

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)**Recommandation finale au sujet de l'apalutamide (Erleada)
dans le traitement du cancer de la prostate métastatique
sensible à la castration**

Médicament	Apalutamide (Erleada)
Critère de remboursement demandé	Dans le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm).
Demandeur	Janssen
Fabricant	Janssen
Date de l'avis de conformité	Le 12 décembre 2019
Date de présentation de la demande	Le 15 octobre 2019
Parution de la recommandation initiale	Le 2 avril 2020
Parution de la recommandation finale	Le 22 avril 2020

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

Après avoir pris connaissance des commentaires des parties prenantes admissibles, les membres du CEEP déterminent que les critères de conversion rapide d'une recommandation initiale en recommandation finale sont remplis et que le réexamen de la recommandation initiale n'est pas nécessaire.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	L'apalutamide coûte 28,35 \$ le comprimé de 60 mg. À la posologie recommandée de quatre comprimés par jour, par voie orale (240 mg), il coûte 113,38 \$ par jour, 3 175 \$ par cycle de 28 jours et 41 384 \$ par année.

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement de l'apalutamide (Erleada) en association avec un traitement antiandrogénique (TAA) chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm), sous réserve de la condition suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • améliorer le rapport cout/efficacité jusqu'à un degré acceptable. <p>Les patients doivent être atteints d'un cancer sensible à la castration (c.-à-d. ne pas avoir reçu de TAA au préalable ou suivre un TAA depuis au plus six mois) et présenter un bon indice fonctionnel. Le traitement devrait se poursuivre jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie.</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation parce qu'il est convaincu que l'apalutamide combiné au TAA procure un bénéfice clinique net comparativement au TAA en monothérapie, compte tenu de l'allongement cliniquement et statistiquement significatif de la survie sans progression radiographique (SSPr), de l'allongement de la survie globale (SG), du profil de toxicité maîtrisable, de l'absence de détérioration de la qualité de vie (QV), ainsi que de la nécessité de pouvoir offrir des traitements moins toxiques à cette population de patients.</p> <p>Le CEEP conclut également que l'apalutamide combiné au TAA répond aux valeurs des patients telles que la maîtrise de la maladie, l'absence de détérioration de la QV et une option supplémentaire de traitement.</p> <p>Cependant, au prix indiqué, l'apalutamide combiné au TAA ne s'avère pas rentable par rapport aux traitements de comparaison offerts au Canada, et il faudrait réduire le prix pour amener le rapport cout/efficacité à un niveau acceptable. En outre, il faudra attendre que l'étude TITAN fournisse des données plus complètes sur l'efficacité clinique du traitement, qui pourront réduire l'incertitude associée aux extrapolations de la SG et permettre d'établir le rapport cout/efficacité véritable du traitement. Le Comité note que l'impact budgétaire du traitement par l'apalutamide combiné au TAA pourrait être largement sous-estimé.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Entente sur le prix visant à améliorer le rapport cout/efficacité et à diminuer l'impact budgétaire</p> <p>Le CEEP ayant conclu au bénéfice clinique net de l'apalutamide combiné au TAA, il recommande aux provinces et aux territoires de négocier des ententes de prix ou des structures de cout qui amélioreraient le rapport cout/efficacité du traitement. Une réduction substantielle du prix de l'apalutamide sera requise pour améliorer le rapport cout/efficacité du traitement et diminuer l'impact budgétaire substantiel prévu.</p>

Option à privilégier parmi les traitements ciblant la voie du récepteur aux androgènes

Selon le CEEP, on ne dispose pas à l'heure actuelle de suffisamment de données probantes pour prendre une décision éclairée concernant l'emploi de l'apalutamide combiné au TAA comparativement à d'autres médicaments ciblant la voie du récepteur aux androgènes (ARAT) (p. ex., abiratérone, enzalutamide). Ne pouvant donc faire aucun commentaire à ce sujet, le Comité reconnaît que les provinces et les territoires devront aborder cette question au moment de la mise en œuvre du remboursement d'autres ARAT.

Séquence des traitements administrés après l'apalutamide combiné au TAA dans le cadre de la prise en charge du CPSCm

Le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation éclairée sur la séquence optimale d'administration des traitements du CPSCm lorsque la maladie évolue après un traitement combinant l'apalutamide et le TAA et devient résistante à la castration, du fait du manque de données probantes permettant d'évaluer cette situation clinique. Il est cependant d'avis que les autorités sanitaires devraient aborder cette question au moment de la mise en œuvre du remboursement du traitement et qu'il serait utile qu'elles adoptent une approche nationale pour élaborer des lignes directrices de pratique clinique à ce sujet.

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

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du cadre de délibération du CEEP , la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :	
Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le cancer de la prostate est le cancer le plus couramment diagnostiqué chez les hommes au Canada, à l'exclusion des cancers de la peau non mélaniques, et il représente la troisième cause de mortalité par cancer au pays. En 2020, on estime qu'il y aura 22 900 nouveaux cas de cancer de la prostate (soit un cancer sur cinq chez les hommes) et 4 100 décès. Environ 2 000 à 3 000 Canadiens recevront un diagnostic de CPSCm qui sera traité en première intention par un TAA. Presque tous les cas de CPSCm répondront initialement au TAA, mais la maladie finira par évoluer vers un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC). L'ACMTS mène actuellement des examens sur l'enzalutamide et l'abiratéron dans le traitement du CPSCm (par contre, au moment de cette publication, la recommandation initiale concernant l'abiratéron était suspendue). Le CEEP estime donc qu'il faut des traitements permettant d'étendre la période de sensibilité à la castration.

Le CEEP a délibéré sur un essai clinique multinational, multicentrique, de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo (l'étude TITAN) qui compare l'apalutamide au placebo, avec un TAA dans les deux cas, chez des patients atteints de CPSCm. La SSPr, un des deux principaux critères d'évaluations, était significative sur le plan statistique et clinique et avantage l'apalutamide combiné au TAA. La SG, l'autre critère d'évaluation principal, était statistiquement significative au moment de la première analyse provisoire, mais il s'agit d'un résultat préliminaire, comme la survie médiane n'avait pas encore été atteinte dans les deux groupes de traitement. Les patients répartis au hasard pour recevoir le TAA en monothérapie pouvaient passer au traitement par l'apalutamide combiné au TAA. Le nombre de patients ayant effectué cette permutation n'est pas clairement établi, mais les résultats relatifs à la SG risquent d'être biaisés en défaveur du traitement combinant l'apalutamide et le TAA. Les critères d'évaluation secondaires examinés par le CEEP étaient le temps écoulé jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique, le temps écoulé jusqu'à la progression de la douleur, le temps écoulé jusqu'à l'utilisation prolongée d'opioïdes ainsi que le temps écoulé avant la survenue d'un événement osseux. Tous ces critères étaient en faveur du traitement combinant l'apalutamide et le TAA, mais ils étaient considérés comme exploratoires. Le Comité conclut que l'allongement statistiquement significatif de la SSPr ainsi que les résultats prometteurs, bien que préliminaires, rapportés pour la SG dans l'étude TITAN sont cliniquement importants dans ce contexte.

Le CEEP a examiné le profil d'innocuité de l'apalutamide combiné au TAA et note que l'incidence et la gravité des effets indésirables (EI) sont largement similaires entre les deux groupes. Des éruptions cutanées, considérées comme un EI présentant un intérêt particulier, ont été le plus souvent rapportées chez les patients recevant l'apalutamide combiné au TAA et elles ont été l'EI de grade 3 ou plus le plus couramment observé. Ces éruptions ont pu être maîtrisées par une diminution de la dose et traitées avec des stéroïdes topiques. Le Comité a aussi noté une incidence plus élevée de fractures chez les patients recevant l'apalutamide combiné au TAA, ce qui soulève certaines préoccupations étant donné la brève durée de suivi de ces patients. Le CEEP, à l'instar du groupe d'orientation clinique (GOC) de l'ACMTS, mentionne qu'une surveillance plus étroite des EI pourrait s'avérer nécessaire compte tenu de la fréquence accrue des cas d'hypothyroïdie chez les patients recevant l'apalutamide combiné au TAA et du fait que les cliniciens ne se penchent peut-être pas systématiquement sur cet EI dans ce groupe de patients. Dans l'ensemble, le Comité partage l'avis du GOC et des cliniciens inscrits, selon lequel l'apalutamide combiné au TAA présente un profil d'innocuité maîtrisable.

Le CEEP s'est penché sur les données de l'étude TITAN relatives aux résultats rapportés par les patients et note que la QV était similaire dans les deux groupes, ce qui indique un maintien de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) chez les patients traités par l'apalutamide combiné au TAA, comparativement à ceux traités par le placebo combiné au TAA. Ce résultat semble raisonnable dans le contexte du CPSCm, où l'on s'attend à ce que la QVLS soit relativement élevée et stable.

Le CEEP conclut que l'apalutamide combiné au TAA procure un bénéfice clinique net comparativement au TAA en monothérapie dans le traitement du CPSCm. Cette conclusion tient compte de l'importance clinique des résultats relatifs à la SSPr, de la signification statistique des résultats relatifs à la SG, du profil de toxicité maîtrisable du traitement et de l'absence de détérioration de la QVLS.

Le CEEP note qu'environ deux tiers des patients admis à l'essai TITAN présentaient une maladie à volume élevé. Le bénéfice du traitement est différent selon que la charge tumorale de la maladie est faible ou élevée et le choix du traitement devrait tenir compte des préférences du patient, du profil d'effets indésirables et du schéma d'administration. La séquence d'administration des autres

traitements en cas d'évolution de la maladie sous apalutamide combiné au TAA a également fait l'objet de discussions. Le Comité partage l'avis du GOC et des cliniciens inscrits, selon lequel la réponse des patients aux ARAT en cas de progression sous apalutamide pourrait être faible puisque ces traitements ont le même mode d'action biologique, et le docétaxel pourrait donc représenter un meilleur choix thérapeutique.

Le CEEP a passé en revue les commentaires transmis par le groupe de défense des intérêts des patients du Réseau canadien des survivants du cancer (RCSC). D'après ces commentaires, les effets indésirables liés au cancer de la prostate le plus souvent signalés sont notamment la fatigue, les bouffées de chaleur et l'anxiété, bien que certains de ces effets puissent être liés au traitement. Les traitements actuels du cancer de la prostate sont soumis à des modalités de remboursement différentes à l'échelle du pays, et certains patients ont signalé des difficultés d'accès aux traitements. Les effets indésirables des traitements considérés comme inacceptables sont la fatigue, les bouffées de chaleur et la dysfonction érectile. Les patients déjà traités par l'apalutamide combiné au TAA constatent une meilleure maîtrise des symptômes et de la progression de la maladie, comparativement aux autres traitements qu'ils avaient déjà reçus. Le Comité convient que les bénéfices du traitement par l'apalutamide combiné au TAA l'emportent sur le risque d'effets indésirables et conclut donc que ce traitement répond à des valeurs importantes pour les patients, à savoir la maîtrise de la maladie, l'amélioration de la QV et la disponibilité d'une option thérapeutique supplémentaire.

Le CEEP souligne le fait que l'étude TITAN ne compare pas l'apalutamide combiné au TAA à des traitements pertinents comme la chimiothérapie, l'abiratéron en association avec la prednisone, et l'enzalutamide; toutefois, le TAA était considéré comme le traitement de référence de l'étude. En l'absence de comparaison directe, le Comité a pris en compte les résultats d'une méta-analyse en réseau (MR) présentée par le promoteur qui a évalué l'apalutamide combiné au TAA par rapport au docétaxel combiné au TAA, à l'acétate d'abiratéron combiné à la prednisone et au TAA, et enfin, au TAA en monothérapie. D'après les résultats, tous les traitements actifs sont préférables à la monothérapie par le TAA. Néanmoins, ces traitements n'ont pas été comparés directement. Comme le note l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS, la MR comporte des limites ayant trait à l'hétérogénéité entre les méthodologies et les populations des études, ce qui soulève des préoccupations. En accord avec le GOC et l'équipe de la méthodologie, le CEEP déconseille de se fonder sur la MR pour tirer des conclusions quant à l'ampleur de l'effet de l'apalutamide combiné au TAA, comparativement aux autres traitements, en l'absence de données probantes directes et plus robustes tirées d'études randomisées. Le Comité s'est penché sur le rapport coût/efficacité de l'apalutamide combiné au TAA comparativement au docétaxel combiné au TAA, à l'acétate d'abiratéron combiné à la prednisone et au placebo combiné au TAA. Le Comité s'est penché sur des données fournies par le promoteur et le groupe d'orientation économique (GOE), et plus particulièrement sur des analyses exploratoires menées par l'ACMTS, afin d'évaluer les conséquences de la diminution de l'effet du traitement. En raison du manque de données permettant d'établir la durée de l'effet du traitement et d'extrapoler les données sur la SG à long terme, on ne peut estimer avec certitude le véritable effet différentiel du traitement par l'apalutamide combiné au TAA. Le Comité note que l'apalutamide combiné au TAA est fortement dominé et n'est pas rentable au prix indiqué.

Le CEEP a examiné la faisabilité de mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'apalutamide combiné au TAA dans le traitement du CPSCm. D'après le Comité, un des principaux facteurs susceptibles d'influer sur l'impact budgétaire différentiel est la part de marché du traitement par l'apalutamide combiné au TAA, fournie par le promoteur, qui est considérée comme faible en raison de la faible utilisation des comparateurs (c.-à-d. docétaxel plus TAA) ou de leurs modalités de remboursement par les provinces et les territoires (c.-à-d. acétate d'abiratéron combiné à la prednisone et au TAA). L'impact budgétaire prévu du traitement par l'apalutamide combiné au TAA serait donc sous-estimé dans le scénario de référence du promoteur. Le Comité s'est également penché sur certaines questions du GCP liées à la mise en œuvre et présentées à l'annexe 1.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, le Réseau canadien des survivants du cancer (RCSC);
- les commentaires de cliniciens inscrits, soit le compte rendu individuel de trois cliniciens et le compte rendu collectif de trois oncologues d'Action Cancer Ontario;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- un groupe de cliniciens inscrits [CCM génito-urinaire d'Action Cancer Ontario];
- le GCP;
- le demandeur, Janssen.

Initialement, le CEEP a décidé d'émettre une recommandation conditionnelle de remboursement de l'apalutamide (Erleada) dans le traitement des patients atteints de CPSCm. Les commentaires reçus au sujet de la recommandation initiale indiquent que le promoteur, le GCP et le groupe de cliniciens inscrits y sont favorables.

Après avoir examiné la rétroaction, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale est admissible à la conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire, car les parties prenantes sont unanimes quant à la population clinique dont il est question dans la recommandation initiale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'apalutamide (Erleada) combiné au TAA, comparativement au placebo combiné au TAA, dans le traitement du CPSCm.

Étude retenue : un essai comparatif randomisé de phase III, à double insu et contrôlé par placebo

La revue systématique du PPEA inclut un essai clinique randomisé de phase III, multinational, multicentrique, à double insu et contrôlé par placebo (TITAN), qui évalue l'innocuité et l'efficacité de l'apalutamide (Erleada) combiné au TAA ou à un placebo combiné au TAA dans le traitement du CPSCm.

La population en intention de traiter comprenait au total 1 052 hommes atteints de CPSCm, répartis au hasard (2:1) pour recevoir l'apalutamide (240 mg une fois par jour) combiné au TAA (n = 525) ou un placebo apparié combiné au TAA (n = 527). La population soumise à l'analyse de l'innocuité comprenait, quant à elle, 1 051 patients (n = 524 patients du groupe sous apalutamide combiné au TAA et n = 527 patients du groupe du placebo combiné au TAA). Le traitement par l'apalutamide combiné au TAA a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le retrait du patient. Les patients répartis au hasard au groupe sous monothérapie par le TAA pouvaient passer au traitement par l'apalutamide combiné au TAA; le nombre exact de patients soumis à la permutation est inconnu.

Les principaux critères d'inclusion de l'étude étaient les suivants : diagnostic d'adénocarcinome de la prostate confirmé; maladie métastatique confirmée par la présence d'au moins une lésion à la scintigraphie osseuse, avec ou sans envahissement viscéral ou ganglionnaire; indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1; cancer sensible à la castration (c.-à-d. aucun TAA administré lors de la progression de la maladie); arrêt du TAA avant la randomisation. Les patients déjà traités contre le cancer de la prostate pouvaient être admis s'ils avaient été soumis auparavant à un maximum de six cycles de docétaxel pour la prise en charge d'un CPSCm de faible volume, à un TAA pendant six mois au plus pour le traitement d'un CPSCm ou pendant trois ans au plus dans le cas d'un cancer localisé, à un traitement par radiothérapie ou à une intervention chirurgicale pour la prise en charge de symptômes associés à une maladie métastatique, ou encore à d'autres traitements localisés du cancer de la prostate qui avaient pris fin au moins un an avant la randomisation. Les principaux critères d'exclusion étaient l'angine de poitrine sévère, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive, des épisodes thromboemboliques artériels ou veineux, ou encore des antécédents de convulsions ou une prédisposition à celles-ci.

Population étudiée : âge médian de 68 ans, maladie métastatique chez la majorité des patients

L'âge médian dans l'étude TITAN était de 68 ans (min.-max. : 43-94 ans), 23 % des patients ayant plus de 75 ans. Une proportion importante de patients présentait un indice fonctionnel ECOG de 0 (62,5 % dans le groupe sous apalutamide et TAA et 66,0 % dans celui sous monothérapie par le TAA), un score de Gleason de plus de 7 au moment du diagnostic initial (66,9 % c. 67,9 %) et une maladie à haut volume (61,9 % c. 63,6 %). Les taux médians d'antigène prostatique spécifique étaient de 5,97 µg/L (plage de 0 µg/L à 2 682 µg/L) dans le groupe traité par l'apalutamide combiné au TAA et de 4,02 µg/L (0 µg/L à 2 229 µg/L) dans celui recevant le placebo combiné au TAA. La durée médiane du traitement a été de 20,5 mois chez les patients recevant l'apalutamide combiné au TAA et de 18,3 mois chez ceux recevant le placebo combiné au TAA.

Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement cliniquement significatif de la SSPr; SG favorisant l'apalutamide combiné au TAA

Les paramètres d'efficacité principaux de l'étude TITAN étaient la SSPr, définie par le temps écoulé entre la répartition aléatoire et soit le premier examen d'imagerie confirmant la progression de la maladie soit le décès, selon la première occurrence, et la SG, définie par le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la date du décès, toutes causes confondues. Les analyses de la SSPr et de la SG ont été menées dans la population en intention de traiter. Les paramètres secondaires comprenaient le temps écoulé jusqu'à la progression de la douleur, le temps écoulé jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique, le temps écoulé jusqu'à l'utilisation prolongée d'opioïdes et le temps écoulé jusqu'à la survenue d'événements osseux.

À 24 mois, on a observé une SSPr chez 68,2 % des patients recevant l'apalutamide et le TAA et chez 47,5 % de ceux recevant le placebo et le TAA (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,48; IC à 95 % de 0,39 à 0,60; $p < 0,001$). Ce résultat dénote une diminution de 52 % du risque de progression radiographique ou de décès dans le groupe recevant l'apalutamide et le TAA. La SSPr médiane n'a pas été atteinte dans le groupe sous apalutamide et TAA et elle était de 22,1 mois dans celui sous placebo et TAA. À 24 mois, le taux de SG était de 82,4 % dans le groupe sous apalutamide et TAA et de 73,5 % dans celui sous placebo et TAA (RRI : 0,6; IC à 95 % de 0,51 à 0,89; $p = 0,005$). Le traitement par l'apalutamide et le TAA a donc entraîné une réduction de 33 % du risque de décès. Cependant, au moment de cette analyse, aucun des groupes de traitement n'avait atteint la SG médiane; une analyse finale de ce paramètre sera effectuée après la survenue de 410 décès. Les analyses de l'efficacité menées dans les différents sous-groupes de patients en fonction du volume faible ou élevé de la maladie étaient considérées comme un objectif secondaire prédéfini. Elles montrent un avantage sur le plan de la SSPr sans égard au volume de la maladie, mais aucune différence statistiquement significative quant à la SG. L'équipe des spécialistes de la méthodologie note que ces analyses par sous-groupes devraient être considérées comme exploratoires et interprétées avec prudence. Tous les paramètres d'évaluation secondaires tendent à favoriser l'utilisation combinée de l'apalutamide et du TAA.

Résultats rapportés par les patients : aucune détérioration de la QV

La QVLS, critère exploratoire de l'étude TITAN, a été mesurée à l'aide des instruments suivants : questionnaire Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate (évaluation fonctionnelle du cancer de la prostate et du traitement), questionnaire EuroQol 5-Dimensions 5-Levels (questionnaire Euro-Qol à 5 dimensions et 5 niveaux), questionnaire BPI (Brief Pain Inventory; bref inventaire de la douleur) et version abrégée du BPI (BPI-SF).

D'après les questionnaires Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate questionnaire et EuroQol 5-Dimensions 5-Levels, la QV ne s'est détériorée ni chez les patients traités par l'apalutamide combiné au TAA ni chez ceux recevant le placebo combiné au TAA; aucune différence n'a été observée entre ces deux groupes de traitement. La plupart des patients étaient asymptomatiques au départ et leurs scores de fatigue et de douleur étaient faibles. D'après les questionnaires BPI et BPI-SF, les scores concernant la douleur et la fatigue étaient similaires dans les groupes de l'apalutamide combiné au TAA et du placebo combiné au TAA, et ils sont restés stables tout au long du traitement. Dans l'étude TITAN, tous les paramètres de mesure des résultats rapportés par les patients et de la QVLS étaient exploratoires et descriptifs.

Innocuité : profil de toxicité maîtrisable et similaire entre les groupes

Dans l'étude TITAN, la fréquence des EI de tous grades était généralement similaire entre le groupe traité par l'apalutamide combiné au TAA et celui recevant le placebo combiné au TAA. Des EI de grade 3 ou 4 sont survenus de manière équivalente dans les deux groupes de traitement (42,2 % dans le groupe sous apalutamide et TAA contre 40,8 % dans le groupe sous placebo et TAA). L'EI de grade 3 ou plus le plus couramment observé a été l'éruption cutanée, quelle qu'en soit le type, que le chercheur a considéré comme étant liée au traitement par l'apalutamide combiné au TAA (6,3 %). Des EI graves ont été signalés chez 19,8 % des patients du groupe sous apalutamide et TAA et chez 20,3 % des patients du groupe sous placebo et TAA. Des EI apparus en cours de traitement et ayant mené à son abandon ont été plus fréquents dans le groupe sous apalutamide et TAA (8,0 %) que dans celui sous placebo et TAA (5,3 %). Des EI apparus en cours de traitement et ayant entraîné le décès se sont produits chez 1,9 % des patients du groupe sous apalutamide et TAA et 3,0 % des patients du groupe sous placebo et TAA.

Les EI présentant un intérêt particulier ont été systématiquement plus fréquents chez les patients recevant l'apalutamide et le TAA que chez ceux recevant le placebo et le TAA. Ces EI comprenaient les éruptions cutanées (27,1 % c. 8,5 %), les chutes (7,4 % c. 7,0 %), les fractures (6,3 % c. 4,6 %), l'hypothyroïdie (6,5 % c. 1,1 %) et les convulsions (0,6 % c. 0,4 %). Les éruptions cutanées ont conduit à l'arrêt du traitement, à une réduction de la dose ou à l'interruption de l'administration des médicaments chez 12 (2,3 %), 28 (5,3 %) et 44 (8,4 %) patients du groupe sous apalutamide combiné au TAA, respectivement, et chez 1 (0,2 %), 4 (0,8 %) et 5 (0,9 %) patients du groupe sous placebo combiné au TAA, respectivement. Le GOC considère toutefois que les éruptions cutanées pouvaient être maîtrisées à l'aide d'une modification de la dose et d'un traitement par des stéroïdes topiques. Le risque de fracture

pourrait soulever certaines inquiétudes, car il a été supérieur de 50 % chez les patients traités par l'apalutamide combiné au TAA durant la brève période de suivi de l'étude. L'hypothyroïdie n'a pas entraîné d'arrêt du traitement ni de modification de la dose; cet effet a été surveillé au moyen du taux de thyrotropine et a été pris en charge avec de la lévothyroxine.

Limites : aucune donnée de comparaison directe avec des traitements pertinents

Comme il n'existe pas de données de comparaison directe entre l'apalutamide combiné au TAA et des comparateurs pertinents, l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS a procédé à l'analyse critique et à la synthèse de trois MR. La MR présentée par le promoteur compare l'apalutamide combiné au TAA à des comparateurs pertinents (p. ex., acétate d'abiratéron combiné à la prednisone et au TAA, et docétaxel combiné au TAA) et au TAA en monothérapie chez les patients atteints d'un CPSCm. Puisqu'aucune comparaison directe entre les traitements n'a été effectuée, il n'est pas possible de tirer des conclusions quant à l'efficacité relative de l'apalutamide combiné au TAA par rapport à l'acétate d'abiratéron ou au docétaxel. En outre, en raison de l'hétérogénéité des résultats cliniques observés dans les quatre études retenues, les estimations tirées de la MR pourraient être faussées, mais on ignore dans quelle ampleur.

L'équipe de la méthodologie de l'ACMTS a également relevé deux autres MR publiées comparant l'apalutamide à d'autres traitements, dont l'abiratéron, l'enzalutamide, le docétaxel, les bisphosphonates, le docétaxel combiné à des bisphosphonates, le célecoxib ou le célécoxib combiné à des bisphosphonates (tous ces traitements étant administrés en association avec le TAA). Les MR publiées font également état d'une hétérogénéité sur le plan clinique se rapportant aux traitements antérieurs des patients, aux caractéristiques initiales de leur maladie ou aux antécédents de castration chimique ou chirurgicale. Même si les MR publiées permettent de comparer l'apalutamide combiné au TAA à des traitements autres que le TAA en monothérapie, elles comportent une incertitude tenant aux comparaisons directes et indirectes qui appelle à la prudence dans l'interprétation des résultats.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin de traitements retardant l'évolution en CPRC

Le cancer de la prostate est le cancer le plus couramment diagnostiqué chez les hommes au Canada, à l'exclusion des cancers de la peau non mélaniques, et il représente la troisième cause de mortalité par cancer chez ce groupe. En 2020, on estime qu'il y aura 22 900 nouveaux cas de cancer de la prostate (soit un cancer sur cinq chez les hommes) et 4 100 décès. Environ 2 000 à 3 000 Canadiens recevront un diagnostic de CPSCm, qui sera traité en première intention par un TAA. Presque tous les cas de ce cancer répondent initialement au TAA, mais la maladie finit toujours par évoluer vers un CPRC. L'enzalutamide et l'abiratéron font actuellement l'objet d'un examen auprès de l'ACMTS dans le cadre du traitement du CPSCm (même si au moment de cette publication, la recommandation initiale portant sur l'abiratéron était suspendue). C'est la raison pour laquelle le CEEP a évalué les besoins en traitements permettant d'allonger la période de sensibilité à la castration.

Commentaires de cliniciens inscrits : l'apalutamide combiné au TAA est bien toléré et aussi efficace que les autres traitements par ARAT

Quatre exposés de cliniciens inscrits ont été présentés à propos de l'apalutamide combiné au TAA dans le traitement du CPSCm; ils proviennent de trois oncologues à titre individuel et d'un groupe de trois oncologues d'Action cancer Ontario. Le docétaxel et l'acétate d'abiratéron sont considérés à l'heure actuelle comme des options de traitement du CPSCm, mais ils ne sont pas offerts dans l'ensemble des provinces et des territoires. Les cliniciens s'entendent pour dire que l'apalutamide combiné au TAA est efficace chez cette population d'hommes atteints d'un cancer de la prostate, qu'il est mieux toléré que la chimiothérapie et que sa surveillance pourrait être moins contraignante que celle de l'acétate d'abiratéron combiné à la prednisone. Les principaux effets toxiques sont les éruptions cutanées, la fatigue et l'hypertension. Les contrindications sont les convulsions, l'hypothyroïdie et l'hypertension non maîtrisée. L'étude TITAN mentionne d'autres contrindications. La chimiothérapie ou la radiothérapie ont été proposées comme les traitements les plus vraisemblablement utilisés en cas de progression de la maladie sous apalutamide et TAA. Un clinicien a indiqué que l'acétate d'abiratéron représente une autre option possible dans ce contexte, et que certains patients de l'étude TITAN ont semblé tirer des bénéfices de ce traitement en deuxième intention. Les cliniciens proposent de tenir compte des préférences et des caractéristiques des patients au moment du choix de traitement entre l'apalutamide, le docétaxel et d'autres comparateurs pertinents pour les patients atteints de CPSCm à ce stade du traitement.

Valeurs et attentes des patients

Expérience des patients atteints de cancer de la prostate : accès variable aux traitements, répercussions sur la QV

Le CCSN a présenté à l'ACMTS les commentaires soumis par des patients signalant un certain nombre de symptômes liés au cancer de la prostate qui ont un effet négatif sur leur QV et entravent leurs activités quotidiennes. Les symptômes le plus souvent signalés sont la fatigue, les bouffées de chaleur, l'anxiété, la dysfonction érectile et la perte de masse musculaire. Les aidants des

patients mentionnent l'anxiété ou l'inquiétude ainsi que les heures consacrées aux rendez-vous médicaux comme faisant partie des difficultés le plus fréquemment rencontrées. Ils mentionnent aussi l'épuisement émotionnel, la gestion des médicaments, la prise en charge des effets secondaires, les modifications du mode de vie, la fatigue et les préoccupations financières (dues à l'absentéisme au travail et aux frais de transport). Les aidants mentionnent que la fatigue, l'incontinence urinaire et rectale, les éruptions cutanées graves et les saignements de nez sont parmi les effets indésirables liés au cancer ou au traitement de leur proche qui sont les plus difficiles à vivre. Les patients veulent des traitements qui aident à maîtriser la maladie, à atténuer les effets indésirables, à prolonger la survie et à maintenir la QV.

Valeurs, expériences ou attentes des patients à l'égard des traitements : meilleure maîtrise de la maladie, traitements moins toxiques et maintien de la QV

Dix-sept répondants avaient déjà reçu l'apalutamide combiné au TAA : six patients avaient reçu l'apalutamide pendant un mois au plus et onze patients l'avaient reçu pendant deux ou trois mois. La plupart des répondants ont indiqué que l'apalutamide était plus efficace que les autres traitements pour maîtriser leurs symptômes, qu'il présentait moins d'effets secondaires et qu'il était plus facile à prendre comparativement à leurs médicaments ou traitements antérieurs. En outre, ils ont signalé que l'apalutamide permettait de mieux maîtriser la progression de la maladie. La fatigue et les bouffées de chaleur figurent parmi les effets indésirables le plus souvent signalés. Le gain de poids, la perte de masse musculaire, la dysfonction érectile, les changements hormonaux, les étourdissements, la sensation d'anxiété, les nausées et les vomissements, la perte d'appétit, la diarrhée et la perte de poids ont également été rapportés. Les répondants ont aussi indiqué que les effets indésirables éprouvés pendant le traitement par l'apalutamide étaient généralement tolérables; l'incontinence fécale, la perte de masse musculaire et les symptômes dépressifs sont les moins tolérables. Les répondants considèrent qu'en général, les bénéfices de l'apalutamide l'emportent sur les effets indésirables.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

L'apalutamide est offert en comprimé de 60 mg, au prix de 28,35 \$ le comprimé. La posologie initiale recommandée en association avec le TAA est de 240 mg par jour. Un traitement de 28 jours coûte 3 175 \$, et un traitement d'un an coûte 41 384 \$ par patient (coût de l'apalutamide seulement).

Le promoteur a présenté une analyse partitionnée de la survie prenant en compte un traitement de première intention du CPSCm par l'apalutamide combiné au TAA. Les pourcentages de patients chez qui la maladie n'avait pas évolué, de ceux chez qui elle avait évolué ou encore de ceux qui étaient décédés à un moment quelconque du modèle d'horizon temporel étaient tirés de courbes de survie non mutuellement exclusives. Les patients évoluant vers un CPSCm pouvaient recevoir un ou plusieurs traitements ultérieurs, représentés par un panier de traitements approuvés par Santé Canada. Une approche par RRI a été appliquée à la fois pour la SSPr et la SG dans le modèle, utilisant le TAA comme courbe de référence, car ce traitement constitue le témoin commun parmi les études cliniques retenues aux fins de la comparaison indirecte de traitements présentée par le promoteur. Des études historiques ont été utilisées pour valider les projections sur la survie à long terme avec le TAA. Les comparateurs comprenaient le TAA, le docétaxel combiné au TAA, et l'acétate d'abiratéron combiné à la prednisone et au TAA. L'analyse du promoteur prend en compte la perspective d'un payeur public de soins de santé canadien, sur un horizon temporel de 20 ans.

Dans le scénario de référence du promoteur, l'apalutamide combiné au TAA est associé à un coût prévu de 260 274 \$ et à 5,05 années de vie ajustées en fonction de la qualité sur un horizon temporel de 20 ans. D'après les résultats d'une analyse séquentielle complète, l'apalutamide combiné au TAA est très fortement dominé par l'acétate d'abiratéron combiné à la prednisone et au TAA, ce qui indique que ce traitement est associé à un rapport coût/efficacité différentiel plus élevé que celui par le docétaxel combiné au TAA et au deuxième traitement le plus efficace (à savoir l'apalutamide combiné au TAA).

Les principales limites suivantes ont été relevées :

- Il existe de l'incertitude concernant la durée de l'effet du traitement et l'extrapolation à long terme des données sur la SG. L'approche choisie par le promoteur dans le modèle semble surestimer la survie des patients.
- Le promoteur a appliqué de manière inappropriée des valeurs d'utilités dépendantes des traitements, ce qui devrait être pris en compte dans la structure du modèle, sans égard à l'attribution des traitements. En outre, des valeurs de désutilité attribuées aux EI, qui étaient considérées comme importantes sur le plan clinique, ont été exclues des analyses de référence.
- Un horizon temporel de courte échéance a été utilisé; cependant, lorsque les interventions évaluées ont des effets différentiels sur la mortalité, le recours à un horizon temporel à vie s'avère plus approprié.
- L'ajustement des coûts des médicaments en fonction de l'intensité des doses a conduit à une sous-estimation du coût des traitements.

- La séquence d'administration des traitements ultérieurs n'est pas complètement prise en compte dans le modèle, ce qui en limite l'application à la pratique clinique.
- Les coûts du docétaxel sont surestimés, car ils ne prennent en compte que la plus forte teneur du médicament.

Le scénario de référence de l'ACMTS reflète l'apport de changements aux paramètres suivants : utilisation d'utilités liées aux états de santé indépendantes de l'attribution des traitements et inclusion des valeurs de désutilité attribuées aux EI, correction du calcul des coûts du docétaxel, révision de l'intensité des doses, ajustement des taux de mortalité afin d'inclure les décès non liés au cancer et allongement de l'horizon temporel.

Les résultats de la nouvelle analyse de l'ACMTS s'alignent sur ceux du scénario de référence du promoteur, et indiquent que l'apalutamide combiné au TAA est fortement dominé par le docétaxel combiné au TAA et par l'acétate d'abiratéron combiné à la prednisone et au TAA. Une réduction approximative de prix de 60 % à 70 % et de 80 %, respectivement, peut améliorer le rapport coût/efficacité de l'apalutamide combiné au TAA chez les patients atteints d'un CPSCm, pour un seuil de disposition à payer de 100 000 \$ et de 50 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité.

Plusieurs limites ont été relevées que l'ACMTS n'a pas été en mesure de résoudre; par exemple, la structure du modèle a empêché l'ACMTS d'explorer les effets en aval du traitement ultérieur et la baisse de l'effet du traitement.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

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

Afin d'évaluer la faisabilité de mise en œuvre d'une recommandation de l'apalutamide combiné au TAA chez les patients atteints de CPSCm, le promoteur a présenté une analyse d'impact budgétaire à l'échelle du Canada, couvrant une période de trois ans. Le CEEP et le GOE notent que les hypothèses concernant les parts de marché de l'apalutamide fournies par le promoteur, les données sur l'incidence du cancer de la prostate et les coûts des médicaments sont les principaux facteurs qui influencent l'impact budgétaire. D'après les nouvelles analyses de l'ACMTS, l'impact budgétaire prévu est de 28 574 855 \$ sur trois ans, avec des variations allant de 30 727 343 \$ à 37 246 547 \$, selon le scénario. Toutefois, l'analyse d'impact budgétaire de l'ACMTS utilise des hypothèses concernant les parts de marché qui sont fournies par le promoteur, mais comme ces projections sont considérées comme faibles par le CEEP, une augmentation de la part de marché de l'apalutamide entraînera une hausse substantielle de l'impact budgétaire.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

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

Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation

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

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Le D^r Avram Denburg, qui n'était pas présent à la réunion.
- Le D^r Christopher Longo, qui n'était pas présent pour les discussions et les délibérations sur cet examen.
- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

Comme la recommandation initiale satisfait les critères de conversion rapide en recommandation finale, il n'y a pas eu de reconsidération, de délibération et de vote en vue de la recommandation finale.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de l'apalutamide (Erleada) dans le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration, un membre est en conflit d'intérêts réel, potentiel ou apparent et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA, aucun membre n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patients, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Janssen, propriétaire des données, n'a pas consenti à la divulgation de renseignements cliniques; par conséquent, cette information a été caviardée dans les rapports d'orientation accessibles au public.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Le GCP désire savoir si les patients suivants seraient admissibles ou non au traitement combinant l'apalutamide et le TAA : <ul style="list-style-type: none"> ○ patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus; ○ patients ayant déjà reçu un TAA pendant plus de six mois. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lors de l'étude TITAN, les participants devaient avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. Le GOC note qu'on ne peut donc pas formellement conclure à partir de cette étude que le traitement procure un bénéfice chez les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus. Cependant, le CEEP, à l'instar du GOC, estime qu'il serait raisonnable d'offrir l'apalutamide combiné au TAA aux patients présentant un bon indice fonctionnel, compte tenu de l'expérience clinique et du profil d'effets indésirables maîtrisables du traitement. • Dans l'étude TITAN, on acceptait un TAA antérieur de six mois dans le cadre d'un traitement adjuvant ou néoadjuvant, à condition que celui-ci ait pris fin plus d'un an avant le moment de la randomisation. Le CEEP et le GOC sont d'accord pour dire que l'administration d'un traitement combinant l'apalutamide et le TAA aux patients ayant déjà reçu un TAA pendant plus de six mois, précédé par un traitement local, est acceptable, à condition que le TAA ait pris fin plus d'un an avant l'instauration du traitement par l'apalutamide.
<ul style="list-style-type: none"> • Le GCP souhaite déterminer si un sous-groupe particulier de patients exposés à un risque élevé (p. ex., score de Gleason de 8 à 10, taux d'APS élevé au diagnostic) serait plus susceptible de tirer des bénéfices de l'ajout de l'apalutamide au TAA dans le cadre du traitement du CPSCm. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'étude TITAN a inclus des patients ayant un score de Gleason de plus de 7 et un taux d'APS accru lors du diagnostic. Le CEEP partage l'avis du GOC et des cliniciens inscrits indiquant qu'il n'y a pas de sous-groupe particulier de patients exposés à un risque élevé qui serait plus susceptible de retirer des bénéfices du traitement combinant l'apalutamide et le TAA.
<ul style="list-style-type: none"> • Le GCP note qu'il faudrait pour une durée limitée se pencher sur les besoins des patients qui reçoivent actuellement d'autres traitements (p. ex., TAA en monothérapie pendant plus de six mois) chez qui la maladie n'a pas évolué. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP partage l'avis du GOC indiquant que les patients qui reçoivent actuellement d'autres traitements pour la prise en charge d'un CPSCm (p. ex., TAA en monothérapie pendant plus de six mois) et chez qui la maladie n'a pas évolué ne devraient pas être admissibles à l'apalutamide.
<ul style="list-style-type: none"> • Le GCP note qu'il faudrait pour une durée limitée se pencher sur les besoins des patients qui ont récemment été traités (p. ex., docétaxel pendant six cycles) et chez qui la maladie n'a pas évolué. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP partage l'avis du GOC indiquant que les patients qui ont récemment été traités (p. ex., par six cycles de docétaxel) et chez qui la maladie n'a pas évolué pourraient être admissibles à l'apalutamide combiné au TAA et pris en charge pendant une durée limitée.
<ul style="list-style-type: none"> • Le GCP désire obtenir plus de renseignements sur la préférence à l'égard d'un traitement par : <ul style="list-style-type: none"> ○ l'apalutamide ou le docétaxel dans la prise en charge du CPSCm; ○ l'apalutamide ou l'abiratérone chez les patients exposés à un risque élevé. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'étude TITAN a réparti au hasard les patients au TAA combiné à l'apalutamide ou au TAA en monothérapie. À l'instar du GOC, le CEEP estime qu'on manque de données comparatives directes entre l'apalutamide et d'autres traitements, notamment le docétaxel ou l'abiratérone. Il prend note des limites de la MR relevées par l'équipe de la méthodologie et convient que cela soulève des préoccupations ayant trait à l'hétérogénéité des méthodologies et des populations des études. Le CEEP partage l'avis du GOC et de l'équipe de la méthodologie et met en garde contre les conclusions tirées de la MR à propos de l'ampleur de l'effet de l'apalutamide combiné au TAA comparativement à d'autres traitements, en l'absence de données directes et plus robustes obtenues dans le cadre d'essais randomisés. Le choix du traitement devrait se fonder sur les préférences du patient, le profil d'effets secondaires et le schéma thérapeutique.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Le GCP désire obtenir des renseignements sur le schéma approprié pour traiter un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration après l'administration d'apalutamide combiné au TAA dans le contexte d'une maladie sensible à la castration. Les traitements du cancer métastatique résistant à la castration incluent l'abiratérone, l'enzalutamide et la chimiothérapie. 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP n'est pas en mesure de proposer une recommandation éclairée au sujet de la séquence optimale des traitements du cancer de la prostate résistant à la castration après l'administration d'apalutamide combiné au TAA dans le contexte d'une maladie sensible à la castration, notant qu'il n'existe pas suffisamment de données probantes pour évaluer cette situation clinique. Les provinces et les territoires devront aborder cette question au moment de la mise en œuvre du remboursement du traitement par l'apalutamide combiné au TAA. L'élaboration d'une approche nationale visant à élaborer des lignes directrices de pratique clinique serait utile à cet égard.

APS = antigène prostatique spécifique; CPSCm = cancer de la prostate sensible à la castration métastatique; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; MR = métaanalyse en réseau; TAA = traitement antiandrogénique.