un traitement avec un antiandrogène de seconde génération à un stade moins avancé de la maladie.

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

- Le placebo est un comparateur jugé acceptable en absence de traitement standard à ce stade de la maladie. Toutefois, l'INESSS est d'avis que le bicalutamide aurait également été un comparateur pertinent, car il s'agit d'un traitement qui peut être administré à ces patients.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian de 74 ans et présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (77 %) ou 1 (23 %). La majorité des patients avaient reçu un agoniste ou un antagoniste de la LHRH (97 %) ou un agent antiandrogénique de première génération (73 %). Le temps médian écoulé entre le diagnostic et la répartition aléatoire était de 7,9 ans. Le temps de doublement de la concentration d'APS a été inférieur ou égal à 6 mois chez la majorité des patients (71 %) et le taux médian de l'APS était de 7,83 ng/ml.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Bien que la population étudiée semble un peu plus âgée que celle rencontrée en pratique clinique, elle est somme toute représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats de l'analyse principale démontrent que l'apalutamide prolonge la survie sans métastase des hommes atteints d'un CPRCnm, comparativement à un placebo. Bien que l'ampleur de ce gain soit jugée très importante, il est difficile à estimer puisqu'il est basé sur la survenue d'un seul événement dans le groupe apalutamide (FDA 2018). Par contre, une nette séparation des courbes de survie sans métastase est constatée tout au long du suivi et la diminution de 72 % du risque de progression ou de décès est jugée substantielle. 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. De plus, les résultats obtenus pour le délai avant l'apparition des métastases et la survie sans progression sont en phase avec ceux de la survie sans métastase et appuient donc le paramètre principal. Notons que, contrairement à la survie sans métastase, la survie sans progression inclut les progressions locorégionales. La similarité des résultats obtenus pour ces deux paramètres semble indiquer que les progressions sont principalement dues à des métastases distantes. En ce qui concerne la survie globale, aucune différence entre les groupes n'a été observée et le pourcentage de patients en vie est élevé et semblable (92 % contre 89,5 %). Des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 45 % des patients traités avec l'apalutamide comparativement à 34 % de ceux ayant reçu le placebo. Les principaux avec l'apalutamide sont l'hypertension (14,3 % contre 11,8 %), les éruptions cutanées (5,2 % contre 0,3 %) et les fractures (2,7 % contre 0,8 %). La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est légèrement supérieure dans le groupe ayant reçu l'apalutamide (7,2 % contre 2 %) et le pourcentage de patients chez lesquels une réduction de dose (11 % contre 3,3 %) ou un arrêt temporaire du traitement (34 % contre 19 %) 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, car ce sont ceux généralement observés avec les inhibiteurs des récepteurs des androgènes.

Des analyses de qualité de vie réalisées sur la population en intention de traiter de l'étude SPARTAN ont été appréciées. Le questionnaire utilisé, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P), est un outil validé. Notons qu'au moins 96 % des sujets évaluables ont répondu aux questionnaires jusqu'au cycle 29. Il ressort notamment de ces analyses une absence de différence statistiquement et cliniquement significative quant à la variation moyenne du score total FACT-P dans le temps, par rapport aux valeurs initiales, dans les deux groupes. De plus, aucune différence de qualité de vie n'a été mise en évidence entre les groupes. L'INESSS est d'avis que, lorsqu'il est comparé à un placebo, l'apalutamide ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients. De fait, à ce stade de la maladie, les patients ont une bonne qualité de vie et elle semble se maintenir avec l'apalutamide.

Place de l'apalutamide dans l'algorithme de traitement

À l'apparition des métastases, les patients québécois reçoivent actuellement de l'enzalutamide ou de l'abiratéron. Ces deux molécules ne peuvent toutefois être administrées l'une à la suite de l'autre, car

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

leur efficacité est fortement limitée par l'existence d'une résistance croisée (Lebdai 2015, Shore 2018). Étant donné que l'apalutamide est une molécule qui appartient à la même famille que l'enzalutamide, il serait difficile de justifier l'utilisation de l'abiratéron ou de l'enzalutamide après celle de l'apalutamide. Par conséquent, à l'apparition de métastases asymptomatiques ou peu symptomatiques, les patients feront l'objet d'un suivi médical jusqu'à ce que celles-ci deviennent symptomatiques. Ils pourront alors recevoir un traitement tel que le docétaxel ou le radium 223. Selon les experts consultés, il est plausible que l'instauration d'un traitement à un stade moins avancé de la maladie par rapport à la surveillance active jusqu'à l'apparition des métastases puisse engendrer des bénéfices. Toutefois, en l'absence de données probantes sur la survie globale, l'INESSS ne peut se prononcer sur la meilleure séquence de traitement.

Besoin de santé

Les patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique dont le taux d'APS s'élève rapidement malgré une TPA ont peu d'options thérapeutiques. Seul un traitement avec un antiandrogène de première génération tel que le bicalutamide peut leur être offert. Ce type de traitement a toutefois une efficacité limitée et la maladie évoluera vers un stade métastatique chez tous les patients. L'apalutamide représenterait donc une nouvelle option de traitement pour ceux chez qui le risque de développer des métastases est élevé. L'INESSS juge que les bénéfices cliniques observés sur la survie sans métastase répondent à un besoin de santé chez ces patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'apalutamide satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du CPRCnm chez les patients présentant un risque élevé de développer des métastases à distance.

Motifs de la position unanime

- L'apalutamide améliore de façon cliniquement très importante la survie sans métastase à distance des patients, par rapport au placebo.
- Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer l'effet de l'apalutamide sur la survie globale des patients. Celles-ci permettront d'établir la pertinence de commencer un traitement avec un antiandrogène de seconde génération à un stade moins avancé de la maladie.
- L'apalutamide est 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.
- L'apalutamide représente une nouvelle option de traitement à un stade de la maladie où aucun traitement avéré efficace n'est disponible. Il 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 60 mg d'apalutamide est de 28,35 \$. Son coût mensuel de traitement, à la dose quotidienne recommandée de 240 mg, est de 3 401 \$.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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 de l'apalutamide en ajout à une TPA comparativement à une TPA employée seule, pour le traitement des patients atteints d'un CPRCnm. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans métastase, la survie avec métastases et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 15 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude SPARTAN. Les données de survie sans métastase et de survie globale sont extrapolées à l'aide d'une approche paramétrique;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensional 3-levels* (EQ-5D-3L) tirées de l'étude SPARTAN;
- est réalisée selon une perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables et de la maladie, des tests diagnostiques, des traitements subséquents, ainsi que ceux des soins de fin de vie. Une perspective sociétale est également considérée, dans laquelle s'ajoutent les pertes de productivité des proches aidants ainsi que les dépenses non médicales.

Sur la base de cette analyse probabiliste, le ratio coût-utilité incrémental de l'ajout de l'apalutamide à une TPA s'établit à 123 874 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY) comparativement à la TPA. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et 100 000 \$/QALY gagné est de 1,3 % et 35,4 %, respectivement. Sur la base d'une analyse déterministe, les analyses de sensibilité effectuées montrent que le ratio de 115 551 \$/QALY gagné pourrait varier de 89 053 \$/QALY gagné à 289 713 \$/QALY gagné.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et a apporté notamment les modifications suivantes :

- **Survie globale** : Le fabricant suppose que l'usage de l'apalutamide générera un gain de survie globale non actualisé de ■■ mois. L'INESSS est d'avis que les données actuelles ne sont pas suffisamment matures pour confirmer la présence d'un tel bénéfice. Par conséquent, aucun gain n'est considéré dans son scénario principal. Un avantage de survie globale a néanmoins été exploré en analyse de sensibilité : il repose sur les extrapolations effectuées par le fabricant et, afin de réduire l'incertitude, l'horizon temporel a été réduit à 10 ans.
- **Survie sans métastase** : Selon ce qui est modélisé par le fabricant, l'usage de l'apalutamide prévient l'apparition de métastases pour certains patients. Par contre, de l'avis de l'INESSS, cette hypothèse n'est pas suffisamment étayée et c'est pourquoi il retient une approche plus conservatrice de l'extrapolation de la survie sans métastase. Il a également effectué une analyse de sensibilité où des données rétrospectives non publiées de deux centres canadiens, chez une population atteinte d'un CPRCnm sans mention du niveau de risque de développement de métastases, sont incorporées pour informer la survie à long terme.
- **Décroissement d'utilité associé au traitement** : Celui en lien avec la prise de l'apalutamide en ajout à la TPA est considéré comme moins élevé que celui associé à la TPA seule dans l'analyse du

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

fabricant. L'INESSS n'a pas retenu cette hypothèse, parce que l'effet clinique de cette différence minimale est incertain.

- Traitements subséquents : Il est supposé que l'abiratérone ou l'enzalutamide pourrait être administré à un stade métastatique après l'usage de l'apalutamide. Toutefois, aucune donnée ne prouve qu'il est bénéfique de donner l'un ou l'autre de ces médicaments après l'apalutamide. C'est pourquoi le coût de ces traitements subséquents chez le groupe recevant l'apalutamide a été retiré. Toutefois, leur effet présumé sur la survie globale n'a pu être retiré, ce qui constitue une limite.
- Coût de traitement avec l'abiratérone : Le fabricant a considéré l'arrivée d'une version générique de l'abiratérone. Or l'INESSS a considéré le coût de traitement avec l'innovateur.

Une limite importante à l'analyse a également été relevée. Elle concerne la structure du modèle, en ce qui a trait à l'état de survie avec métastases. Selon l'INESSS, il aurait pu être scindé en deux sous-états : l'un où les patients ont des métastases asymptomatiques ou légèrement symptomatiques et l'autre où les métastases sont symptomatiques. Notons que la valeur d'utilité considérée par le fabricant a été mesurée chez des sujets dont la maladie venait juste d'être métastatique, donc peu d'entre eux avaient un cancer métastatique symptomatique. La modélisation ne capte donc pas adéquatement les différences en termes de qualité de vie à l'intérieur de cet état de santé. La modification de la structure du modèle aurait pu affecter favorablement l'efficacité de l'apalutamide.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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 non métastatique résistant à la castration chez les hommes présentant un risque élevé de développer des métastases à distance (INESSS)

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
Fabricant	1,18	1,05	121 463	115 551
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie globale	0,00	0,08	103 355	1 362 947
2. Survie sans métastase	1,18	1,03	117 161	113 739
3. Décrément d'utilité associé au traitement	1,18	1,04	127 336	121 940
4. Traitements subséquents	1,18	1,05	112 321	106 853
5. Coût de traitement avec l'abiratéron	1,18	1,05	124 977	118 893
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4+5	0,00	0,05	63 135	1 154 566 ^b
BORNE INFÉRIEURE ^c				
2+3+4+5	0,90	0,72	99 266	137 081
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2 ^d +3+4+5	0,00	0,01	100 278	9 356 913
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit \leq à 100 000 \$/QALY gagné			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ 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 La perspective de l'analyse a un impact modeste sur les résultats : le ratio coût-utilité différentiel selon une perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux est d'environ 1,3 M\$/QALY gagné.

c Un horizon temporel, plus court, de 10 ans est considéré afin de réduire l'incertitude sur les extrapolations effectuées.

d Une extrapolation plus conservatrice de la survie sans métastase avec la TPA est retenue.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de près de 1,2 M\$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il serait d'au moins 137 081 \$/QALY gagné, si on considère un gain de survie globale, mais pourrait aussi être très élevé lorsque seuls des bénéfices additionnels très modestes sont modélisés. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %.

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 de l'apalutamide pour le traitement du CPRCnm. 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 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de cas de cancer de la prostate au Québec	24 112 ^a	24 112 ^b
Proportion de patients diagnostiqués pour un CPRCnm	■ %	5 %
Proportion de patients présentant un temps de doublement de l'APS ≤ à 10 mois	■ %	50 %
Proportion de patients traités	■ %	84 %
Proportion de patients assurés par la RAMQ	■ %	87 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	■, ■ et ■	438, 104 et 104
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'apalutamide (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	75 %, 80 % et 85 %
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Coût de traitement annuel avec l'apalutamide et la TPA	■ \$	s.o.
Coût de traitement moyen avec l'apalutamide et la TPA	s.o.	75 156 \$

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 chaque année.

b 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.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de 13 023 612 \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

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 prévalents constitue la population considérée aux fins des calculs chaque année. L'INESSS a plutôt considéré le nombre de cas prévalents à l'année 1 et le nombre de cas incidents aux années 2 et 3. Cela a un effet à la baisse sur les coûts.
- Proportion de patients diagnostiqués pour un CPRCnm : Selon l'INESSS, cette proportion pourrait être légèrement plus élevée que celle retenue par le fabricant. L'estimation 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 %). Ces changements augmentent l'impact budgétaire.
- Proportion de patients assurés par la RAMQ : L'INESSS a utilisé l'outil de recherche de l'information statistique (ORIS) de la RAMQ, selon le groupe d'âge, pour quantifier cette proportion. Cette modification à la baisse a pour effet de réduire les coûts.
- Parts de marché de l'apalutamide : Celles prévues par le fabricant seraient nettement sous-estimées. De fait, la plupart des patients désirant recevoir un traitement sont en mesure de prendre l'apalutamide, car son profil d'effets indésirables est favorable. Cette modification a un effet important à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Coût de traitement moyen avec l'apalutamide et la TPA : Le fabricant a considéré le coût annuel de traitement chez les patients dont la maladie n'est pas métastatique. L'INESSS a plutôt estimé ce coût à l'aide des données relatives au temps écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement, provenant du modèle pharmacoéconomique. Cela diminue les coûts.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Traitements subséquents : Chez les patients traités avec l’apalutamide, l’INESSS a considéré qu’ils ne seraient pas traités avec l’abiratérone ou l’enzalutamide lorsque le cancer devient métastatique, ce qui réduit l’impact budgétaire net.

Impacts budgétaires de l’inscription d’Erleada^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration chez les hommes présentant un risque élevé de développer des métastases à distance (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	6 894 232 \$	12 936 950 \$	13 214 722 \$	33 045 904 \$
Nombre de personnes	328	366	375	499 ^c
IMPACT NET^d				
RAMQ	6 091 574 \$	7 991 065 \$	5 089 857 \$	19 172 496 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^e			15 356 419 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^f			31 707 325 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b L’impact brut concerne le coût de l’apalutamide en ajout à la thérapie de privation androgénique. Lorsque seul l’apalutamide est considéré, l’impact brut sur 3 ans est de 30 M\$.
- c Notons qu’une personne ne sera comptabilisée qu’une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d’une année.
- d Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d’une plus faible proportion de patients avec un temps de doublement de l’antigène prostatique spécifique inférieur ou égal à 10 mois (40 %).
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d’une proportion plus élevée de patients diagnostiqués pour un cancer de la prostate réfractaire à la castration non métastatique (7,5 %). De plus, les parts de marché sont augmentées de 10 % (83 %, 88 % et 94 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l’INESSS, des coûts additionnels de 19,2 M\$ pourraient s’ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l’inscription de l’apalutamide. Ces estimations se basent sur l’hypothèse que 499 patients seraient traités au cours de ces années.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent de lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l’évaluation.

Même en l’absence de métastase décelable, le CPRC est une maladie incurable et les patients qui en sont atteints sont confrontés à un sombre pronostic à moyen ou à long terme, leur espérance de vie étant généralement estimée à moins de 5 ans. À cet égard, bien qu’ils ne ressentent généralement pas encore de symptômes physiques liés à leur maladie, les patients témoignent des effets psychologiques qui lui sont attribuables tels que l’anxiété, la dépression, les incertitudes liées à l’avenir et la peur que leur condition évolue vers une maladie métastatique. S’ajoutent à cela les effets physiques liés aux traitements 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 incluant les changements des caractères masculins. 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 qui peut faire diminuer les taux d’APS ou qui permet de les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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. L'apalutamide répond donc au besoin thérapeutique ressenti.

Perspective du clinicien

Lorsqu'une récurrence biologique d'un cancer de la prostate survient malgré une castration efficace, les options thérapeutiques sont limitées si des métastases distantes ne sont pas détectées. Actuellement, il n'existe pas de traitement standard à ce stade de la maladie. Des antiandrogènes de première génération peuvent être administrés, mais leur efficacité est très limitée. La détresse des patients hormono-résistants à qui l'on annonce qu'il faut attendre l'apparition de métastases avant de leur donner accès à d'autres traitements est grande. Une étude d'un niveau de preuve élevé démontre que l'apalutamide retarde d'environ 2 ans l'apparition des métastases, comparativement au placebo, sans provoquer de détérioration de la qualité de vie des patients, ce qui est très important. Bien que l'on ne sache pas pour l'instant si ce traitement pourra allonger la vie des patients, il est plausible qu'en les traitant à un stade moins avancé de la maladie, on leur procure un bénéfice. Toutefois, dans cette étude, les patients pouvaient recevoir de l'abiratéron ou de l'enzalutamide à l'apparition des métastases. Au Québec, ces traitements ne peuvent être administrés l'un à la suite de l'autre, car plusieurs études rétrospectives tendent à démontrer qu'il existerait une résistance croisée entre eux. Étant donné que l'apalutamide est une molécule qui appartient à la même famille que l'enzalutamide, il serait difficile de justifier l'utilisation de l'abiratéron ou de l'enzalutamide après celle de l'apalutamide. Les données finales de survie globale de l'étude SPARTAN permettront peut-être de déterminer si l'usage de l'abiratéron après l'apalutamide est une option de traitement efficace.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite aux listes des médicaments.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure du patient d'exception. Le médecin peut être appelé à faire cette demande si le patient le souhaite et s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour ce dernier. La demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée sur la base des conditions établies par règlement.

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit de la condition clinique du patient est requis.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modeste quand

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité, alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures rendant possible le débat démocratique : participation des intéressés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive, de même que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux concernant les traitements en oncologie ainsi que la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines; néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence le fait que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

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 Erleada^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du CPRCnm si certaines conditions sont remplies.

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.
- L'apalutamide est bien tolérée.
- Selon les données évaluées, il n'altérerait pas la qualité de vie des patients par rapport au placebo.
- L'apalutamide est une nouvelle option de traitement qui pourrait répondre à un besoin de santé chez les patients atteints de CPRCnm à risque élevé d'évolution vers la maladie métastatique.
- Comparativement à la TPA seule, le ratio coût-utilité incrémental de l'apalutamide en ajout à la TPA est de 1,2 M\$/QALY gagné, ce qui en fait une option non efficiente.
- Des coûts d'environ 19,2 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, son remboursement constituerait une décision responsable, juste et équitable, s'il est inscrit à la section des médicaments d'exception et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Pour chaque baisse de prix de 1 % de l'apalutamide, le ratio coût-utilité incrémental diminue d'environ 20 655 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur 3 ans est réduit de 301 771 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**: Statistiques canadiennes sur le cancer, 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Crona DJ, Whang YE**. Androgen receptor-dependent and -independent mechanisms involved in prostate cancer therapy resistance. *Cancers (Basel)* 2017;9(6). pii: E67.
- **Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**. Apalutamide (NDA 210951). Émis le 14 février 2018. 221 p. [En ligne. Page consultée le 10 juillet 2018]. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210951Orig1s000MultidisciplineR.pdf

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Huang Y, Jiang X, Liang X, et coll.** Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer. *Oncol Lett* 2018;15(5):6063-76.
- **Lebdai S, Basset V, Branchereau J, et coll.** What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? *World J Urol* 2016;34(5):617-24.
- **Régie de l'assurance maladie (RAMQ),** Recherche avec ORIS. https://www4.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsullInfoStatsCNC_iut/DifsnInfoStats.aspx?ETAPE_COUR=2&LANGUE=fr-CA.
- **Saad F, Small EJ, Hadaschik BA, et coll.** Patient-reported outcomes in SPARTAN, a phase 3, double-blind, randomized study of apalutamide plus androgen deprivation therapy (ADT) vs placebo plus ADT in men with nonmetastatic Castration-resistant prostate cancer. [Abstract 743]. Affiche présentée au Genitourinary Cancers Symposium, 8-10 février 2018, San Francisco, USA.
- **Shore N, Heidenreich A, Saad F.** Predicting response and recognizing resistance: improving outcomes in patients with castration-resistant prostate cancer. *Urology* 2018;109:6-18.
- **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.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).