

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Darolutamide (Nubeqa)

Indication : Dans le traitement du cancer de la prostate sensible à la castration, en combinaison avec le docétaxel

Promoteur : Bayer

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Nubeqa?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Nubeqa dans le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPMSC), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Nubeqa ne doit être remboursé que chez les patients atteints de CPMSC admissibles à la chimiothérapie qui sont en assez bonne santé (qui ont donc un bon indice fonctionnel). Les patients ne doivent pas avoir déjà reçu de traitement antiandrogénique (TAA) ciblant la maladie métastatique pendant plus de six mois, avoir terminé de recevoir un TAA contre la maladie non métastatique au cours de l'année précédente ou avoir déjà reçu d'autres traitements à action générale contre le CPMSP.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Nubeqa ne doit être remboursé que s'il est offert en combinaison avec le docétaxel et un TAA, et il ne doit pas être administré avec d'autres anticancéreux. Le médicament doit être prescrit par un oncologue ayant l'expérience de la prise en charge du cancer de la prostate, et son prix doit être réduit.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes d'un essai clinique montrent que le traitement par Nubeqa améliore la survie chez les patients atteints d'un CPMSC davantage que le traitement actuellement disponible (le docétaxel combiné à un TAA).
- L'ajout de Nubeqa à la combinaison du docétaxel et d'un TAA pourrait répondre à certains besoins importants des patients, notamment d'améliorer la survie et de retarder la progression vers un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, l'aggravation de la douleur et les complications causées par la propagation du cancer aux os.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Nubeqa ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Nubeqa devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 39 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer de la prostate métastatique sensible à la castration?

Le cancer de la prostate métastatique est un cancer de la prostate qui s'est propagé à d'autres parties de l'organisme. Le CPMSC désigne un cancer de la prostate métastatique répondant au traitement qui abaisse les taux de testostérone dans l'organisme. Les patients atteints d'un CPMSC ont souvent de la difficulté à uriner et ressentent de la douleur liée à la propagation du cancer aux os. On estime que 24 600 personnes auront reçu un diagnostic de cancer de la prostate en 2022, dont 9 % présenteront une maladie métastatique.

Besoins non comblés en contexte de cancer de la prostate métastatique sensible à la castration

Les traitements du CPMSC sont efficaces, mais il n'existe toujours pas de traitement curatif. Des traitements qui prolongent la survie tout en améliorant ou en maintenant la qualité de vie des patients sont nécessaires.

Combien coute Nubeqa?

Le traitement par Nubeqa devrait couter environ 3 175 \$ par cycle de 28 jours, par patient.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du darolutamide dans le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPMSC), en combinaison avec le docétaxel sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

Justification

Un essai contrôlé randomisé (ECR) de phase III, multicentrique et mené en double insu (ARASENS) montre que le traitement par le darolutamide en combinaison avec le docétaxel et un traitement antiandrogénique (TAA) procure un avantage clinique additionnel aux patients atteints d'un CPMSC de novo ou métachrone comparativement au docétaxel combiné à un TAA. L'essai ARASENS montre aussi que le traitement par le darolutamide en combinaison avec le docétaxel et un TAA est associé à des améliorations statistiquement significatives et cliniquement importantes de la survie globale (SG) (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,68; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,57 à 0,80; $P < 0,0001$) comparativement au docétaxel combiné à un TAA. Les analyses des critères d'évaluation secondaires appuient l'efficacité du darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA pour ce qui est de retarder la progression vers un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPMRC), le besoin d'un traitement antinéoplasique subséquent, l'aggravation de la douleur, et les événements squelettiques symptomatiques comparativement au docétaxel combiné à un TAA.

Les patients souhaitent avoir des traitements qui améliorent la survie, retardent l'apparition des symptômes et le besoin d'une chimiothérapie subséquente, présentent peu d'effets secondaires, maintiennent la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et sont faciles à administrer. À la lumière de toutes les données probantes, le CEEP conclut que le darolutamide en combinaison avec le docétaxel et un TAA répond à certains des besoins ciblés par les patients sur le plan de l'amélioration de la survie et du report de la progression vers un CPMRC, de l'aggravation de la douleur et des événements squelettiques symptomatiques.

Puisque le comparateur utilisé dans l'essai clinique ne reflète pas le traitement de référence actuel, les données cliniques comparatives utilisées dans le modèle économique sont fondées sur la méta-analyse en réseau (MR) soumise par le promoteur. Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le darolutamide et aux prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts de médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA est de 156 172 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement à l'acétate d'abiratéron combiné à un TAA. À ce RCED, le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ chez les patients atteints d'un CPMSC. Une réduction du prix est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par le darolutamide en combinaison avec le docétaxel et un TAA est seulement prescrit aux patients atteints d'un CPMSC qui répondent à tous les critères suivants :</p> <p>1.1. sont admissibles à la chimiothérapie;</p> <p>1.2. ont un bon indice fonctionnel.</p>	<p>Les données probantes de l'essai ARASENS montrent que le traitement par le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA entraîne une amélioration cliniquement importante de la SG comparativement au docétaxel combiné à un TAA chez les patients atteints d'un CPMSC. L'essai ARASENS admet les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1.</p>	—
<p>2. Les patients reçoivent en concomitance une hormone de libération de la gonadotropine ou ont subi une orchidectomie bilatérale.</p>	<p>En plus du darolutamide et du docétaxel, les patients admis à l'essai ARASENS ont reçu une hormone de libération de la gonadotropine en concomitance ou ont subi une orchidectomie bilatérale.</p>	—
<p>3. Les patients ne reçoivent pas le traitement par le darolutamide combiné au docétaxel s'ils répondent à l'un des critères suivants :</p> <p>3.1. ont reçu un traitement ciblant la voie du récepteur aux androgènes, une chimiothérapie ou une immunothérapie contre le cancer de la prostate;</p> <p>3.2. ont reçu un TAA contre la maladie métastatique pendant plus de six mois ou ont terminé de recevoir un TAA adjuvant contre la maladie non métastatique au cours de l'année précédente.</p>	<p>Les patients ayant reçu un traitement ciblant la voie du récepteur aux androgènes, une chimiothérapie ou une immunothérapie contre le cancer de la prostate sont exclus de l'essai ARASENS. Les patients admis à l'essai ARASENS n'avaient jamais été traités par un TAA ou avaient amorcé un TAA pas plus de 12 semaines auparavant.</p>	—
Arrêt du traitement		
<p>4. Le traitement par le darolutamide combiné au docétaxel est arrêté si l'une des situations suivantes se présente :</p> <p>4.1. progression de la maladie fondée sur des facteurs cliniques et radiographiques et sur le taux d'ASP;</p> <p>4.2. apparition d'effets toxiques inacceptables.</p>	<p>Les patients de l'essai ARASENS pouvaient poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie symptomatique ou la survenue d'effets toxiques inacceptables.</p>	—
<p>5. L'évaluation de la progression de la maladie est fondée sur des examens cliniques et radiographiques et un test de l'ASP tous les trois à six mois ou à la discrétion du médecin.</p>	<p>La réponse au traitement est évaluée toutes les 12 semaines dans l'essai ARASENS. Selon les commentaires du clinicien expert, dans la pratique clinique, l'évaluation clinique et le test de l'ASP sont effectués tous les trois mois la première année et tous les six mois par la suite.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prescription		
6. Le darolutamide combiné au docétaxel est prescrit par un oncologue ayant une expertise dans la prise en charge du cancer de la prostate.	Permet de veiller à ce que le darolutamide combiné au docétaxel soit prescrit seulement aux patients appropriés, et à ce que les effets secondaires soient pris en charge adéquatement.	—
7. Le darolutamide n'est pas prescrit en combinaison avec des anticancéreux autres que le docétaxel combiné à un TAA.	Il n'y a pas de données probantes pour appuyer l'usage concomitant d'un anticancéreux autre qu'un TAA et le docétaxel.	—
Prix		
8. Le prix est réduit.	Le RCED du darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA est de 156 172 \$ comparativement à l'acétate d'abiratéron combiné à un TAA. Une réduction du prix du darolutamide d'au moins 58 % est nécessaire pour que le schéma thérapeutique atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à l'acétate d'abiratéron combiné à un TAA.	—

ASP = antigène spécifique de la prostate; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CPMSC = cancer de la prostate métastatique sensible à la castration; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; TAA = traitement antiandrogénique

Points de discussion

- Les patients expriment le besoin d'avoir un traitement efficace à long terme, qui entraîne peu d'effets secondaires et qui maintient la QVLS. Les analyses des critères d'évaluation secondaires appuient l'efficacité du darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA pour ce qui est de retarder la progression vers un CPMRC, le besoin d'un traitement antinéoplasique subséquent, l'aggravation de la douleur et les événements squelettiques symptomatiques comparativement au docétaxel combiné à un TAA. L'essai ARASENS évalue la QVLS au moyen de l'évaluation fonctionnelle du traitement anticancéreux et du questionnaire sur les symptômes du cancer de la prostate à 17 éléments du National Comprehensive Cancer Network (NCCN-FACT FPSI-17), lesquels reflètent les symptômes courants (p. ex., douleur, difficulté à uriner) et les effets secondaires liés au traitement (p. ex., fatigue, gain de poids, diminution de la fonction sexuelle) qui sont pertinents pour les patients. Cependant, en raison des limites de l'analyse statistique de ce critère d'évaluation, le CEEP n'est pas en mesure de tirer de conclusions fermes concernant l'effet du darolutamide sur la QVLS.
- Lorsque l'essai ARASENS a été conçu, l'utilisation du docétaxel combiné à un TAA était le traitement de référence et un comparateur adéquat. Actuellement, le docétaxel dans le traitement du CPMSC est peu utilisé et la plupart des personnes atteintes d'un CPMSC au Canada reçoivent maintenant un traitement ciblant la voie du récepteur aux androgènes (TVRA) combiné à un TAA. Le CEEP discute des données probantes indirectes comparant le darolutamide combiné à un TAA et au docétaxel à d'autres traitements, notamment le

docétaxel, l'acétate d'abiratéronne, l'enzalutamide ou l'apalutamide en combinaison avec un TAA. Les résultats des trois MR concordent avec les résultats de l'essai ARASENS pour ce qui est de l'avantage sur le plan de la survie globale observé avec le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA comparativement au docétaxel combiné à un TAA, bien que les résultats de ces MR soient incertains. Les résultats en matière de SG des comparaisons indirectes entre le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA, et un TVRA combiné à un TAA sont incertains. La principale préoccupation dans les MR est le potentiel d'hétérogénéité entre les études, ce qui introduit un biais dont l'importance est inconnue dans les résultats.

- Dans l'essai ARASENS, le profil d'innocuité du darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA est globalement semblable à celui du docétaxel combiné à un TAA, et il n'y a pas de préoccupations graves liées à l'innocuité additionnelles.
- Les données économiques sont incertaines, particulièrement les résultats imprécis de la comparaison de traitements indirecte du promoteur entre, d'une part, le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA et, d'autre part, les schémas thérapeutiques comprenant un TVRA combiné à un TAA. Par conséquent, le RCED pourrait être sous-estimé, et une réduction du prix plus importante pourrait être justifiée.

Contexte

Le cancer de la prostate est le cancer le plus courant et le troisième cancer le plus mortel chez les hommes au Canada. On estime que 24 600 personnes auront reçu un diagnostic de cancer de la prostate en 2022. Le CPMSC désigne un cancer qui répond à un TAA. Les métastases osseuses sont courantes et souvent accompagnées de douleur aux os. Des complications squelettiques liées à la maladie, comme la fracture pathologique et la compression de la moelle spinale, peuvent survenir. La progression vers un CPMRC, un état de la maladie associé à une morbidité, à une mauvaise QVLS et à un mauvais pronostic, survient malgré l'administration du traitement de référence. La survie médiane des patients atteints d'un CPMSC est d'environ cinq ans, mais la survie varie beaucoup d'un patient à l'autre.

L'intensification du traitement par le docétaxel ou un TVRA combiné à un TAA est le traitement de référence chez les patients atteints d'un CPMSC. Ce traitement améliore la survie et retarde la progression de la maladie, bien qu'il ne permette pas la guérison. Récemment, la trithérapie par l'acétate d'abiratéronne, la prednisone + docétaxel et un TAA est aussi utilisée dans la pratique clinique à la lumière de nouvelles données probantes issues d'essais cliniques. Cette trithérapie est simultanément examinée par l'ACMTS dans le traitement du CPMSC.

Le darolutamide est approuvé par Santé Canada dans le traitement du CPMSC en combinaison avec le docétaxel. Le darolutamide est un TVRA. Il est offert en comprimé oral de 300 mg; la posologie recommandée dans la monographie est de 600 mg deux fois par jour, ce qui correspond à une dose quotidienne totale de 1 200 mg, jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'effets toxiques inacceptables. Les patients recevant le darolutamide devraient également recevoir un analogue de l'hormone de libération de la gonadotropine en concomitance ou avoir subi une orchidectomie bilatérale.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- l'examen d'un ECR de phase III, une comparaison de traitements indirecte (CTI) fournie par le promoteur et deux CTI publiées portant sur les patients atteints d'un CPMSC;
- les points de vue de patients recueillis par des groupes de défense des intérêts des patients, soit la Société canadienne du cancer (SCC) et le Réseau canadien des survivants du cancer (RCSC);
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du CPMSC;
- les observations de sept groupes de cliniciens : la British Columbia Cancer Agency; la Société canadienne du cancer; les oncologues en génito-urinaire des provinces des Maritimes; le centre de cancérologie Allan Blair; le centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa – groupe d'oncologie génito-urinaire; le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers génito-urinaires de Santé Ontario – Action Cancer Ontario; et le groupe des maladies génito-urinaires du centre de cancérologie du sud-est de l'Ontario;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, le RCSC et la SCC, ont soumis des commentaires aux fins de cet examen. Le RCSC a recueilli des données au moyen d'un sondage en ligne; 24 patients atteints d'un cancer de la prostate (dont 6 ayant un diagnostic de maladie métastatique) et 2 aidants y ont répondu. La SCC a sondé et interrogé 39 patients atteints d'un CPMSC et 2 aidants. Dans les deux documents, tous les patients sont canadiens et huit patients ont reçu le darolutamide.

Les répondants de la SCC indiquent que les symptômes associés au CPMSC ont un impact négatif modéré ou grave sur leur capacité à avoir des rapports sexuels, à travailler, à faire de l'exercice, à voyager, à respecter leurs obligations familiales et à maintenir une bonne santé mentale. Les effets secondaires courants des traitements actuellement offerts qui ont été mentionnés par les patients des deux groupes sont les changements à la libido et à la fonction sexuelle, les bouffées de chaleur, la fatigue, la perte de masse musculaire, l'incontinence et le gain de poids. Cinq patients du groupe du RCSC ont noté leur expérience du darolutamide comparativement à d'autres traitements. Quatre de ces patients indiquent que le darolutamide est plus facile à prendre et maîtrise mieux la progression de la maladie; trois patients affirment avoir observé une réduction des effets secondaires comparativement aux traitements actuels, et un patient indique que le darolutamide maîtrise mieux les symptômes. Les événements indésirables notés par les répondants ayant reçu le darolutamide concordent avec ceux des traitements actuellement offerts. Dans les deux documents, les répondants indiquent qu'ils aimeraient voir de futurs traitements qui

retardent l'apparition des symptômes et le besoin de suivre une chimiothérapie, entraînent moins d'effets secondaires, améliorent la survie, sont faciles à utiliser et leur permettent de maintenir leur QVLS.

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Bien qu'il existe actuellement deux stratégies d'intensification du traitement utilisant la chimiothérapie ou un TVRA qui peuvent améliorer les résultats à long terme comparativement au TAA seul, elles ne permettent pas la guérison. Un fort besoin de prolonger la survie tout en améliorant et maintenant la qualité de vie globale demeure. Les cliniciens experts s'attendent à ce que la trithérapie par le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA soit considérée comme une option de première intention chez les patients atteints d'un CPMSC qui sont admissibles à une chimiothérapie cytotoxique. Ils notent qu'un changement majeur dans le modèle de prescription est peu probable en l'absence de données probantes directes comparant la trithérapie par le darolutamide au TVRA combiné à un TAA, le schéma thérapeutique le plus couramment prescrit au Canada actuellement.

Il n'y a pas de consensus parmi les cliniciens au Canada quant aux patients qui devraient être admissibles à la trithérapie; une discussion au cas par cas est habituellement nécessaire entre le patient et le médecin traitant. Les cliniciens experts conviennent que la trithérapie par le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA devrait être offerte à tous les patients atteints d'un CPMSC qui sont admissibles à la chimiothérapie cytotoxique.

La réponse au traitement est généralement évaluée à partir de l'état clinique, de la réponse radiologique et de la réponse liée au taux d'ASP, et la fréquence de l'évaluation varie grandement dans la pratique clinique. L'arrêt du traitement est envisagé chez les patients présentant des effets toxiques inacceptables ou une progression de la maladie (progression clinique, radiologique ou relative au taux d'ASP). De plus, la progression rapide et l'absence d'avantage clinique continu peuvent justifier l'amorce d'un traitement subséquent.

Groupe de cliniciens

Sept groupes de cliniciens ont fourni des observations : la British Columbia Cancer Agency (12 cliniciens); la Société canadienne du cancer (12 cliniciens); les oncologues en génito-urinaire des provinces des Maritimes (5 cliniciens); le centre de cancérologie Allan Blair (5 cliniciens); le centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa – groupe d'oncologie génito-urinaire (3 cliniciens); le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers génito-urinaires de Santé Ontario – Action Cancer Ontario (4 cliniciens); et le groupe des maladies génito-urinaires du centre de cancérologie du sud-est de l'Ontario (2 cliniciens). Les divers groupes de cliniciens notent que les objectifs des traitements actuels sont d'atténuer le fardeau des symptômes, de prolonger la survie et de retarder la progression de la maladie. Le traitement actuel du CPMSC comprend soit la chimiothérapie (docétaxel) ou un inhibiteur du récepteur aux androgènes de deuxième génération (c.-à-d. l'acétate d'abiratéron combiné à la prednisone, l'enzalutamide ou l'apalutamide) combiné à un TAA. Le CPMSC est incurable, et le traitement à action générale échoue chez de nombreux patients peu après son amorce. Les groupes mettent l'accent sur le besoin non comblé important de traitements qui améliorent la survie et augmentent la QVLS et la durée de la réponse au traitement tout en occasionnant peu d'effets toxiques. Quant à la place du traitement dans l'arsenal thérapeutique, les groupes de cliniciens affirment que le darolutamide serait utilisé en première intention pour le CPMSC en combinaison avec un TAA et le docétaxel chez les patients aptes à suivre

une chimiothérapie. La réponse au traitement serait évaluée au moyen du taux d'ASP, de la réponse radiographique et de l'évaluation clinique (c.-à-d. aggravation de la douleur ou des symptômes). Le traitement serait habituellement arrêté en cas de progression de la maladie (progression radiologique, symptomatique ou relative au taux d'ASP) ou de survenue d'effets toxiques inacceptables.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions de mise en œuvre qui pourraient être soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponses
Comparateurs pertinents	
<p>Le comparateur dans l'essai ARASENS est le docétaxel combiné à un TAA.</p> <p>D'autres comparateurs remboursés par les régimes publics dans ce contexte thérapeutique sont l'apalutamide combiné à un TAA, l'enzalutamide combiné à un TAA, et l'acétate d'abiratérone combiné à la prednisone et à un TAA. Les patients recevant un TVRA combiné à un TAA peuvent avoir été traités successivement par le docétaxel.</p> <p>Comment le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA se compare-t-il aux autres traitements remboursés par les régimes publics?</p>	<p>Dans l'examen clinique de l'ACMTS, on rapporte que l'efficacité comparative du darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA par rapport à l'enzalutamide combiné à un TAA, à l'apalutamide combiné à un TAA, et à l'acétate d'abiratérone combiné à la prednisone et à un TAA en ce qui concerne la SG, le délai avant la progression vers un CPRC et la SSPr chez les adultes atteints d'un CPMSC est évaluée dans les trois MR incluses. Cependant, les données probantes sont incertaines en raison de limites méthodologiques ainsi que des intervalles de confiance larges, ce qui empêche de tirer des conclusions fermes.</p>
<p>Il y a actuellement un examen en vue du remboursement sans promoteur en cours pour l'acétate d'abiratérone combiné à la prednisone, à un TAA et au docétaxel dans le traitement du CPMSC (essai PEACE-1).</p> <p>Comment le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA se compare-t-il à l'acétate d'abiratérone combiné à la prednisone, à un TAA et au docétaxel?</p>	<p>L'examen clinique de l'ACMTS ne relève pas de données probantes comparatives entre la trithérapie par le darolutamide et la trithérapie par l'acétate d'abiratérone. L'absence de telles données probantes représente une lacune dans les données portant sur le traitement du CPMSC.</p>
Amorce du traitement	
<p>Les patients ayant des métastases aux nœuds lymphatiques régionaux seulement ne sont pas admissibles à l'essai ARASENS. Si le remboursement du darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA est recommandé, les patients ayant des métastases aux nœuds lymphatiques régionaux devraient-ils être exclus?</p>	<p>Le CEEP et les cliniciens experts conviennent qu'il n'y a pas de raison irréfutable d'exclure les patients ayant des métastases aux nœuds lymphatiques régionaux et que ces patients pourraient tirer avantage du darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA à long terme.</p>
<p>Les critères d'admissibilité à l'essai ARASENS incluent un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. Les résultats de l'essai sont-ils généralisables aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG \geq 2?</p>	<p>Le CEEP et les cliniciens experts notent que l'exigence relative à l'indice fonctionnel pour déterminer l'admissibilité au traitement est moins stricte dans la pratique clinique.</p> <p>Un clinicien expert indique également qu'il est connu que les patients ayant un mauvais indice fonctionnel ont peu de chances de tolérer</p>

Questions de mise en œuvre	Réponses
	<p>la chimiothérapie cytotoxique; cependant, certains patients ont un indice fonctionnel ECOG de départ > 2 et présentent une amélioration clinique importante et rapide après l'amorce d'un traitement par un TAA. Ces patients pourraient être admissibles au darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA.</p> <p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts, à savoir qu'il ne faut pas nécessairement exclure les patients ayant un mauvais indice fonctionnel de départ et que leur état médical général doit être évalué de façon exhaustive.</p>
<p>Les patients qui reçoivent un TAA en traitement adjuvant et qui ont terminé leur traitement plus d'un an auparavant (c.-à-d. qui sont considérés comme présentant une sensibilité aux hormones) devraient-ils être admissibles au darolutamide combiné à un TAA et au docétaxel?</p>	<p>À l'instar des cliniciens experts, le CEEP convient que pour recevoir la trithérapie, les patients doivent présenter une sensibilité aux hormones au début du traitement. Par conséquent, les patients qui reçoivent un TAA en traitement adjuvant et qui ont terminé leur traitement plus d'un an auparavant devraient être admissibles au darolutamide combiné à un TAA et au docétaxel.</p>
<p>Les résultats de l'essai ARASENS sont-ils uniformes entre les patients ayant une maladie à risque élevé à faible risque?</p>	<p>Dans l'examen clinique de l'ACMTS, on rapporte que l'essai ARASENS évalue des sous-groupes de patients ayant un score de Gleason de départ inférieur à 8 ou d'au moins 8, et les résultats sont cohérents entre les sous-groupes.</p>
<p>Dans l'essai ARASENS, les patients devaient avoir amorcé leur TAA (\pm un antiandrogène de première génération), mais pas plus de 12 semaines avant la répartition aléatoire.</p> <p>Les recommandations de l'ACMTS concernant l'apalutamide et l'enzalutamide en combinaison avec un TAA dans le traitement du CPMSC précisent que le patient ne doit pas avoir reçu de TAA pour la maladie métastatique ou doit avoir amorcé un TAA pour la maladie métastatique dans les six derniers mois. Les critères d'admissibilité au darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA devraient-ils concorder avec ces recommandations?</p>	<p>À l'instar du CEEP, les cliniciens experts conviennent qu'il serait approprié d'utiliser le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA chez les patients n'ayant jamais reçu de TAA ou ayant amorcé un TAA dans les six mois précédant l'amorce de l'intensification puisqu'il est raisonnable de s'attendre à ce qu'ils présentent une sensibilité aux hormones au début du traitement.</p>
Cessation du traitement	
<p>Les patients qui ne tolèrent pas les six cycles de docétaxel devraient-ils pouvoir poursuivre avec le darolutamide et le TAA?</p>	<p>Le CEEP et les cliniciens experts conviennent que les patients qui ne tolèrent pas le docétaxel devraient pouvoir poursuivre avec le darolutamide et le TAA.</p>
<p>Les patients qui ne tolèrent pas le darolutamide devraient-ils pouvoir passer à un autre TVRA combiné au docétaxel et à un TAA s'ils respectent tous les autres critères?</p>	<p>Les cliniciens experts indiquent qu'il est peu probable que les patients ne tolèrent pas le darolutamide; cependant, dans le cas d'une intolérance au darolutamide, le passage à un TVRA différent (c.-à-d. l'acétate d'abiratérone) combiné au docétaxel et à un TAA ou à un TVRA combiné à un TAA est considéré comme approprié sur le plan clinique. Cependant, le CEEP n'a pas examiné de données probantes qui appuient le passage à un autre TVRA dans ce contexte.</p>
<p>Dans l'essai ARASENS, les patients poursuivaient le traitement par le darolutamide jusqu'à la progression de la maladie symptomatique ou la survenue d'effets toxiques inacceptables. Dans les recommandations de l'ACMTS concernant l'enzalutamide et l'apalutamide combiné à un</p>	<p>Le CEEP et les cliniciens experts notent que, dans la pratique clinique, la progression de la maladie est généralement déterminée par une combinaison de facteurs cliniques et radiologiques et relatifs au taux d'ASP.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponses
TAA dans le traitement du CPMSC, le traitement est arrêté en cas de progression de la maladie ou de survenue d'effets toxiques inacceptables. Les critères d'arrêt du darolutamide devraient-ils concorder avec ceux des recommandations précédentes de l'ACMTS?	Ils conviennent qu'il est raisonnable d'uniformiser les critères d'arrêt du darolutamide à ceux des autres TVRA.
Généralisabilité	
Les patients ayant récemment amorcé un traitement par le docétaxel combiné à un TAA contre le CPMSC devraient-ils être pouvoir ajouter le darolutamide? Le cas échéant, quel est l'échéancier approprié?	<p>Le CEEP et les cliniciens experts notent qu'il n'y a actuellement pas de données cliniques pour orienter l'ajout du darolutamide chez les patients ayant récemment amorcé un traitement par le docétaxel combiné à un TAA.</p> <p>Les cliniciens experts indiquent que l'ajout du darolutamide au docétaxel combiné à un TAA serait raisonnable s'il survient dans les six premiers mois du traitement. Le CEEP indique que cet ajout serait raisonnable si le patient reçoit le docétaxel et ne montre pas de progression de la maladie.</p>
Les patients recevant un TVRA (apalutamide, enzalutamide, ou acétate d'abiratérone combiné à la prednisone) combiné à un TAA contre le CPMSC devraient-ils pouvoir passer au darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA au moment où le remboursement sera accordé?	<p>Le CEEP et les cliniciens experts notent qu'il n'y a actuellement pas de données probantes pour orienter le passage d'un TVRA combiné à un TAA existant au darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA.</p> <p>Le CEEP et les cliniciens experts notent qu'il s'agit d'un scénario clinique peu probable puisqu'il serait inhabituel dans la pratique clinique d'envisager de changer le schéma thérapeutique d'un patient dont la maladie est bien maîtrisée. Il est rare qu'un médecin traitant envisage de passer d'un TVRA combiné à un TAA à une trithérapie, sauf dans la phase initiale du traitement (soit dans les trois mois suivant l'amorce du TAA).</p>

CPMSC = cancer de la prostate métastatique sensible à la castration; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; SSPr = survie sans progression radiographique; TAA = traitement antiandrogénique; TVRA = traitement ciblant la voie du récepteur aux androgènes

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description de l'étude

La revue systématique de l'ACMTS cible un essai pertinent, l'essai ARASENS, qui est un ECR de phase III en double insu comparant le darolutamide (600 mg deux fois par jour) au placebo, tous deux en combinaison avec le docétaxel (75 mg/m² par perfusion intraveineuse tous les 21 jours pendant 6 cycles) et un TAA chez des patients atteints d'un CPMSC de novo ou métachrone (N = 1 306) en traitement de première intention de la maladie métastatique. Les patients sont répartis aléatoirement dans les groupes de traitement dans un rapport de 1:1 et poursuivent le traitement jusqu'à la progression de la maladie (progression de la maladie symptomatique ou changement de traitement) ou la survenue d'effets toxiques inacceptables. Le critère d'évaluation principal est la SG; les critères d'évaluation secondaires sont le délai avant la progression vers un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC), le délai avant l'amorce d'un traitement antinéoplasique à action générale subséquent, le délai avant la progression de la douleur, le délai avant le premier événement squelettique symptomatique, et la survie sans événement squelettique symptomatique.

Dans l'analyse de l'efficacité finale (date de fin de la collecte de données : 25 octobre 2021), l'âge médian des patients au départ est de 67,0 ans (fourchette de 41 à 89 ans). La majorité des patients sont caucasiens (52,0 %) ou asiatiques (36,4 %) et ont une maladie de stade IV au diagnostic initial (87,6 %), un indice fonctionnel ECOG de 0 (71,1 %) et des métastases osseuses (82,8 %) au début de l'étude. La plupart des patients n'avaient pas reçu de traitement local auparavant, et aucun patient n'avait reçu de traitement antinéoplasique à action générale contre le cancer de la prostate autre que les TAA.

Efficacité

Survie globale

Dans l'analyse finale de la SG (critère d'évaluation principal), la durée médiane du suivi est de 43,7 mois (écart type [ÉT] = non déclaré) dans le groupe recevant le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA (ci-après appelé le groupe du darolutamide), et de 42,4 mois (ÉT = non déclaré) dans le groupe recevant le placebo combiné au docétaxel et à un TAA (ci-après appelé le groupe du placebo). La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe du darolutamide et est de 48,9 mois (IC à 95 % de 44,4 à non atteinte) dans le groupe du placebo, ce qui correspond à un RRI de 0,68 (IC à 95 % de 0,57 à 0,80; $P < 0,0001$), à l'avantage du darolutamide.

Délai avant la progression vers un cancer de la prostate résistant à la castration

Le délai médian avant la progression vers un CPRC (critère d'évaluation secondaire) n'est pas atteint dans le groupe du darolutamide; dans le groupe du placebo, ce délai est de 19,1 mois (IC à 95 % de 16,5 à 21,8 mois), avec un RRI de 0,36 (IC à 95 % de 0,30 à 0,42; $P < 0,0001$), à l'avantage du darolutamide.

Délai avant l'amorce d'un traitement antinéoplasique à action générale subséquent

Le délai médian avant l'amorce d'un traitement antinéoplasique à action générale subséquent (critère d'évaluation secondaire) n'est pas atteint dans le groupe du darolutamide; dans le groupe du placebo, ce délai est de 25,3 mois (IC à 95 % de 23,1 à 28,8 mois), avec un RRI de 0,39 (IC à 95 % de 0,33 à 0,46; $P < 0,0001$), à l'avantage du darolutamide.

Délai avant la progression de la douleur

Le délai médian avant la progression de la douleur (critère d'évaluation secondaire) n'est pas atteint dans le groupe du darolutamide; dans le groupe du placebo, ce délai est de 27,5 mois (IC à 95 % de 22,0 à 36,1 mois), avec un RRI de 0,79 (IC à 95 % de 0,66 à 0,95; $P = 0,0058$) à l'avantage du darolutamide.

Qualité de vie liée à la santé

La QVLS (critère d'évaluation exploratoire) est mesurée au moyen du questionnaire NCCN-FACT FPSI-17. Le score total moyen et les scores aux sous-échelles sont semblables entre les groupes de traitement au début et demeurent stables à la plupart des évaluations jusque vers la fin du traitement, où les scores tendent à se détériorer dans les deux groupes. Il n'y a pas de différence notable dans la variation moyenne du score depuis le début de l'étude entre les groupes de traitement à la plupart des évaluations; cependant, la différence entre les traitements n'a pas été testée d'un point de vue statistique.

Taux de réponse objective

Ce paramètre n'est pas évalué dans l'essai.

Délai avant le premier évènement squelettique symptomatique

Le délai médian avant le premier évènement squelettique symptomatique (critère d'évaluation secondaire) n'est pas atteint dans les deux groupes de traitement, et le RRI est de 0,71 (IC à 95 % de 0,54 à 0,94; P = 0,0081), à l'avantage du darolutamide.

Survie sans évènement squelettique symptomatique

La survie médiane sans évènement squelettique symptomatique (critère d'évaluation secondaire) est de 51,2 mois (IC à 95 % de 47,2 à non atteinte) dans le groupe du darolutamide; dans le groupe du placebo, elle est de 39,7 mois (IC à 95 % de 36,0 à 42,3 mois), avec un RRI de 0,61 (IC à 95 % de 0,52 à 0,72; P < 0,0001), à l'avantage du darolutamide.

Résultats relatifs à l'antigène spécifique de la prostate

Les analyses suivantes sont exploratoires, et la différence entre les groupes de traitement n'est pas ajustée pour tenir compte de la multiplicité.

Le délai médian avant la progression liée au taux d'ASP n'a pas été atteint dans le groupe du darolutamide, et est de 22,4 mois (IC à 95 % de 22,1 à 27,6 mois) dans le groupe du placebo, avec un RRI de 0,26 (IC à 95 % de 0,21 à 0,31).

La différence de risques dans le taux de réponse liée à l'ASP absolu (la proportion de patients ayant un taux d'ASP inférieur à 0,2 ng/ml) entre les groupes de traitement est de 25,0 % (IC à 95 % de 20,0 % à 29,9 %) à 6 mois, et de 34,2 % (IC à 95 % de 29,2 % à 39,1 %) à 12 mois.

Le taux de réponse ASP 90 (la proportion de patients présentant une réduction du taux d'ASP d'au moins 90 %) est numériquement supérieur dans le groupe du darolutamide que dans le groupe du placebo aux mois 3, 6 et 12. Les analyses du taux de réponse ASP 50 et 30 montrent des résultats semblables.

Effets néfastes (innocuité)

Presque tous les patients déclarent au moins 1 évènement indésirable apparu au traitement (EIAT) dans les deux groupes de traitement (99,5 % des patients du groupe du darolutamide; 99,8 % des patients du groupe du placebo). Il n'y a pas de différence notable dans les EIAT entre les groupes de traitement, à l'exception du nombre de cas de diminution de l'appétit tous grades confondus et d'hypertension de grade 3 ou supérieur, qui sont tous deux numériquement supérieurs dans le groupe du darolutamide par rapport au groupe du placebo (diminution de l'appétit tous grades confondus : 18,6 % contre 13,1 %; hypertension de grade 3 ou supérieur : 6,6 % contre 3,2 %). Dans le groupe du darolutamide, 44,8 % des patients déclarent au moins un EIAT grave, et c'est le cas de 42,3 % des patients du groupe du placebo. L'EIAT grave le plus courant dans les deux groupes est la neutropénie fébrile (respectivement 6,1 % et 6,0 %).

La proportion de patients ayant arrêté le darolutamide ou le placebo en raison d'un EIAT est de 13,5 % dans le groupe du darolutamide et de 10,6 % dans le groupe du placebo, alors que la proportion de patients ayant arrêté le docétaxel en raison d'un EIAT est de 8,0 % dans le groupe du darolutamide et de 10,3 % dans le groupe du placebo. Des décès sont déclarés chez 35,1 % des patients du groupe du darolutamide et chez 46,8 % des patients du groupe du placebo. La majorité des décès sont attribuables à la progression de la maladie dans les deux groupes de traitement.

Évaluation critique

Des méthodes de randomisation appropriées sont utilisées dans l'essai. Un biais de déclaration à l'avantage du groupe du darolutamide pourrait être présent dans les résultats en matière d'efficacité subjectifs (c.-à-d. le délai avant la progression de la douleur, le délai avant le premier événement squelettique symptomatique, la survie sans événement squelettique symptomatique et la QVLS) en raison d'une levée de l'insu par erreur, bien que l'ampleur du biais soit probablement petite en raison du faible nombre de patients chez qui l'insu a été levée (■ dans le groupe du darolutamide, ■ dans le groupe du placebo). De nombreuses déviations importantes au protocole (■) sont déclarées, et, selon le promoteur, elles sont causées par l'utilisation de définitions vastes et conservatrices des déviations importantes; on ne s'attend pas à ce qu'elles compromettent les données de l'essai. Le promoteur note qu'aucune des déviations importantes au protocole n'est considérée comme majeure selon l'ancienne classification du Conseil international sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain (ICH E3). Les analyses statistiques sont généralement bien conçues et dotées d'une taille d'échantillon et d'une puissance adéquates, et des ajustements sont apportés pour tenir compte de la multiplicité pour tous les critères d'évaluation secondaires utilisant une approche de contrôle hiérarchique. Cependant, la QVLS, les résultats liés au taux d'ASP et les analyses par sous-groupes ne sont pas ajustés pour tenir compte de la multiplicité et sont considérés comme exploratoires en raison du risque accru d'erreur de type II. Les résultats relatifs à la QVLS sont également incertains en raison du risque élevé de biais dans la mesure du résultat et du nombre élevé de patients perdus de vue au cours du suivi. Les cliniciens experts notent que la durée du suivi pour la SG (médiane d'environ 3,5 ans) est adéquate pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des traitements à action générale contre le CPMSC, bien qu'un suivi plus long augmenterait la certitude de ces résultats.

D'après une consultation avec les cliniciens experts, les critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai reflètent généralement les critères d'admissibilité au traitement dans la pratique clinique; cependant, l'exclusion des patients ayant des maladies comorbides importantes (p. ex. maladies cardiovasculaires) et un mauvais indice fonctionnel peut limiter la généralisabilité des résultats de l'essai puisque cette population de patients est fréquente dans la pratique clinique. Les TVRA sont le traitement antinéoplasique subséquent le plus souvent utilisé dans le groupe du darolutamide. Cependant, les cliniciens experts notent que l'utilisation d'un TVRA en deuxième intention a peu de chance d'être adoptée dans la pratique clinique puisque le retraitement en deuxième intention ou en intention subséquente par un autre TVRA n'est pas remboursé dans la plupart des provinces et territoires. Bien que le schéma thérapeutique de comparaison, le docétaxel combiné à un TAA, soit un comparateur approprié et pertinent, il représente une faible proportion des schémas thérapeutiques prescrits aux patients atteints d'un CPMSC admissibles à la chimiothérapie au Canada. Sans données probantes directes, l'efficacité comparative du darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA par rapport à un TVRA combiné à un TAA, soit le schéma thérapeutique le plus couramment prescrit contre le CPMSC, est inconnue et représente une lacune dans les données probantes. Les cliniciens experts considèrent que les avantages du darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA relatifs à la survie et au report de la progression de la maladie sont cliniquement importants. La pertinence clinique du résultat lié à la QVLS est incertaine puisque, selon les cliniciens experts, l'instrument NCCN-FACT FPSI-17 n'est pas couramment utilisé dans la pratique clinique. Néanmoins, l'instrument reflète les symptômes courants (p. ex. la douleur, la difficulté à uriner) et les effets secondaires liés au traitement (p. ex. la fatigue, le gain de poids, la diminution du fonctionnement sexuel), qui sont très

pertinents dans l'évaluation clinique de ces patients dans la pratique, toujours selon les cliniciens experts.

Comparaisons indirectes

Description de l'étude

Dans le cadre de l'élaboration d'un modèle de rentabilité global pour le darolutamide dans le traitement du CPMSC, le promoteur a effectué et soumis une MR qui a été utilisée pour orienter ces analyses. Dans la CTI soumise par le promoteur, on effectue d'abord une revue de la littérature systématique (RLS) pour cibler les données probantes à inclure dans une CTI globale. L'efficacité relative du darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA issue de l'essai ARASENS est indirectement comparée à celle d'autres traitements chez les patients atteints d'un CPMSC au moyen de la MR [REDACTED]. Les comparateurs d'intérêt pour la MR soumise par le promoteur sont l'acétate d'abiratéronne et la prednisone, l'apalutamide, l'enzalutamide, et le docétaxel en combinaison avec un TAA. Les résultats d'intérêt sont la SG, le délai avant la progression vers un CPRC, et la SSP radiographique.

Deux MR additionnelles sont ciblées dans la recherche de la littérature de l'ACMTS (Menges et coll. [2022] et Yanagisawa et coll. [2022]). Les objectifs de la RLS et MR publiée par Menges et ses collègues (2022) sont d'évaluer l'efficacité clinique en ce qui a trait à la survie et à la QVLS, l'innocuité et l'équilibre entre les avantages et les effets néfastes des traitements contre le cancer de la prostate métastatique sensible aux hormones, dont le docétaxel, l'acétate d'abiratéronne, l'enzalutamide, l'apalutamide, le darolutamide et la radiothérapie (seule ou en combinaison avec un TAA) au moyen d'une MR fréquentiste à effets aléatoires. Les résultats d'intérêt évalués dans l'étude sont la SG, la SSP, la QVLS et les événements indésirables (EI); cependant, les résultats en matière de SSP et de QVLS ne sont pas disponibles pour les comparaisons comprenant le darolutamide, et les EI ne sont pas disponibles puisque les comparaisons ne sont faites que par rapport au TAA en monothérapie, et ne sont donc pas pertinentes pour le présent examen.

L'objectif de la RLS et MR de Yanagisawa et ses collègues (2022) est d'analyser les avantages des trithérapies comprenant des inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes (acétate d'abiratéronne, apalutamide, darolutamide et enzalutamide) en combinaison avec le docétaxel et un TAA comparativement aux schémas thérapeutiques offerts aux patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique sensible aux hormones au moyen d'une MR fréquentiste à effets aléatoires. Les résultats d'intérêt sont la SG, la SSP et les EI; cependant, les résultats en matière de SSP ne sont pas disponibles pour les comparaisons comprenant le darolutamide, et les comparaisons des EI ne sont faites que par rapport au TAA en monothérapie, et ne sont donc pas pertinentes pour le présent examen.

Efficacité

La MR soumise par le promoteur compte un total de [REDACTED] essais. Dans la MR [REDACTED] pour la SG, le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA est supérieur au TAA combiné au docétaxel ([REDACTED]) et au TAA seul ([REDACTED]); cependant, les comparaisons entre le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA, et l'enzalutamide ([REDACTED]), l'apalutamide ([REDACTED]), et l'acétate d'abiratéronne ([REDACTED]) sont imprécises, ce qui empêche de tirer des conclusions sur l'efficacité comparative. Pour ce qui est du délai avant la progression vers un CPRC, le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA est supérieur à l'apalutamide combiné à un TAA ([REDACTED]), à l'acétate d'abiratéronne combiné à un TAA ([REDACTED]), au docétaxel combiné à un TAA ([REDACTED]), et au TAA seul ([REDACTED]).

mais la comparaison à l'enzalutamide combiné à un TAA (██████████) est imprécise, ce qui empêche de tirer des conclusions sur l'efficacité comparative. Les résultats des analyses de sensibilité utilisant les modèles ██████████ concordent avec les analyses du scénario de référence, bien que les intervalles de crédibilité à 95 % soient plus larges.

La MR de Menges et ses collègues (2022) comprend un total de 10 études. Dans la MR fréquentiste à effets aléatoires pour la SG, le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA est supérieur au TAA combiné au docétaxel (RRI = 0,68; IC à 95 % de 0,57 à 0,81). Les comparaisons entre le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA et l'acétate d'abiratérone combiné à un TAA et à la prednisone, l'enzalutamide combiné à un TAA, l'apalutamide combinée à un TAA, et l'apalutamide combiné à un TAA et au docétaxel sont imprécises, ce qui empêche d'en tirer des conclusions.

La MR de Yanagisawa et ses collègues (2022) comprend un total de 8 études. Dans la MR fréquentiste à effets aléatoires pour la SG, le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA est supérieur au TAA combiné au docétaxel (RRI = 0,68; IC à 95 % de 0,56 à 0,82) et au TAA combiné à l'acétate d'abiratérone (RRI = 0,74; IC à 95 % de 0,55 à 0,99). Aucune analyse n'est effectuée pour les autres comparateurs d'intérêt.

Effets néfastes (innocuité)

Les résultats relatifs aux effets néfastes ne sont déclarés que pour les MR publiées, bien que la plupart des comparaisons ne soient effectuées que par rapport au TAA en monothérapie. Aucun résultat relatif aux effets néfastes n'est déclaré dans la MR soumise par le promoteur. Les résultats d'une MR axée sur les EI effectuée par Yanagisawa et ses collègues (2022) montrent également des IC larges pour la comparaison entre le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA et l'acétate d'abiratérone combiné au TAA (rapport de cotes = 26,62; IC à 95 % de 7,46 à 94,99), ce qui empêche de tirer des conclusions.

Évaluation critique

Les points d'évaluation sont semblables entre les trois MR. La MR soumise par le promoteur et les deux MR publiées tirent leurs renseignements de RLS; cependant, aucun renseignement n'est fourni dans le rapport soumis par le promoteur sur les méthodes de sélection des études et d'extraction des données (c.-à-d. vérification des doublons) ni sur l'évaluation du risque de biais. Les deux MR publiées suivent des méthodes appropriées pour le repérage, l'inclusion et l'évaluation des études. Elles effectuent aussi une évaluation de la qualité au moyen de l'outil Cochrane évaluant le risque de biais 2.0; cependant, les résultats pour les domaines individuels varient bien que les auteurs parviennent à la même conclusion, soit que les études ont un faible risque de biais.

En général, les traitements inclus dans les MR sont considérés comme appropriés, bien que certains traitements, comme le TAA en monothérapie (inclus dans toutes les MR) et la radiothérapie, ne sont pas considérés comme des comparateurs pertinents aux fins du présent examen. De plus, la MR soumise par le promoteur ne se penche pas sur la combinaison de l'acétate d'abiratérone, du TAA et du docétaxel, qui est actuellement une option thérapeutique pertinente au Canada, selon les cliniciens experts. Ces derniers indiquent également que depuis récemment, la combinaison est utilisée par certains cliniciens à la lumière de nouvelles données probantes issues d'essais cliniques, mais qu'elle n'aurait pas été considérée comme pertinente au moment où la MR a été effectuée par le promoteur. Les résultats évalués dans les MR sont aussi appropriés; cependant, des critères d'évaluation importants, comme les EI et la QVLS, ne sont pas pris en compte dans la MR du promoteur.

Bien que la QVLS et les EI soient évalués dans les MR publiées, les comparaisons n'incluent pas le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA ou utilisent le TAA en monothérapie à titre de référence, et ne sont donc pas incluses dans ce rapport. Dans l'ensemble des MR, la plupart des comparaisons sont fondées sur des essais uniques, et toutes les données probantes pour les comparaisons du darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA sont indirectes, ce qui augmente l'incertitude des estimations de l'efficacité comparative. De plus, les résultats pour la SG sont généralement à l'avantage du darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA par rapport au TAA et au docétaxel, bien que les IC à 95 % soient larges, ce qui laisse croire à une incertitude et à une imprécision dans les estimations de l'efficacité comparative.

La principale réserve associée aux MR est le potentiel d'hétérogénéité entre les études qui invaliderait l'hypothèse de transitivité sous-jacente et introduirait un degré inconnu de biais dans les résultats. Dans la MR soumise par le promoteur, on se penche sur les modificateurs de l'effet potentiels issus de l'analyse par sous-groupes de l'essai ARASENS, mais aucune mention n'est faite d'une consultation avec des cliniciens experts ou d'autres données probantes empiriques. On observe des différences notables dans la méthodologie des études (c.-à-d. en insu/en mode ouvert) et les caractéristiques de départ susceptibles de modifier les effets thérapeutiques relatifs relevées, mais qui n'ont pas été prises en compte (c.-à-d. taux d'ASP et stade du cancer de la prostate). D'autres différences évidentes entre les études sont les exigences relatives aux traitements antérieurs, la période durant laquelle les études sont menées et la durée du suivi. Les caractéristiques de départ ne sont pas disponibles pour tous les facteurs d'intérêt dans l'ensemble des études. Bien que de nombreuses caractéristiques de départ semblent similaires entre les études, il n'a pas été possible d'aborder certaines autres différences entre les études (p. ex. méthodologie des études, traitement antérieur, définitions des résultats, durée du suivi et période durant laquelle les études sont menées). Dans la MR de Menges et ses collègues (2022), les auteurs notent que la transitivité est évaluée au moyen de critères épidémiologiques et de la présence de modificateurs de l'effet potentiels, ainsi que de facteurs à considérer concernant la plausibilité clinique. Aucune justification ni discussion additionnelle sur l'évaluation de la transitivité n'est fournie dans la publication ou la documentation supplémentaire; par conséquent, il est difficile de déterminer si l'hypothèse de transitivité s'est avérée. L'hétérogénéité est évaluée visuellement et au moyen des valeurs I^2 ; elle est faible pour la SG dans l'ensemble de la MR. Certains modificateurs de l'effet potentiellement importants sont déclarés dans l'étude, mais n'ont pas été ajustés ni abordés (p. ex. utilisation d'un traitement antérieur, score de Gleason) et la durée du suivi varie entre les études. Dans la MR de Yanagisawa et ses collègues (2022), les sources potentielles d'hétérogénéité sont évaluées dans la méta-analyse initiale au moyen du test Q de Cochrane; cependant, les résultats ne laissent pas croire à une hétérogénéité importante, donc elle n'a pas été explorée dans la MR. Ainsi, on ne sait pas si l'hypothèse de transitivité s'est avérée. De plus, comme les modificateurs de l'effet du traitement n'ont pas été étudiés, on ignore leur éventuel effet. Les auteurs notent que les publications incluses dans la MR portent sur des populations de patients différentes en ce qui concerne les proportions de patients ayant une maladie de novo et le fardeau de la maladie. Ainsi, les résultats de toutes les MR, bien qu'ils concordent avec ceux de l'essai ARASENS, sont hautement incertains en raison des limites méthodologiques et des intervalles de crédibilité et des IC larges.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Patients atteints d'un CPMSC admissibles à la chimiothérapie, ce qui concorde avec la demande de remboursement
Traitements	Darolutamide + docétaxel + TAA
Schéma posologique	600 mg de darolutamide deux fois par jour, en combinaison avec le docétaxel et un TAA
Prix indiqué	Darolutamide, comprimé de 300 mg : 28,34 \$
Cout du traitement	Cout du darolutamide sur 28 jours : 3 175 \$ Cout du schéma thérapeutique sur 28 jours (darolutamide + docétaxel + TAA) : de 4 755 \$ à 4 923 \$
Comparateurs	Docétaxel + TAA Acétate d'abiratérone + prednisone + TAA Apalutamide + TAA Enzalutamide + TAA TAA seul (dégarélix, leuproréline, goséréline ou triptoréline)
Perspective	Payeur public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (25 ans)
Principales sources de donnée	<ul style="list-style-type: none"> • ECR de phase III en double insu (ARASENS) comparant le darolutamide + docétaxel + TAA au docétaxel + TAA. • Une revue de la littérature systématique et une MR ont été effectuées pour évaluer la survie obtenue avec d'autres comparateurs pertinents par rapport à celle obtenue avec le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Les extrapolations de la SG choisies pour les données de l'essai entraînent des surestimations de la survie lorsqu'on la compare à celle de la population canadienne générale. • Les effets thérapeutiques relatifs sont incertains en raison de l'imprécision de la MR et d'autres limites. • Les couts du docétaxel sont sous-estimés dans le scénario de référence du promoteur comparativement aux sources de l'ACMTS. • Le traitement subséquent dans l'essai ARASENS ne concorde pas avec la pratique clinique attendue au Canada; les cliniciens indiquent que les TVRA ne seraient pas utilisés l'un à la suite de l'autre. • Tous les EI pertinents ne sont pas inclus et la diminution de l'effet du traitement par le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA n'est pas prise en compte.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • Dans son scénario de référence, l'ACMTS utilise des extrapolations de la SG différentes pour le darolutamide + docétaxel + TAA et le docétaxel + TAA, et des couts mis à jour pour le docétaxel. • Les résultats du scénario de référence de l'ACMTS laissent croire que le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA est plus dispendieux et plus efficace que l'acétate d'abiratérone combiné à un TAA (couts différentiels : 121 237 \$; gain d'AVAQ : 0,77), entraînant un RCED de 156 172 \$ l'AVAQ gagnée.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • Une réduction du prix du darolutamide de 58 % est nécessaire afin que le traitement par le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA soit considéré comme rentable au seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.
Principales analyses de cas	<ul style="list-style-type: none"> • En raison de l'incertitude entourant les extrapolations de la SG, une analyse de cas utilisant les extrapolations de Weibull est effectuée et donne un RCED de 180 113 \$ l'AVAQ gagnée pour le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA. Une autre analyse de cas est effectuée dans laquelle on suppose qu'il n'y a aucune différence sur le plan de la SG entre le darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA et les comparateurs pour lesquels les résultats de la MR sont négligeables, ce qui mène à un RCED de 520 548 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à l'acétate d'abiratérone combiné à un TAA et à une réduction de prix nécessaire de 75 % pour le darolutamide.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; MR = méta-analyse en réseau; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SG = survie globale; TAA = traitement antiandrogénique

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé d'importantes limites dans l'analyse du promoteur : les coûts du TAA en plurithérapie ne sont pas adéquatement intégrés, les coûts des médicaments pour le schéma thérapeutique à l'étude sont sous-estimés, et la pénétration du marché du darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA est sous-estimée. La réanalyse de l'ACMTS comprend une mise à jour des coûts du docétaxel et des comparateurs, une augmentation de la part de marché du darolutamide combiné au docétaxel et à un TAA, et l'inclusion des coûts du TAA à titre de traitement de fond à toutes les plurithérapies. D'après le scénario de référence de l'ACMTS, l'impact budgétaire attendu du remboursement du darolutamide est de 5 208 502 \$ la première année, de 12 422 270 \$ la deuxième année et de 22 084 198 \$ la troisième année; pour un impact budgétaire triennal de 39 714 970 \$.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 9 novembre 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.