

XTANDI^{MC}

Cancer de la prostate métastatique sensible à la castration

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : Xtandi

Dénomination commune : Enzalutamide

Fabricant : Astellas

Forme : Capsule

Teneur : 40 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 au ministre d'ajouter une indication reconnue à Xtandi^{MC} 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

- ◆ en association avec une thérapie de privation androgénique (TPA), 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 TPA pendant plus de 3 ans pour le traitement d'un cancer de la prostate localisé;
ou
 - n'ayant pas reçu de TPA 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.

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).

Il est à noter que l'enzalutamide n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la synthèse des androgènes ou un inhibiteur du récepteur des androgènes de seconde génération, s'ils ont été administrés pour le traitement du cancer de la prostate.

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 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'enzalutamide 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 est actuellement inscrit sur les listes à titre de médicament d'exception pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC). Il s'agit de la première évaluation de Xtandi^{MC} par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

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 2020, 23 300 nouveaux cas seront diagnostiqués au Canada et que 4 200 hommes décéderont des suites de cette maladie (Brenner 2020). 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 30,2 % lorsqu'elle est métastatique au diagnostic (NCI 2020).

Le CPSCm est une forme avancée et hétérogène de la maladie, tant sur les aspects biologiques et cliniques que sur le pronostic associé (Damodaran 2017, Mosillo 2018). 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 (Aly 2015, Sharifi 2005). 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,

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).

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 (Gravis 2015). Même si le cancer répond initialement au blocage androgénique chez la plupart des patients, une progression de la maladie vers un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (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, par exemple chez ceux avec une charge tumorale élevée, une maladie agressive et symptomatique ou un bon état général. L'association composée d'abiratéronne (Zytiga^{MC}), de prednisone et de la TPA est également une option 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 (Sweeney 2015, Fizazi 2019). Finalement, l'apalutamide (Erleada^{MC}) en ajout à la TPA, améliore de façon cliniquement significative la survie sans progression radiologique et la survie globale, par rapport au placebo, des hommes atteints d'un CPSCm (Chi 2019). L'apalutamide a reçu un avis de conformité de Santé Canada pour cette indication en décembre 2019 et une recommandation positive de l'INESSS ([INESSS 2020](#)), pour laquelle la décision d'inscription du ministre est en attente.

Besoin de santé

Actuellement, les patients atteints d'un CPSCm reçoivent une TPA. Cependant, au cours des cinq dernières années, des études ont confirmé que les traitements d'association avec la TPA améliorent la survie comparativement à la TPA seule. 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 25 %) recevront du docetaxel à ce stade de la maladie. L'abiratéronne et l'apalutamide ne sont pas inscrits 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, peu toxiques et qui n'ont pas d'impact sur la qualité de vie des patients.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études ARCHES (Armstrong 2019) et ENZAMET (Davis 2019), complétées par des analyses de qualité de vie (Stenzl 2020, Stockler 2019), sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau non publiée a également été considérée.

L'étude ARCHES 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'enzalutamide à celles d'un placebo, tous deux en association avec une TPA. Elle inclut 1 150 hommes atteints d'un CPSCm. Ceux-ci devaient avoir reçu un maximum de 3 mois (ou 6 mois si prise de docetaxel) de TPA pour la maladie métastatique sensible à la castration ou de 39 mois 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 était définie par la présence aux imageries d'une lésion, osseuse ou autre. Les sujets ayant reçu un maximum de six cycles de docetaxel étaient admissibles à l'étude, mais ceux présentant des comorbidités importantes ou ayant des antécédents de convulsions étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le fardeau

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).
--

tumoral et l'usage antérieur de docetaxel. L'enzalutamide, ou le placebo, était administré par voie orale à raison d'une dose quotidienne de 160 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.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression radiologique évaluée par un comité indépendant selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 modifiés (Eisenhauer 2009). Cette analyse, planifiée après la survenue de 262 événements, a été réalisée après 292. Une stratégie de tests en parallèle a été adoptée pour deux des paramètres secondaires. Le risque alpha de 5 % bilatéral a été réparti entre les deux paramètres suivants : 0,04 pour la survie globale et 0,01 pour le temps écoulé avant la progression du taux d'antigène prostatique spécifique (APS). Les autres paramètres secondaires étaient testés de façon séquentielle à un niveau de signification de 0,01, selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter, après un suivi médian de 14,4 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ARCHES (Armstrong 2019, monographie de produit Xtandi^{MC})

Paramètre d'efficacité ^a	Enzalutamide n = 574	Placebo n = 576	RRI ou différence (IC95 %) valeur p
Survie médiane sans progression radiologique ^b selon le comité indépendant	n. a.	19,0 mois	0,39 (0,30 à 0,50) p < 0,0001 ^c
Survie médiane globale	n. a.	n. a.	0,81 (0,53 à 1,25) p = 0,3361 ^d
Temps médian écoulé avant la progression de l'APS	n. a.	n. a.	0,19 (0,13 à 0,26) p < 0,0001 ^e
Temps médian écoulé avant l'instauration d'une nouvelle thérapie antinéoplasique	30,2 mois ^f	n. a.	0,28 (0,20 à 0,40) p < 0,0001 ^e
Taux d'APS indétectable (< 0,2 µg/l) ^g	68,1 %	17,6 %	50,5 % (45,3 à 55,7) p < 0,0001 ^e
Réponse tumorale objective ^h	83,1 %	63,7 %	19,3 % (10,4 à 28,2) p < 0,001 ^e
Temps médian écoulé avant la détérioration des symptômes urinaires	n. a.	16,8 mois	0,88 (0,72 à 1,08) p = 0,2162 ⁱ

APS : Antigène prostatique spécifique; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; n. a. : Non atteint; RRI : Rapport des risques instantanés

a Obtenu sur la population en intention de traiter après un suivi de 14,4 mois.

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

c Résultat statistiquement significatif, avec un seuil de signification prédéfini de 0,05.

d Résultat non statistiquement significatif, avec un seuil de signification prédéfini de 0,04.

e Résultat statistiquement significatif, avec un seuil de signification prédéfini de 0,01.

f Valeur basée sur un seul patient

g Évaluée sur 511 sujets (enzalutamide) et 506 sujets (placebo).

h Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle, déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer). Analyse réalisée sur la population évaluable, soit 177 sujets (enzalutamide) et 182 sujets (placebo)

i Résultat non statistiquement significatif, avec un seuil de signification prédéfini de 0,01.

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 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.
- Les risques de biais de sélection, de détection, 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. Bien que des déviations importantes au protocole aient été rapportées, celles-ci ne devraient pas avoir grandement influencé les résultats d'efficacité, car elles sont partagées assez également entre les groupes.
- Le plan statistique, bien que complexe, est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation.
- Le paramètre d'évaluation principal est un paramètre pertinent, car il permet de bien caractériser les bénéfices potentiels du nouveau médicament en limitant la contamination par les traitements subséquents.

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 au début du recrutement, il s'agissait du traitement standard à ce stade de la maladie.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats, bien que l'utilisation du docetaxel était permise et que l'usage des inhibiteurs de la 5-alpha réductase n'était pas possible. Toutefois, les experts sont d'avis que les résultats peuvent être extrapolés aux patients qui n'ont pas reçu de docetaxel et qui pourraient recevoir des inhibiteurs de la 5-alpha réductase.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, d'un âge médian de 70 ans, étaient principalement atteints d'un CPSCm *de novo* (67 %) et présentaient un ECOG de 0 (78 %). Environ 63 % avaient une charge tumorale élevée, la présence de métastases osseuses seules a été observée chez 45 % des patients et l'administration antérieure de docetaxel a été relevée chez 18 % des patients.
- Selon les experts consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats démontrent que l'enzalutamide améliore de façon statistiquement significative la survie sans progression radiologique (SSPr) 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 enzalutamide (16 %), la diminution de 61 % du risque de progression ou de décès est jugée importante. Ce bénéfice est également observé dans presque tous les sous-groupes prédéfinis, nonobstant le fardeau tumoral ou l'administration de docetaxel. Notons que ces analyses sont exploratoires.

Dans cette analyse, les données concernant la survie globale sont immatures (84 décès rapportés sur 342 prévus pour l'analyse finale); en effet, la survie médiane globale n'est atteinte dans aucun des groupes. Ainsi, la supériorité de l'enzalutamide sur le placebo n'est pas démontrée pour ce paramètre, car le seuil de significativité préétabli de 0,04 n'est pas atteint. Le pourcentage de patients en vie est élevé dans les deux groupes (93 % contre 92 %). Par conséquent, des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer l'ampleur du bénéfice sur la survie, notamment en termes de mois. Les traitements subséquentement administrés et le fait que les patients du groupe placebo puissent recevoir l'enzalutamide après l'analyse principale de SSPr pourraient cependant entacher les résultats. Les

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).

résultats du groupe comparateur sont ceux attendus en pratique pour tous les paramètres évalués, ce qui consolide les conclusions de l'étude.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de grades 3 ou plus sont survenus chez 24,3 % des patients traités à l'enzalutamide, comparativement à 25,6 % de ceux ayant reçu le placebo, tous deux en association avec la TPA. Le principal effet de l'enzalutamide, par rapport au placebo, est l'hypertension (3,3 % contre 1,7 %). La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est comparable dans les deux groupes (7,2 % contre 5,2 %). Globalement, le profil d'innocuité de l'enzalutamide ne se distingue pas de celui de son comparateur. L'INESSS considère que l'enzalutamide est un traitement bien toléré. Les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être pris en charge facilement.

Des analyses de la qualité de vie, de la douleur et de la fatigue, réalisées sur la population évaluable de l'étude ARCHES, ont été appréciées (Stenzl). Les questionnaires utilisés, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P), le *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF), le *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate 25* (EORTC QLQ-PR25) et le *EuroQoL 5-Dimensions, 5-Levels* (EQ-5D-5L) sont des outils validés. De plus, puisque l'étude a été réalisée à double insu, cela permet une bonne appréciation des données. Notons que près de 87 % des sujets évaluable ont répondu aux questionnaires à la semaine 73, dans les deux groupes. À la répartition aléatoire, les hommes possédaient une bonne qualité de vie, rapportaient peu de symptômes de leur maladie et présentaient de très légères limitations fonctionnelles. Il ressort notamment de ces analyses qu'au fil du temps, jusqu'à la semaine 73, les scores obtenus sur les différentes échelles indiquent que ces hauts niveaux de qualité de vie et les faibles niveaux de douleur sont demeurés stables dans les deux groupes et qu'il n'y a pas eu de différence cliniquement significative entre eux. Pour le temps écoulé avant la première détérioration cliniquement significative (TTFD) et confirmée (TTFCD), les principales différences statistiquement significatives sont en faveur de l'enzalutamide. Comparé au placebo, il a considérablement retardé le temps écoulé avant l'aggravation de la pire douleur, de la sévérité de la douleur ainsi que des symptômes digestifs, et la détérioration du bien-être émotionnel de même que du bien-être social. L'INESSS est d'avis que l'ajout de l'enzalutamide à la TPA ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients en comparaison du placebo.

L'étude ENZAMET est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et ouverte, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'enzalutamide à celles d'un anti-androgène de première génération, tous deux en association avec une TPA. Elle inclut 1 125 hommes atteints d'un CPSCm. Ceux-ci devaient avoir reçu un maximum de 12 semaines de TPA pour la maladie métastatique sensible à la castration ou un maximum de 24 mois pour un cancer de la prostate localisé. De plus, ils devaient présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. La maladie métastatique était définie par la présence aux imageries d'une lésion, osseuse ou autre. Les sujets ayant reçu un maximum de deux cycles de docetaxel étaient admissibles à l'étude, mais ceux présentant des comorbidités importantes ou étant à risque de convulsions étaient exclus.

La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le fardeau tumoral, l'usage prévu de docetaxel, l'usage d'une thérapie anti-résorptive, le score selon l'échelle *Adult Comorbidity Evaluation-27* (ACE-27) et le site géographique. L'enzalutamide était administré par voie orale à raison d'une dose quotidienne de 160 mg jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Une dose quotidienne de 80 mg était prévue pour les patients qui prenaient un inhibiteur puissant 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).

cytochrome CYP2C8. Le bicalutamide à raison de 50 mg par jour, le nilutamide à raison de 150 mg par jour et le flutamide à raison de 250 mg trois fois par jour étaient administrés par voie orale, au choix du clinicien, pour les sujets du groupe anti-androgène de première génération. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Trois analyses intermédiaires et une analyse finale étaient prévues au protocole. Cette analyse a été réalisée après la survenue de 245 événements sur les 470 prévus pour l'analyse finale. Le seuil de signification statistique a été établi à 0,003 pour ce paramètre. Finalement, une analyse a été faite également pour deux des paramètres secondaires, soit la survie sans progression du taux de l'APS et la survie sans progression clinique. Le seuil de significativité a été établi à 0,05. Les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter après un suivi médian de 34 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ENZAMET (Davis 2019)

Paramètre d'efficacité ^a	Enzalutamide n = 563	Anti-androgène de première génération ^b n = 562	RRI (IC95 %), valeur p
Survie médiane globale	n. a.	n. a.	0,67 (0,52 à 0,86) p = 0,002 ^c
Survie sans progression de l'APS estimée à 36 mois ^{de}	67 %	37 %	0,39 (0,33 à 0,47) p < 0,001 ^f
Survie sans progression clinique estimée à 36 mois ^{dg}	68 %	41 %	0,40 (0,33 à 0,49) p < 0,001 ^f

APS : Antigène prostatique spécifique; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; n. a. : Non atteinte; RRI : Rapport des risques instantanés

a Analyse intermédiaire du paramètre principal et des paramètres secondaires clés après un suivi de 34 mois.

b Bicalutamide, nilutamide ou flutamide.

c Résultat statistiquement significatif, avec un seuil de signification prédéfini de 0,003.

d Exprimé en pourcentage de patients.

e Déterminée selon les critères *Prostate Cancer Working Group 2* (critères PCWG 2) (Scher 2008)

f Résultat statistiquement significatif, avec un seuil de signification prédéfini de 0,05

g Déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 modifiés (critères PCWG 2) (Eisenhauer 2009).

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

- Cette étude est d'un bon niveau de preuve et elle est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Le risque de biais de sélection est considéré comme faible. Cependant, des risques de biais de détection, de performance et d'attrition sont présents. 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. Bien que des déviations importantes au protocole aient été rapportées, celles-ci ne devraient pas avoir grandement influencé les résultats d'efficacité. Enfin, les sujets sont bien répartis entre les groupes, à l'exception du pourcentage d'hommes ayant préalablement pris des anti-androgènes (50,6 % contre 56,2 %). Cependant, ces disparités ne devraient pas avoir influencé les résultats d'efficacité de façon significative.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier le paramètre principal.

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).

- Le paramètre d'évaluation principal est le paramètre le plus pertinent pour évaluer l'efficacité d'un traitement en oncologie.

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

- Les anti-androgènes de première génération, associés à une TPA, sont jugés adéquats comme comparateurs, car au début du recrutement, il s'agissait d'un traitement parfois utilisé à ce stade de la maladie.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats, bien que l'utilisation du docetaxel était permise. Toutefois, les experts sont d'avis que les résultats peuvent être extrapolés à l'usage qui en serait fait au Québec.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, d'un âge médian de 69 ans, présentaient majoritairement un ECOG de 0 (72 %). Environ 52 % avaient une charge tumorale élevée, la présence de métastases osseuses a été observée chez 81 % des patients et l'administration de docetaxel a été relevée chez 43 % des patients. Le temps médian écoulé entre le diagnostic initial et la répartition aléatoire était de 2 mois dans le groupe enzalutamide contre 3 mois dans le groupe anti-androgène de première génération.
- Selon les experts cliniques consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats démontrent que l'enzalutamide prolonge la survie globale des hommes atteints d'un CPSCm, comparativement à un anti-androgène de première génération. 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 les deux groupes, la diminution de 33 % du risque de décès est jugée cliniquement très importante. Le pourcentage de patients en vie est élevé dans chaque groupe (82 % contre 75 %). Les résultats des analyses exploratoires de sous-groupes prédéfinis semblent indiquer un bénéfice en faveur de l'enzalutamide. Pour certains, dont celui regroupant les patients avec une charge tumorale élevée et celui dans lequel ils ont reçu du docetaxel, l'intervalle de confiance inclut la valeur un. Les valeurs p ajustées du test d'interaction suggèrent une homogénéité de l'effet du traitement en faveur de l'enzalutamide, et ce, dans tous les sous-groupes.

La supériorité de l'enzalutamide sur le comparateur est démontrée pour la survie sans progression du taux d'APS et pour la survie sans progression clinique. L'ampleur du gain en termes de mois ne peut, pour l'instant, être déterminée, car un nombre insuffisant d'événements (31 % et 30 % respectivement) sont survenus dans le groupe enzalutamide, ce qui fait qu'une médiane n'a pu être estimée. Les courbes de Kaplan-Meier se séparent nettement à partir de la première évaluation de suivi et cela se maintient dans le temps. Les résultats du groupe comparateur sont ceux attendus en pratique pour tous les paramètres évalués, ce qui consolide les conclusions de l'étude.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 56 % des patients traités à l'enzalutamide comparativement à 42 % de ceux ayant reçu un anti-androgène de première génération, tous deux en association avec la TPA. Le principal effet de l'enzalutamide, par rapport au comparateur, est l'hypertension (8 % contre 4 %). La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est plus élevée dans le groupe ayant reçu l'enzalutamide (5,9 % contre 2,5 %). Des convulsions sont survenues chez sept patients (1,2 %) dans le groupe enzalutamide et aucun dans le groupe comparateur. Cet effet indésirable est connu des cliniciens et ne soulève pas d'inquiétude. L'INESSS considère que l'enzalutamide

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).

est un traitement bien toléré. Les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être pris en charge.

Des analyses de la qualité de vie, réalisées sur la population évaluable de l'étude ENZAMET, ont été appréciées (Stockler). Les questionnaires utilisés, soit le EORTC QLQ-PR25 et le *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) sont des outils validés. Notons qu'environ ■ % des sujets évaluables ont répondu aux questionnaires à la semaine 156, dans les deux groupes. Il ressort notamment de ces analyses qu'au fil du temps, jusqu'à la semaine 156, les scores obtenus sur les différentes échelles sont demeurés assez stables dans les deux groupes. De façon générale, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative entre les groupes. Pour le paramètre de survie sans détérioration à 3 ans, l'enzalutamide retarde de façon statistiquement significative la détérioration de la fonction physique (31 % contre 22 %; $p = 0,001$), de la fonction cognitive (33 % contre 21 %; $p = 0,0003$) ainsi que de la qualité de vie et de la santé globale (32 % contre 18 %; $p < 0,0001$). L'INESSS est d'avis que l'ajout de l'enzalutamide à la TPA ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.

Comparaison avec le docetaxel et l'apalutamide

Aucune étude de phase III ne compare directement l'efficacité de l'enzalutamide à celle d'une chimiothérapie à base de docetaxel ou à celle de l'apalutamide 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 notamment l'enzalutamide à l'apalutamide et au docetaxel pour traiter les patients atteints d'un CPSCm. Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont la survie sans progression radiologique et la survie globale. L'innocuité n'a pas été évaluée dans cette comparaison indirecte.

L'appréciation par l'INESSS de cette méta-analyse est la suivante :

- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes, qui sont majoritairement des études à répartition aléatoire et à double insu.
- Le plan statistique est bien défini.
- Plusieurs analyses de sensibilité ont été effectuées, ce qui a été jugé adéquat.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont pertinents et des analyses de sous-groupes ont été réalisées.
- L'ampleur des intervalles de crédibilité, notamment pour les paramètres d'évaluation d'intérêt, illustre la fiabilité des résultats obtenus.
- Un certain degré d'hétérogénéité a été noté pour certaines études incluses en ce qui a trait entre autres au statut fonctionnel selon l'ECOG et au fardeau tumoral.

Les résultats indiquent que l'enzalutamide a un avantage statistiquement significatif de survie sans progression radiologique comparé au docetaxel pour l'ensemble des patients atteints d'un CPSCm. Cependant, l'enzalutamide ne se distingue pas de l'apalutamide sur ce paramètre d'évaluation. L'effet de l'enzalutamide sur la survie globale est similaire à celui du docetaxel et de l'apalutamide.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu une lettre de l'association québécoise PROCURE au cours de l'évaluation de l'enzalutamide. Les éléments mentionnés proviennent de cette correspondance.

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).

Le CPSCm entraîne, chez les hommes qui en sont atteints, des impacts importants dans de nombreuses sphères de leur vie. Sur le plan physique, ils peuvent présenter des troubles urinaires, de la dysfonction érectile, des problèmes intestinaux et des douleurs, pour n'en nommer que quelques-uns. De plus, l'anxiété, la dépression, la perte d'estime de soi sont parmi les principaux impacts psychologiques de cette maladie. Ils témoignent également des effets indésirables liés à l'hormonothérapie, comme la gynécomastie, les bouffées de chaleur, le gain pondéral et la perte de libido. Pour certains, s'ajoutent à cela les effets physiques liés aux traitements de radiothérapie et aux interventions chirurgicales qu'ils ont subis. Leur entourage, conjoint(e), enfants, amis et famille, est également affecté par cette maladie; et en subit les conséquences à son tour et éprouve souvent de l'anxiété et de la peur. Pour certains hommes, les traitements actuels comme la chimiothérapie, qui a des effets indésirables importants, ne peuvent être envisagés à cause de leur état général précaire. Pour d'autres, ils sont synonymes de séquelles invalidantes. Ainsi, un important besoin d'autres alternatives de traitement est observé. Les patients veulent avoir accès à des traitements faciles à tolérer, pouvant être pris à domicile et, surtout, leur permettant de maintenir une belle qualité de vie afin de continuer à remplir leurs obligations familiales et à poursuivre leurs activités quotidiennes. Les hommes souhaitent également que ces traitements retardent la progression de leur cancer, par exemple l'apparition de nouvelles métastases, l'augmentation du taux d'APS et le recours à la chimiothérapie, et, surtout, qu'ils prolongent leur vie. L'enzalutamide répond donc au besoin thérapeutique ressenti.

Perspective du clinicien

Aucune lettre de clinicien n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent de l'opinion de cliniciens 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, l'abiratérone et l'apalutamide, peuvent être ajoutés à la TPA afin de retarder la progression de la maladie. 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 général. Notons que son usage varie selon les centres hospitaliers. Ils soulignent aussi que l'abiratérone et l'apalutamide, bien que commercialisés au Canada, ne sont actuellement pas inscrits sur les listes des médicaments du Québec pour cette indication, mais les patients peuvent parfois se les faire rembourser par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, ce qui peut causer des iniquités entre eux. Aussi de nouveaux traitements sont-ils nécessaires. Les cliniciens sont d'avis que les résultats des études ARCHES et ENZAMET démontrent que l'enzalutamide 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 chez tous les patients, nonobstant leur fardeau tumoral. Ils insistent également sur le fait que l'enzalutamide est très bien toléré et que sa toxicité est beaucoup moins importante que celle du docetaxel. De plus, selon eux, l'enzalutamide possède une efficacité et une innocuité comparables à celles de l'apalutamide. Ces éléments font qu'il pourra, selon eux, être prescrit à la majorité des patients atteints d'un CPSCm.

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).
--

Bien que l'utilisation du docetaxel ait été permise dans les études ARCHES et ENZAMET, les données disponibles n'étaient pas l'utilisation combinée du docetaxel et de l'enzalutamide associée à la TPA pour le traitement des patients atteints d'un CPSCm. Les cliniciens estiment qu'en l'absence de bénéfices de survie globale, une triple thérapie ne devrait pas être utilisée actuellement.

Il est également mentionné que la durée d'exposition à la TPA avant l'administration de l'enzalutamide devrait être contrôlée pour s'assurer que la maladie n'est pas réfractaire à la castration. Par souci de concordance avec les critères de remboursement proposés de l'apalutamide ([Erleada^{MC}](#)), les cliniciens estiment raisonnable que les patients ne doivent pas avoir reçu plus de six mois de TPA pour le traitement du CPSCm ni plus de trois ans de TPA pour un cancer de la prostate localisé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription et du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'enzalutamide est démontrée pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm).

Motifs de la position unanime

- Les résultats des études ARCHES et ENZAMET, de haut niveau de preuve et de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'enzalutamide.
- L'enzalutamide améliore de façon cliniquement significative la survie sans progression radiologique et la survie globale des patients, par rapport au placebo ou aux anti-androgènes de première génération.
- L'enzalutamide 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'enzalutamide ne semble pas provoquer de détérioration de la qualité de vie des patients.
- Même si l'enzalutamide ne semble pas améliorer la survie globale par rapport au docetaxel, il en améliore la survie sans progression radiologique.
- Les données disponibles n'appuient pas l'utilisation combinée du docetaxel et de l'enzalutamide associée à la TPA pour cette indication.
- L'enzalutamide 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'enzalutamide de 40 mg est de 28,35 \$. Le coût mensuel de traitement, à la dose de 160 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 pharmacoeconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'enzalutamide en ajout à la TPA, comparativement à la TPA seule, au docetaxel en ajout à la TPA, à l'apalutamide en ajout à la TPA et à l'abiratéron en ajout à la TPA, et ce, pour le traitement des patients atteints d'un CPSCm. L'INESSS ne

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).

retient toutefois que la TPA administrée seule ainsi que le docetaxel en ajout à la TPA en guise de comparateurs pour l'analyse coût-utilité, étant donné que l'apalutamide et l'abiratéron ne sont pas inscrits sur les listes pour cette indication. Cette analyse :

- se base sur un modèle de transition d'états de santé (Markov) aux trois états suivants : la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie (état lui-même sous-divisé en trois intentions de traitements) et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 15 ans;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité des études ARCHES, ENZAMET et de la MAenR soumise. Les données d'efficacité sont extrapolées à l'aide de distributions paramétriques;
- intègre des valeurs d'utilité provenant des données des questionnaires EQ-5D des études ARCHES et AFFIRM. Des décrets d'utilité sont appliqués pour prendre en compte les effets indésirables;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont notamment inclus les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, des visites et suivis médicaux, des traitements subséquents, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, des soins de fin de vie et les coûts liés aux pertes de productivité des patients et de leurs proches aidants.

Selon le fabricant, le RCUI de l'enzalutamide en ajout à la TPA, 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. De plus, le RCUI de l'enzalutamide en ajout à la TPA, comparativement au docetaxel en ajout à la TPA, est de ■■■ \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■■■ à ■■■ \$/QALY gagné.

Par ailleurs, la probabilité que le RCUI de l'enzalutamide en ajout à la TPA 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 acceptable. Parmi les traitements inscrits sur les listes des médicaments, l'INESSS accorde un poids plus élevé à la comparaison contre la TPA seule que celle contre le docetaxel, en se basant sur l'avis des experts consultés quant à sa plus faible fréquence d'utilisation et ses particularités qui n'en font pas un traitement qu'il serait possible d'administrer à l'ensemble des patients. Les éléments susceptibles d'avoir un impact sur l'estimation du RCUI ont été relevés et les modifications suivantes ont été apportées :

- Survie globale :
 - Comparativement à la TPA seule, l'extrapolation à long terme des données de survie globale faite par le fabricant a été jugée surestimée. Bien que l'immaturation des données ne permette pas de quantifier précisément le bénéfice, la survie globale médiane anticipée de ■■■ années (non actualisée) et le fait que ■■■ % des patients seraient encore en vie 15 ans après le début d'un traitement à l'enzalutamide sont des éléments qui ont été considérés comme peu réalistes. Aucune autre distribution paramétrique (à l'exception de celle de type *gompertz*, dont les résultats n'ont pas été jugés plausibles) permettait d'obtenir une extrapolation plus conservatrice que celle retenue par le fabricant. Afin de remédier à cette situation, le RRI de la survie globale de la MAenR a été utilisé afin de quantifier l'ampleur du gain de survie globale comparativement à l'extrapolation effectuée de la TPA seule.
 - Comparativement au docetaxel, les données de la MAenR soumise par le fabricant, ainsi que d'autres analyses indirectes répertoriées par l'INESSS, n'ont pas pu démontrer de différence

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).

statistiquement significative entre le docetaxel et l'enzalutamide sur ce paramètre. La différence de survie globale entre l'enzalutamide et le docetaxel a par conséquent été retirée dans l'analyse de l'INESSS et une survie globale similaire est donc présumée.

- Coûts de traitement : Le coût du docetaxel considéré par le fabricant est plus élevé que celui déboursé par les établissements de santé au Québec. À partir des contrats actuellement en vigueur du regroupement d'achat des établissements de la région de Montréal, le coût du docetaxel a donc été ajusté par l'INESSS.
- Traitements subséquents : De manière globale, les experts consultés par l'INESSS étaient en accord avec les hypothèses mises de l'avant quant aux traitements subséquents susceptibles d'être administrés au Québec, malgré un niveau d'incertitude important étant donné que la structure du modèle fait état de trois intentions. L'INESSS adhère à l'hypothèse principale selon laquelle l'abiratérone et l'enzalutamide ne sont pas administrés à la progression après un traitement à l'enzalutamide. Il a toutefois ajusté à la baisse les pourcentages d'utilisation du cabazitaxel qui ont été jugés surestimés. De plus, pour le groupe recevant la TPA seule, les durées de traitement à l'abiratérone et à l'enzalutamide en première intention de traitement subséquent ont été ajustées en fonction des évaluations antérieures de l'INESSS ([Xtandi^{MC}](#) et [Erleada^{MC}](#)). Celles-ci correspondent à la durée de survie sans progression observée dans les études pivots de ces traitements en CPRCm.
- Valeurs d'utilité : Les données utilisées par le fabricant, provenant des études ARCHES et AFFIRM, semblent adéquates afin de tenir compte de la valorisation des préférences pour les états de santé. De la même manière que le fabricant l'a effectué, l'INESSS a exploré en analyse de sensibilité des valeurs d'utilité provenant d'une analyse coût-utilité canadienne publiée (Beca 2019), laquelle porte sur l'efficacité du docetaxel avec la TPA comparativement à la TPA seule dans le traitement du CPSCm.
- Survie sans progression : Afin de capturer l'incertitude sur l'extrapolation à long terme, une distribution paramétrique alternative de survie sans progression a été utilisée par l'INESSS en guise d'analyse de sensibilité. Celle-ci a pour effet d'augmenter légèrement le gain de survie sans progression et la durée de traitement de l'enzalutamide, comparativement au scénario de base.

Des limites importantes à l'analyse ont toutefois été relevées. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- L'extrapolation de l'efficacité sur la survie globale a été effectuée à partir des données combinées d'ARCHES et du sous-groupe de patients qui n'ont pas eu de docetaxel concomitant dans l'étude ENZAMET. Cette approche soulève notamment deux limites :
 - Le fait de retenir seulement le sous-groupe sans docetaxel est jugé adéquat afin de représenter plus justement la pratique clinique attendue. Toutefois, cela comporte un biais potentiel de sélection des patients, puisque l'étude ENZAMET est une étude ouverte et le choix de donner du docetaxel en plus du traitement était laissé aux investigateurs. Selon les experts consultés par l'INESSS, les patients qui ont été sélectionnés par les investigateurs pour recevoir le docetaxel avaient probablement une maladie plus agressive. Ce biais aurait le potentiel de surestimer les bénéfices de l'enzalutamide.
 - Elle nécessite d'émettre l'hypothèse voulant que les anti-androgènes de première génération (comparateurs à l'enzalutamide de l'étude ENZAMET, en association avec la TPA) exercent les mêmes effets sur la survie globale que la TPA seule, et ce, en citant la méta-analyse de Rashid (2020). Bien que cela soit jugé acceptable, cette hypothèse pourrait avoir malgré tout tendance à surestimer les bénéfices de la TPA seule et, donc, de sous-estimer ceux de l'enzalutamide par rapport à celle-ci. Par ailleurs, le scénario utilisant des données d'ARCHES

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).

seulement n'a pas été jugé adéquat puisque la survie globale repose toujours sur un nombre d'observations insuffisant pour étayer un bénéfice statistiquement significatif

- L'analyse coût-utilité utilise les résultats d'efficacité des études ARCHES et ENZAMET pour déterminer l'efficacité (survie sans progression et survie globale) sur un horizon temporel de 15 ans. Or, les résultats de ces études sont immatures. Dans l'étude ARCHES, au moment du suivi médian de 14,4 mois, 76,5 % des patients du groupe enzalutamide avec TPA et 58,0 % de ceux du groupe TPA seule recevaient encore leur traitement. Dans ces deux études, la survie globale médiane n'avait été atteinte dans aucun des groupes. Il existe donc une incertitude importante quant à l'utilisation des données de survie rapportées à ce jour pour extrapoler l'efficacité à long terme de l'enzalutamide.
- L'extrapolation de la survie globale du groupe TPA seule a été jugée surestimée. Le modèle pharmacoeconomique du fabricant fait état d'une survie globale médiane non actualisée de ■ années. Or, selon des données cliniques publiées, notamment l'étude CHARTED (Sweeney) et l'avis des experts, celle-ci serait inférieure à cette valeur et se situerait plutôt autour de 3,5 à 4 années. Cet élément n'a toutefois pas pu être modulé dans l'analyse du fabricant; aucune distribution paramétrique ne permettait une extrapolation adéquate plus conservatrice. L'impact sur les résultats est inconnu.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoeconomique comparant l'enzalutamide, en ajout à la TPA, à la TPA seule pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	■	■	■	■
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie globale	1,46	1,24	142 169	114 446
2. Coûts de traitement	2,50	2,01	178 766	89 111
3. Traitements subséquents	2,50	2,01	179 957	89 715
4. Valeurs d'utilité	2,50	2,27	178 515	78 771
5. Survie sans progression	2,48	2,01	198 806	98 885
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3	1,46	1,24	146 043	117 581 ^b
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+3+4	1,46	1,42	146 141	102 733
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+5	1,46	1,24	164 936	132 986
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le ratio soit \leq 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 faible sur les résultats : le RCUI, selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux (MSSS), est de 119 093 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable de l'enzalutamide en ajout à la TPA comparativement à la TPA seule est de 117 581 \$/QALY gagné. Selon les analyses de

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).

sensibilité effectuées, il pourrait varier de 102 733 à 132 986 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'enzalutamide au docetaxel, tous deux en ajout à la TPA, pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration

Perspective sociétale	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie globale	0,00	0,13	110 740	824 458
2. Coûts de traitement	1,67	1,35	172 894	128 194
3. Traitements subséquents	1,68	1,35	169 301	125 700
4. Valeurs d'utilité	1,68	1,53	168 652	110 400
5. Survie sans progression	1,66	1,34	191 788	143 220
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3	0,00	0,13	117 726	885 790 ^b
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+3+4	0,00	0,19	117 830	634 446
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+5	0,00	0,10	143 658	1 377 841
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le ratio soit ≤ 100 000 \$/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : 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 faible sur les résultats : le RCUI, selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux (MSSS), est de 898 794 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable de l'enzalutamide en ajout à la TPA comparativement au docetaxel en ajout à la TPA est de 885 790 \$/QALY gagné.

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 d'une nouvelle indication reconnue à l'enzalutamide pour le traitement 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	
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT			
Nombre de cas prévalents du cancer de la prostate, au Canada (prévalence sur 2 ans, en 2009)	s. o.	46 295	
Nombre de cas incidents du cancer de la prostate, annuellement au Canada (2020)	■	s. o.	
Nombre de cas incidents attendus du cancer de la prostate, annuellement au Québec (2020)	s. o.	4 400	
Proportion de cas au Québec (lorsqu'applicable)	■ %	22,5 %	
Proportion de ces patients avec un 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 annuellement vers un stade métastatique	s. o.	0,4 %	
Pourcentage des cas de CPSCm qui sont traités par TPA	s. o.	88 %	
Pourcentage de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments	■ %	76 %	
Nombre de personnes à traiter (sur 3 ans) ^a	■, ■ et ■	351, 503 et 657	
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS			
Parts de marché moyennes sur 3 ans ^a			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apalutamide en association avec la TPA ▪ Abiratérone en association avec la TPA ▪ Docetaxel en association avec la TPA ▪ TPA seule 	<ul style="list-style-type: none"> ■ % ■ % ■ % ■ % 	<ul style="list-style-type: none"> 20 %^b 25 %^b 35 % 20 % 	
Parts de marché de l'enzalutamide en association avec la TPA (sur 3 ans) ^a	■ %, ■ % et ■ %	70 %, 72,5 % et 75 %	
Provenance des parts de marché en moyenne sur 3 ans ^a			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apalutamide en association avec la TPA ▪ Abiratérone en association avec la TPA ▪ Docetaxel en association avec la TPA ▪ TPA seule 	<ul style="list-style-type: none"> ■ % ■ % ■ % ■ % 	<ul style="list-style-type: none"> 28 % 34 % 24 % 14 % 	
COÛTS DES TRAITEMENTS			
Coût moyen de traitement par patient sur 3 ans ^a			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apalutamide en association avec la TPA ▪ Abiratérone en association avec la TPA ▪ Docetaxel en association avec la TPA ▪ Enzalutamide en association avec la TPA ▪ TPA seule 	<ul style="list-style-type: none"> ■ \$ ■ \$ ■ \$ ■ \$ ■ \$ 	<ul style="list-style-type: none"> Sans P.E.^c 8 501 \$ 8 501 \$ 10 876 \$ 109 544 \$ 8 501 \$ 	<ul style="list-style-type: none"> Avec P.E.^d 109 544 \$ 109 505 \$ 10 876 \$ 109 544 \$ 8 501 \$

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

a Les valeurs du fabricant pour ces paramètres ont été calculées par l'INESSS à partir des données de son analyse.

b Il est estimé que l'apalutamide et l'abiratérone détiendraient ensemble environ 45 % du marché, mais ces molécules sont remboursées par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, n'étant pas inscrites sur les listes pour l'indication à l'étude. Advenant l'inscription de l'enzalutamide, le remboursement dans le cadre de cette mesure ne sera plus autorisé pour tout nouveau patient.

c Lorsque le remboursement de l'apalutamide et de l'abiratérone par la mesure du patient d'exception de la RAMQ n'est pas pris en compte (scénario principal), leurs coûts sont retirés de l'analyse.

d Lorsque le remboursement de l'apalutamide et de l'abiratérone par la mesure du patient d'exception de la RAMQ est pris en compte (scénario alternatif), leurs coûts sont inclus dans l'analyse.

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 le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

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 considérant les lacunes quant à l'estimation 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 incidents annuels constitue la population considérée aux fins des calculs. Étant donné qu'il n'y a aucun anti-androgène de seconde génération inscrit actuellement sur les listes, et en concordance avec l'analyse d'impact budgétaire de l'apalutamide en CPSCm ([INESSS 2020](#)), l'INESSS a retenu une approche différente. Il a 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) 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, après validation de la référence fournie, cette valeur fait plutôt référence au nombre de cas incidents de cancer de la prostate qui sont au stade IV, ce qui est plus large que l'indication évaluée. L'INESSS a quant à lui retenu la valeur (4 %) provenant de la publication de Mosillo (2018) pour calculer spécifiquement le nombre de patients atteints d'un CPSCm au diagnostic. 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 annuellement 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 en 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 des études ARCHES et TITAN (Agarwal 2019) 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 le pourcentage rapporté dans l'analyse d'impact budgétaire de l'apalutamide en CPSCm ([INESSS 2020](#)). Cela concorde avec les données de la RAMQ correspondant à l'âge moyen des patients des études ARCHES et ENZAMET.
- Bref, l'impact combiné de ces modifications diminue de façon significative le nombre de personnes à traiter, en comparaison de l'analyse du fabricant.

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).

- Parts de marché de l'enzalutamide en association avec la TPA : Celles anticipées par le fabricant ont été jugées 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 reçoivent l'enzalutamide en raison de son efficacité démontrée et de son profil d'innocuité jugé peu défavorable. Ainsi, il est supposé que l'enzalutamide sera administré à 100 % des patients qui, autrement, auraient commencé un traitement à l'abiratérone ou à l'apalutamide (par la mesure de patient d'exception de la RAMQ), 50 % de ceux avec le docetaxel et 50 % de ceux avec la TPA seule. En d'autres termes, l'enzalutamide en ajout à la TPA sera utilisé chez 70 %, 72,5 % et 75 % des personnes à traiter au cours des trois prochaines années. Cela a un effet à la hausse sur les résultats de l'impact budgétaire.

Cette analyse comporte toutefois une limite. L'usage des traitements subséquents n'a pas été considéré par le fabricant. L'impact budgétaire net estimé sur le budget de la RAMQ pourrait donc être de moindre ampleur. Bien que la durée de traitement avant la progression soit longue dans le traitement du CPSCm, des coûts d'acquisition liés à la diminution du recours à des traitements subséquents onéreux, tels que l'abiratérone ou l'enzalutamide après un traitement à l'enzalutamide, pourrait se constater chez certains patients à l'horizon de trois ans couverts par cette analyse. L'INESSS a essayé de quantifier ces coûts en proposant une analyse de sensibilité supplémentaire de l'impact budgétaire net qui considère la diminution du recours à l'enzalutamide et à l'abiratérone en traitement subséquent, car ceux-ci ne seraient pas autorisés à la suite d'un traitement avec l'enzalutamide en CPSCm.

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).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Xtandi^{MC} 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
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	4 789 932 \$	10 790 604 \$	13 076 931 \$	28 657 467 \$
Nombre de personnes	246	355	470	470 ^b
IMPACT NET^b				
RAMQ ^c	4 888 793 \$	11 154 876 \$	13 746 597 \$	29 790 266 \$
Établissements ^d	-11 036 \$	-15 664 \$	-9 434 \$	-36 134 \$
Total	4 877 757 \$	11 139 212 \$	13 737 163 \$	29 754 132 \$
Analyses de sensibilité	Considérant les traitements subséquents ^e			22 685 673 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^f			26 770 791 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^g			42 397 189 \$

- 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 les 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'enzalutamide.
- e Ce résultat fait état de l'impact budgétaire net lorsqu'on considère la diminution du recours à l'enzalutamide et à l'abiratérone en traitement subséquent.
- f Les estimations sont réalisées en considérant des parts de marchés de 10 % plus faibles pour l'enzalutamide (63 %, 65,3 % et 67,5 %).
- g 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 annuellement vers un stade métastatique (1 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 29,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout de cette indication à l'enzalutamide. Il est présumé que 470 patients seraient traités au cours de cette période.

Pour le scénario alternatif, dans lequel l'INESSS prend en compte le remboursement de l'apalutamide et de l'abiratérone par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, l'impact budgétaire net est estimé à 7 M\$ sur trois ans. Ce scénario additionnel est basé sur deux éléments principaux en comparaison du résultat de l'impact budgétaire net rapporté au paragraphe précédent. Tout d'abord, les coûts assumés par la RAMQ pour l'abiratérone et l'apalutamide par le biais de sa mesure du patient d'exception sont inclus dans le calcul. De plus, le nombre de personnes à traiter est réduit en considérant que tous les patients prévalents (approximativement 200) sont présumés être actuellement tous traités par ces médicaments qui sont déjà remboursés par la mesure du patient d'exception.

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

L'ajout d'une indication reconnue à l'enzalutamide, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 9,9 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'ajout de l'indication pour le traitement du CPSCm à ce médicament.

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'ajout d'une indication reconnue à l'enzalutamide – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 9 918 044 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du cancer de la prostate sensible à la castration métastatique	27 782 \$ en coût additionnel moyen par patient-année	357 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	119 495 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	133 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	132 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	41 154 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 Xtandi^{MC} 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 ou aux anti-androgènes de première génération.
- La toxicité de l'enzalutamide est faible et il n'altère pas la qualité de vie des patients par rapport au placebo ou aux anti-androgènes de première génération.
- Comparé au docetaxel, l'enzalutamide améliore la survie sans progression radiologique et il est aussi considéré comme mieux toléré que ce dernier.
- L'enzalutamide 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'enzalutamide en ajout à la thérapie de privation androgénique est estimé à 117 581 \$/QALY gagné. Comparativement au docetaxel en ajout à la thérapie de privation androgénique, il serait de 885 790 \$/QALY gagné. L'enzalutamide est donc jugé non efficient pour cette indication, sur la base de ces résultats jugés trop élevés.
- L'ajout d'une indication reconnue à l'enzalutamide engendrerait des coûts supplémentaires de 29,8 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années. Toutefois, en considérant le remboursement de l'abiratérone et de l'apalutamide pour plusieurs patients par le biais de la mesure du patient d'exception de la RAMQ, les coûts supplémentaires associés à cet ajout d'indication à l'enzalutamide seraient plutôt de 7 M\$.

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).

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'apalutamide a fait l'objet d'une recommandation de l'INESSS pour la même indication ([INESSS 2020](#)). Advenant son inscription, cette molécule deviendrait le meilleur comparateur de l'enzalutamide. Sur la base de la méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant ainsi que d'autres relevées dans la documentation scientifique par l'INESSS, l'enzalutamide et l'apalutamide seraient comparables en termes d'efficacité et d'innocuité. Les experts consultés par l'INESSS appuient également cette conclusion. Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts est donc retenue. Sur la base d'un coût de traitement identique des deux molécules, il n'y a pas une des deux molécules qui est plus efficace. En ce qui concerne l'impact budgétaire, le marché se répartirait entre ces deux molécules de la même classe. Ainsi, advenant leur remboursement simultané pour cette indication, il est attendu que l'impact budgétaire total net combiné ne serait pas supérieur à celui qui est rapporté dans cet avis.
- À partir des analyses soumises, chaque baisse de 1 % du prix de l'enzalutamide réduit le RCUI de l'enzalutamide en ajout à la TPA d'environ 1 500 \$/QALY gagné comparativement à la TPA seule, et d'environ 13 100 \$/QALY gagné comparativement au docetaxel en ajout à la TPA. En ce qui a trait à son incidence budgétaire net sur trois ans (scénario principal), il serait quant à lui réduit de 286 575 \$.
- Il convient de noter que certaines analyses effectuées dans le cadre de cet avis l'ont été de manière plus exhaustive et précise que celles présentées dans l'avis de l'apalutamide ([INESSS 2020](#)) :
 - L'impact de la diminution du recours à des traitements subséquents onéreux dans l'analyse d'impact budgétaire n'a pas été quantifié dans l'avis de l'apalutamide. Ce qui a été calculé dans le présent avis serait aussi applicable à l'apalutamide;
 - Pour le scénario alternatif de l'analyse d'impact budgétaire, dans lequel il y a une prise en compte du remboursement de l'apalutamide et de l'abiratérone par la mesure du patient d'exception de la RAMQ pour le traitement du CPSCm, une réduction du nombre de patients à traiter (considérant que tous les patients prévalents sont présumés actuellement tous traités) n'a pas été effectuée dans l'avis de l'apalutamide. Cela explique les résultats différents, soit 11 M\$ dans l'avis portant sur l'évaluation de l'apalutamide et 7 M\$ dans le présent avis;
 - Le calcul de l'impact de la baisse de 1 % du prix sur le résultat de l'analyse d'impact budgétaire (section « Information complémentaire à la recommandation ») a été calculé sur le coût total de traitement, incluant celui de la TPA, dans l'avis portant sur l'évaluation de l'apalutamide et sur le coût de l'enzalutamide seulement dans le présent avis.

Erleada^{MC} – Cancer de la prostate

Afin d'accroître la concordance avec l'indication de paiement proposée pour l'enzalutamide, l'INESSS recommande de modifier l'indication de paiement transmise en mai 2020 pour l'apalutamide (décision du ministre de surseoir, 2020-07-08). L'indication reconnue deviendrait la suivante :

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).

- ◆ **en association avec une thérapie de privation androgénique (TPA)**, 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 ~~TPA 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 ~~TPA 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.

Il est à noter que l'apalutamide n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la synthèse des androgènes ou un inhibiteur du récepteur des androgènes de seconde génération s'ils ont été administrés pour le traitement du cancer de la prostate.

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.
- **Aly A, Mullins CD, Hussain A.** Understanding heterogeneity of treatment effect in prostate cancer. *Curr Opin Oncol* 2015;27(3):209-16.
- **Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et coll.** ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(32):2974-86.
- **Astellas Pharma Canada, Inc.** Monographie de produit de Xtandi^{MC}. Markham, Ontario; 1^{er} juin 2020.
- **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;13(12):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.
- **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.
- **Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et coll.** Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121-31.
- **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.

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).

- **Fizazi K, Tran N, FeinL, et coll.** Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(5):686-700.
- **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.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Erleada^{MC} – Cancer de la prostate. Québec. Qc: INESSS;2020. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2020/Erleada_2020_05.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Xtandi^{MC} – 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
- **Kinsey EN, Zhang T, Armstrong AJ.** Metastatic Hormone-sensitive prostate cancer. A review of the current treatment landscape. *Cancer J* 2020; 26: 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 Stat Facts: Prostate Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
- **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.
- **Rashid M, Ramesh M, Shamshavali K, et coll.** Efficacy and safety of non-steroidal anti-androgens in patients with metastatic prostate cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Recent Clin Trials* 2020;15(1):34-47.
- **Scher HI, Halabi S, Tannock I, et coll.** Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.
- **Sharifi N, Dahut WL, Steinberg SM, et coll.** A retrospective study of the time to clinical endpoints for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2005;96(7):985-9.
- **Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U, et coll.** Effect of enzalutamide plus androgen deprivation therapy on health-related quality of life in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: an analysis of the ARCHES randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Eur Urol* 2020;S0302-2838(20)30194-9.
- **Stockler M, Martin A, Dhillon H, et coll.** Health-related quality of life (HRQL) in a randomized phase 3 trial of enzalutamide with standard first line therapy for metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *Ann Oncol* 2019;30 (suppl 5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394
- **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).