

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

**CANCER DE LA PROSTATE RÉSISTANT À LA CASTRATION MÉTASTATIQUE :
UTILISATION DES NOUVEAUX TRAITEMENTS DANS UN CONTEXTE RÉEL AU
QUÉBEC**

Par

HALIMA LAHCENE

FACULTÉ DE PHARMACIE

**Mémoire présenté à la Faculté de Pharmacie
en vue de l'obtention du grade de
Maitrise en Sciences Pharmaceutiques
Option médicament et santé des populations**

Avril 2017

© Halima LAHCENE, 2017

Résumé

Introduction : Depuis 2004, la chimiothérapie à base de docetaxel est la pierre angulaire dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm). À partir de 2011, d'autres alternatives thérapeutiques ont été approuvées par Santé Canada pour ces patients, comme l'abiraterone et l'enzalutamide pour utilisation après le docetaxel et plus récemment pour utilisation avant docetaxel (depuis 2013). L'objectif primaire de ce projet était de décrire l'usage du docetaxel, de l'abiraterone (et de l'enzalutamide) au Québec et ses déterminants. L'objectif secondaire était de décrire l'usage des thérapies osseuses (le dénosumab et l'acide zolédronique) chez les patients souffrant du CPRCm et ses déterminants.

Méthodes : Une étude de cohorte rétrospective descriptive a été menée. Les patients traités pour le cancer de la prostate entre le 1^e janvier 2010 et le 30 juin 2014 dans deux hôpitaux académiques de l'Université McGill ont été sélectionnés à partir de leurs registres des cancers. Par la suite, les patients atteints de CPRCm ont été sélectionnés. Des informations générales et démographiques ainsi que des informations précises sur la phase du CPRCm et ses traitements ont été colligées à partir des dossiers médicaux des patients jusqu'au 10 mai 2016. La cohorte à l'étude a été divisée en deux groupes selon la période de diagnostic du CPRCm. La date de l'ajout de l'abiraterone (et du dénosumab) à la liste de médicaments d'exception remboursés par le régime général d'assurance médicaments du Québec (le 1^e février 2012) a été utilisée comme date de coupure. Des statistiques descriptives ont été utilisées pour décrire l'utilisation du docetaxel, de l'abiraterone, de l'enzalutamide, du dénosumab et de l'acide zolédronique. La méthode de Kaplan-Meier et le test du Logrank ont été utilisés pour estimer le temps jusqu'à avoir une première ordonnance du docetaxel et des thérapies osseuses. Par ailleurs, la régression multivariée de Cox a permis d'identifier les déterminants de l'usage du docetaxel, de l'abiraterone (ou de l'enzalutamide) et des thérapies osseuses.

Résultats : Dans notre cohorte, 308 patients atteints du CPRCm ont été sélectionnés avec 162 patients (53 %) diagnostiqués avec le CPRCm avant le 1^e février 2012 et 146 patients (47 %) diagnostiqués avec le CPRCm après le 1^e février 2012. L'âge

médian au diagnostic du CPRCm était de 74,0 ans. Globalement, 82 % des patients diagnostiqués avant 2012 ont eu docetaxel, 53 % ont eu abiraterone et 54% ont eu abiraterone ou enzalutamide comparativement à 53 %, 74 % et 86 %, respectivement, de ceux diagnostiqués après 2012. Les déterminants de l'usage global du docetaxel étaient la présence de métastases (osseuses et ganglionnaires, et viscérales) au diagnostic du CPRC, la référence à un oncologue avant le développement du CPRCm, avoir moins que 80 ans au diagnostic du CPRCm, être diagnostiqué avec le CPRCm avant 2012 et être symptomatique au diagnostic du CPRCm. Les déterminants de l'usage de l'abiraterone (ou de l'enzalutamide) étaient la présence de métastases (osseuses, ganglionnaires, et viscérales) au diagnostic du CPRC, la référence à un oncologue avant le développement du CPRCm, avoir plus que 80 ans au diagnostic du CPRCm, être diagnostiqué avec le CPRCm après 2012 et avoir des comorbidités cardiaques ou chroniques au diagnostic du CPRCm. Le temps médian avant une première ordonnance du docetaxel était retardé de six mois chez les patients diagnostiqués après 2012 par rapport à ceux diagnostiqués avant 2012 ($p=0,0001$). Parmi les patients ayant des métastases osseuses, 82 % ont eu au moins une ordonnance d'une thérapie osseuse (le dénosumab ou l'acide zolédronique). Les déterminants de l'usage des thérapies osseuses étaient d'avoir des métastases osseuses, d'être diagnostiqué avec le CPRCm après 2012 et d'être symptomatique au diagnostic du CPRCm.

Conclusion : L'introduction de abiraterone (et de l'enzalutamide) a réduit l'utilisation globale du docetaxel et a prolongé le temps jusqu'à recevoir une ordonnance de celui-ci. Les déterminants de l'usage de ces traitements étaient l'étendue des métastases, l'âge au diagnostic du CPRCm, la période du diagnostic du CPRCm et la référence à un oncologue avant le développement du CPRCm. Par ailleurs, une proportion significative des patients avec un CPRCm a reçu une ordonnance d'une thérapie osseuse.

Mots-clés : Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique, abiraterone, docetaxel, enzalutamide, thérapie osseuse, étude en contexte réel, usage des médicaments

Abstract

Introduction: Since 2004, docetaxel-based chemotherapy has been the cornerstone of the management of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). The therapeutic arsenal expanded in 2011 to involve several alternative drugs such as abiraterone and enzalutamide for use in docetaxel-refractory patients and then in docetaxel-naïve ones (since 2013). This study aimed to describe docetaxel, abiraterone (and enzalutamide) use and its associated factors in Quebec. It also aimed to describe bone-targeted therapy (denosumab and zoledronic acid) utilization and its associated factors in mCRPC patients.

Methods: A retrospective cohort study was conducted in two of the main McGill University hospitals. Hospital-based cancer registries were used to identify patients treated for prostate cancer in medical oncology departments between January 1, 2010 and June 30, 2014. Then patients with mCRPC were selected. Patients' medical charts were reviewed and mCRPC clinical data and treatments were extracted until May 10, 2016. The cohort was divided into two groups according to mCRPC diagnosis period. The cutoff date chosen was February 1, 2012 as it corresponded to the public reimbursement of abiraterone (and denosumab) in Quebec. Descriptive statistics were used to describe docetaxel, abiraterone, enzalutamide, and bone-targeted therapy (denosumab and zoledronic acid) utilization. The Kaplan-Meier method and log-rank test were used to estimate time to receive a first prescription for docetaxel and bone-targeted therapy since mCRPC diagnosis. Cox regression was used to identify predictive factors of docetaxel, abiraterone (or enzalutamide), and bone-targeted therapy use.

Results: In our cohort, 308 patients with mCRPC were selected with 162 patients (53%) diagnosed with mCRPC before February 1, 2012 (pre-2012 group) and 146 (47%) diagnosed with mCRPC after February 1, 2012 (post-2012 group). The median age at mCRPC was 74.0 years old. In the pre-2012 group, patients received following treatments: docetaxel 82%, abiraterone 53%, and abiraterone or enzalutamide 54% versus 53%, 74% and 86%, respectively, in the post-2012 group. Factors associated with docetaxel use were having metastases (bone and lymph nodes, and visceral) at

CRPC diagnosis, referral to an oncologist before mCRPC development, being younger than 80 at mCRPC diagnosis, having symptoms at mCRPC diagnosis and being diagnosed with mCRPC before 2012. Factors associated with abiraterone (or enzalutamide) use were having metastases (bone, lymph nodes, and visceral) at CRPC diagnosis, referral to an oncologist before mCRPC development, being older than 80 at mCRPC diagnosis, having cardiac or chronic comorbidities at mCRPC diagnosis and being diagnosed with mCRPC after 2012. The median time to have a prescription for docetaxel was delayed by six months in patients diagnosed after 2012 comparatively to those diagnosed before 2012 ($p=0.0001$). Among patients with bone metastases, 82% had at least one prescription for a bone-targeted therapy (denosumab or zoledronic acid). Factors associated with bone-targeted therapy use were having bone metastases at CRPC diagnosis, being diagnosed with mCRPC after 2012 and having symptoms at mCRPC diagnosis.

Conclusion: The introduction of abiraterone (and enzalutamide) reduced overall docetaxel utilization and delayed time to its initiation. Metastases extent, age, moment of diagnosis with mCRPC, and referral to an oncologist before mCRPC development were the predictive factors either docetaxel, abiraterone or enzalutamide utilization. Patients with mCRPC benefit from bone-targeted therapy (denosumab or zoledronic acid) for bone metastases.

Keywords: Metastatic castration-resistant prostate cancer, abiraterone, docetaxel, enzalutamide, bone-targeted therapy, real-world study, drug utilization.

Table des matières

RÉSUMÉ	I
ABSTRACT	III
TABLE DES MATIÈRES.....	V
LISTE DES TABLEAUX.....	X
LISTE DES TABLEAUX – MANUSCRIT	XI
LISTE DES FIGURES.....	XI
LISTE DES FIGURES – MANUSCRIT	XI
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XII
REMERCIEMENTS.....	XVII
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	1
CHAPITRE 2 : REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	5
1. GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER DE LA PROSTATE.....	5
1.1. <i>Étiologie du cancer de la prostate</i>	5
1.2. <i>Histoire naturelle du CP</i>	5
1.3. <i>Épidémiologie du cancer de la prostate</i>	6
1.3.1. <i>Incidence et mortalité</i>	6
1.3.2. <i>Survie</i>	7
1.4. <i>Tests de dépistage</i>	7
1.5. <i>Diagnostic du cancer de la prostate</i>	10
2. CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ.....	15
2.1. <i>Surveillance active</i>	16
2.1.1. <i>Observation vigilante</i>	17
2.2. <i>Prostatectomie radicale</i>	17
2.3. <i>Radiothérapie curative</i>	17
2.4. <i>Les récives biochimiques suite aux traitements curatifs</i>	17

3.	CANCER DE LA PROSTATE AVANCÉ	19
3.1.	<i>Les métastases</i>	19
3.2.	<i>Traitement du cancer de la prostate avancé</i>	20
4.	TRAITEMENTS PRIMAIRES POUR LE CPRCM	29
4.1.	<i>Mitoxantrone</i>	30
4.2.	<i>Docetaxel</i>	31
4.3.	<i>Abiraterone</i>	35
4.4.	<i>Enzalutamide</i>	39
4.5.	<i>Cabazitaxel</i>	42
4.6.	<i>Radium-223 Chloride</i>	44
4.7.	<i>Sipuleucel-T</i>	45
5.	AUTRES MOLÉCULES EN COURS D'ÉVALUATION DANS DES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS POUR LE TRAITEMENT DU CPRCM	49
6.	TRAITEMENTS DE SOUTIEN POUR LE CPRCM.....	52
6.1.	<i>Thérapies osseuses</i>	52
6.2.	<i>Radiothérapie palliative</i>	58
6.3.	<i>Soins palliatifs</i>	58
7.	RÉSUMÉ DES DATES D'APPROBATION DES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS PRIMAIRES ET DE SOUTIEN POUR LE CPRCM AUX ÉTATS-UNIS ET AU CANADA, ET DES DATES DE LEURS AJOUTS À LA LISTE DE MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DU RÉGIME GÉNÉRAL D'ASSURANCE MÉDICAMENTS DU QUÉBEC	59
8.	SÉQUENÇAGE OPTIMAL DES TRAITEMENTS DU CPRCM	60
9.	CHOIX DES TRAITEMENTS	60
	<i>La maladie :</i>	60
	<i>Le patient :</i>	60
	<i>L'équipe médicale soignante :</i>	62
	<i>Le traitement :</i>	62
	<i>La disponibilité des traitements :</i>	62
10.	SUIVI DES PATIENTS.....	62
11.	APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE.....	62

12.	LIGNES DIRECTRICES CANADIENNES POUR LE TRAITEMENT DU CPRC	64
13.	ACCÈS AUX TRAITEMENTS AU CANADA ET AU QUÉBEC.....	68
13.1.	RESPONSABILITÉS DE SANTÉ CANADA.....	68
13.2.	POSSIBILITÉS D’ACCÈS AVANT L’APPROBATION DE SANTÉ CANADA	68
13.2.1.	ACCÈS EN ESSAIS CLINIQUES.....	68
13.2.2.	PROGRAMME D’ACCÈS SPÉCIAL DE SANTÉ CANADA	68
	PROGRAMME D’ACCÈS SPÉCIAL OFFERT PAR LE FABRICANT	69
13.3.	POSSIBILITÉS D’ACCÈS APRÈS L’APPROBATION DE SANTÉ CANADA	70
13.4.	RESPONSABILITÉS DE L’AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ 70	
13.5.	RESPONSABILITÉS DE L’INSTITUT NATIONAL D’EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX	71
	<i>Notion de médicament d’exception.....</i>	<i>71</i>
13.6.	RESPONSABILITÉ DU MINISTRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX.....	71
13.7.	POSSIBILITÉS D’ACCÈS AVANT LA DÉCISION DE REMBOURSEMENT PAR LE RÉGIME GÉNÉRAL D’ASSURANCE MÉDICAMENTS DU QUÉBEC	72
	<i>Mesure du patient d’exception.....</i>	<i>72</i>
13.8.	CRITÈRES DE REMBOURSEMENT PAR LE RÉGIME GÉNÉRAL D’ASSURANCE MÉDICAMENTS DU QUÉBEC DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS DESTINÉS AU TRAITEMENT DU CPRCM	73
14.	UTILISATION RÉELLE DES TRAITEMENTS PRIMAIRES ET DES THÉRAPIES OSSEUSES.....	75
14.1.	<i>Utilisation réelle du docetaxel, de l’abiraterone et de l’enzalutamide</i>	<i>75</i>
14.2.	<i>Utilisation réelle des thérapies osseuses</i>	<i>77</i>
14.3.	<i>Portrait de la gestion du CPRCM au Canada.....</i>	<i>78</i>
15.	RÉSUMÉ DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE	80
	CHAPITRE 3 : OBJECTIFS.....	81
1.	OBJECTIFS PRIMAIRES.....	81
2.	OBJECTIFS SECONDAIRES.....	81
	CHAPITRE 4 : MÉTHODES	83
1.	DEVIS DE L’ÉTUDE.....	83

2. SOURCE DES DONNÉES.....	83
3. POPULATION ÉTUDIÉE	84
<i>Précisions sur les dates et le suivi des patients.....</i>	<i>87</i>
<i>Date d'entrée dans la cohorte</i>	<i>87</i>
4. EXPOSITION	90
<i>Définition de l'exposition</i>	<i>90</i>
<i>Durée de l'utilisation des médicaments.....</i>	<i>90</i>
5. ISSUES, EXPOSITION ET VARIABLES COLLECTÉES	91
LES VARIABLES COMPLÉMENTAIRES	97
6. ANALYSES STATISTIQUES	98
7. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	99
CHAPITRE 5 : RÉSULTATS.....	100
LE MANUSCRIT	100
<i>Contribution des auteurs</i>	<i>100</i>
<i>Abstract</i>	<i>103</i>
<i>Introduction</i>	<i>105</i>
<i>Methods.....</i>	<i>106</i>
<i>Results.....</i>	<i>109</i>
<i>Discussion</i>	<i>112</i>
<i>Conclusion.....</i>	<i>116</i>
<i>Funding sources</i>	<i>116</i>
<i>Disclosures</i>	<i>117</i>
<i>References.....</i>	<i>118</i>
LES RÉSULTATS ADDITIONNELS (OBJECTIFS SECONDAIRES).....	131
<i>Utilisation des thérapies osseuses pour la prévention des complications squelettiques</i> <i>associées aux métastases osseuses</i>	<i>131</i>
<i>Déterminants de l'usage des thérapies osseuses</i>	<i>132</i>
<i>Temps jusqu'à une première ordonnance d'une thérapie osseuse à partir du diagnostic du</i> <i>CPRCm avant et après 2012</i>	<i>133</i>

CHAPITRE 6 : DISCUSSION	135
RAPPEL DES CONSTATS DE L'ÉTUDE.....	135
UTILISATION DU DOCETAXEL, DE L'ABIRATERONE ET DE L'ENZALUTAMIDE	136
<i>Usage global</i>	<i>136</i>
<i>Usage en première intention</i>	<i>136</i>
<i>Durées de traitement avec le docetaxel, l'abiraterone et l'enzalutamide</i>	<i>137</i>
DÉTERMINANTS DE L'USAGE DU DOCETAXEL, DE L'ABIRATERONE (ET DE L'ENZALUTAMIDE)	138
<i>Déterminants de l'usage du docetaxel</i>	<i>138</i>
<i>Déterminants de l'usage de l'abiraterone, et de l'abiraterone ou de l'enzalutamide</i>	<i>140</i>
TEMPS JUSQU'À LA PREMIÈRE ORDONNANCE DE DOCETAXEL À PARTIR DU DIAGNOSTIC DU CPRCM AVANT ET APRÈS 2012	142
UTILISATION DES THÉRAPIES OSSEUSES CHEZ LES PATIENTS AYANT DES MÉTASTASES OSSEUSES.....	142
DÉTERMINANTS DE L'USAGE D'UNE THÉRAPIE OSSEUSE.....	143
TEMPS JUSQU'À UNE PREMIÈRE ORDONNANCE D'UNE THÉRAPIE OSSEUSE	144
FORCES ET FAIBLESSES	145
<i>Forces.....</i>	<i>145</i>
<i>Faiblesses.....</i>	<i>149</i>
GÉNÉRALISABILITÉ ET VALIDITÉ EXTERNE	151
PERSPECTIVES FUTURES.....	152
CHAPITRE 7 : CONCLUSION	153
BIBLIOGRAPHIE	154
ANNEXES.....	XX

Liste des tableaux

Tableau I : Stratification du risque de récurrence selon les paramètres cliniques prétraitement.....	14
Tableau II : Utilisation des différentes modalités de traitement selon le niveau de risque de récurrence et l'espérance de vie.	16
Tableau III : Résumé des essais cliniques randomisés qui ont conduit à l'approbation des traitements systémiques du CPRCm.....	47
Tableau IV : Essais cliniques randomisés en cours pour le CPRCm.....	49
Tableau V : Approbation des différentes options thérapeutiques pour le traitement du CPRCm par la FDA et Santé Canada et dates d'ajout à la liste des médicaments d'exception couverts par le RGAM du Québec.....	59
Tableau VI : Les échelles de mesure de l'état de santé général des patients atteints du CP.	61
Tableau VII : Recommandations canadiennes pour la gestion du CPRC.....	65
Tableau VIII: Critères de remboursement par le RGAM des nouveaux médicaments pour le CPRCm	73
Tableau IX: Utilisation du docetaxel, de l'abiraterone et de l'enzalutamide selon les l'âge des patients en 2013.....	76
Tableau X: Résumé des résultats de quelques études d'utilisation réelle des thérapies osseuses pour la prévention des complications squelettiques chez les patients atteints de CP métastatique	77
Tableau XI: Critères d'inclusion et d'exclusion des patients	86
Tableau XII: Distribution du nombre de patients par année de diagnostic du CPRCm	88
Tableau XIII : Utilisation des thérapies osseuses.	131
Tableau XIV : Déterminants de l'usage d'une thérapie osseuse	132
Tableau XV : Liste des variables collectées durant le projet	xxi

Liste des tableaux – manuscrit

Table 1: Study population characteristics	123
Table 2: Docetaxel, abiraterone, and enzalutamide utilization in mCRPC cohort....	125
Table 3: Multivariate models predicting docetaxel, abiraterone, and abiraterone or enzalutamide utilization since mCRPC diagnosis.....	127

Liste des figures

Figure 1 : Mécanismes de la manipulation hormonale de première et de seconde intention (privation androgénique et antiandrogène).	22
Figure 2 : Cibles thérapeutiques des différentes molécules disponibles pour le traitement du CPRCm.	30
Figure 3: Mécanisme d'action de l'abiraterone	36
Figure 4: Schéma explicatif de la sélection de la population étudiée.	84
Figure 5: Schéma explicatif du suivi des patients.	89
Figure 6: Schéma de l'étude.....	94
Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier décrivant le temps jusqu'à la première ordonnance d'une thérapie osseuse à partir du diagnostic du CPRCm.	134

Liste des figures – manuscrit

Fig. 1: Study flowchart.....	128
Fig. 2: First-line drug use according to mCRPC diagnosis year.	129
Fig. 3: Kaplan-Meier curve predicting time to receive a first prescription for docetaxel since mCRPC diagnosis.....	130

Liste des sigles et abréviations

%	Pour cent
+	Plus
<	Plus petit que
=	Égal à
>	Plus grand que
≤	Plus petit ou égal à
≥	Plus grand ou égal à
1 ^{re}	Première
2 ^e	Deuxième
3 ^e	Troisième
AA	Antiandrogen
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ACTH	Hormone corticotrope
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADT	Androgen deprivation therapy
ALP	Alkalyne phosphatase
APS	Antigène prostatique spécifique
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CARE	Communauté, Académique, Recherche, Éducation
CI	Confidence interval
CP	Cancer de la prostate
CPm	Cancer de la prostate métastatique
CPRC	Cancer de la prostate résistant à la castration
CPRCm	Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique
CPRCnm	Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique
CPSC	Cancer de la prostate sensible à la castration
CPSCm	Cancer de la prostate sensible à la castration métastatique
CRPC	Castration-resistant prostate cancer

CT scan	Tomographie par ordinateur
CUA	Canadian Urology Association
CUSM	Centre Universitaire de Santé McGill
CVD	Cardiovascular disease
DGPSA	Direction générale des produits de Santé et des aliments
DHT	Dihydrotestostérone
DI	Décilitres
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECR	Essai clinique randomisé
É-T.	Écart-type
Et al.	Et autres
Etc.	<i>et cetera</i>
FACT-P	the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
FDA	Food and Drug Administration
GM-CSF	Facteur de croissance des lignées granulocytaire et monocytaires
Gy	Gray (unité de mesure de la dose délivrée de radiothérapie)
HGJ	Hôpital Général Juif
HM	Hormonal manipulation
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
IgG2	Immunoglobuline de type G 2
IIQ	Intervalle interquartile
INESSS	Institut National d'Excellence en Santé et en Services sociaux
IQR	Interquartile range
IRM	Imagerie par résonance magnétique
kBq	Kilobecquerel (unité de mesure de l'activité des molécules radioactives)
Kg	Kilogrammes
LH	Hormone lutéinisante
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone

M ²	Mètres carrés
mCRPC	Metastatic Castration-resistant prostate cancer
Mg	Milligrams
ml	Millilitres
MSSS	Ministre de la Santé et des Services sociaux
MUHC	McGill University Health Centre
N	Taille de l'échantillon
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Ng	Nanogrammes
OMS	Organisation mondiale de la Santé
P	Valeur p (seuil de significativité)
P-gp	Glycoprotéine P
PAP	Phosphatases acides prostatiques
PAS	Programme d'accès spécial
PC	Prostate cancer
PCEM	programme commun d'évaluation des médicaments
PCWG2	Prostate cancer working group 2
PPEA	Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux
PSA	Prostate-specific antigen
RAMQ	Régie de l'Assurance Maladie du Québec
RANK	Receptor activator of nuclear factor kappa-B
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RGAM	Régime général d'assurance médicaments
RP	Radical prostatectomy
RT	Radiotherapy
SAC	Société américaine du Cancer
SAS	Statistical analysis system software
SD	Standard deviation
SEOM	Société européenne pour l'oncologie médicale
SERO	Société européenne de la radiothérapie de l'oncologie

SIOG	Société internationale de l'oncologie gériatrique
TDAPS	Temps de doublement de l'APS
TNM	Tumeur, Node, Metastasis
TRUS	Transrectal ultrasound
USPSTF	United States preventive service task force
VAPS	Vélocité de l'APS
Vs	Versus

*Au trésor de ma vie, mon enfant, qui n'est pas
encore venu au monde, mais qui en fera partie
dans les prochains jours ;
À ma joie de vivre, mes très chers parents
Mounia et Mohammed Senouci ;
À l'amour de ma vie, mon cher époux, Khalifa ;
À ma grand-mère que j'aime beaucoup Titicha ;
À mes feus grands-parents Ahmed Salah
Benyahia, Mohamed Rachid et Lalla Zerguina*

Remerciements

Mes premiers remerciements vont d'abord à Dre Alice Dragomir, ma directrice de recherche débonnaire et dévouée pour maintes raisons. Merci, Dre Dragomir, pour l'opportunité d'effectuer ce projet de recherche avec vous. Merci de me permettre de bénéficier de votre expertise enrichissante. Merci pour votre patience avec moi et merci de m'avoir toujours poussée à devenir plus autonome et débrouillarde. Dre Dragomir m'a soutenue tout le long de ma maîtrise sur les plans scientifique et personnel. Elle était toujours disponible pour m'encadrer et m'orienter. Elle m'a souvent donnée des conseils judicieux qui m'ont aidée à m'améliorer et à corriger mes faiblesses et mes lacunes. Elle m'a accordé sa confiance et elle a toujours cru en moi. Ceci m'a beaucoup motivé à travailler et à donner tout mon potentiel pour mener à bien ce projet. Durant les moments difficiles, elle m'a toujours encouragé à surmonter les obstacles. Elle a toujours exprimé sa reconnaissance quant à l'effort que je faisais et ceci était l'un des facteurs qui me poussaient à donner plus à chaque fois. Dre Dragomir m'a toujours donné la chance de participer à des congrès et à des conférences de renommée nationale et internationale afin de nourrir mon esprit scientifique et de développer un esprit critique. Merci mille fois à celle que je considère comme ma deuxième mère et non pas seulement comme ma directrice de recherche.

Je remercie aussi tous les membres de notre équipe de recherche : Noémie Prévost (notre biostatisticienne et assistante de recherche), Jason Hu, Sara Nazha, Joice Rocha et Ghadir Olleik pour leur soutien continuel et pour leur rétroaction constructive. Leur présence a rendu l'atmosphère de travail beaucoup plus joyeuse et agréable. Jason est mon collègue depuis le baccalauréat en sciences biopharmaceutiques. Nous avons fait plusieurs stages de recherche ensemble et nous avons fait partie de la même équipe de recherche. J'ai beaucoup appris de Jason, notamment le calme et la rigueur. J'adresse un grand merci particulier à Noémie qui n'est pas seulement une collègue de travail, mais une amie, voire une sœur. Noémie a partagé avec moi mes moments les plus difficiles durant le projet. Elle m'a appris énormément de choses. Elle m'a souvent orientée et soutenue. Merci,

Noémie, de sacrifier tes fins de semaine à m'aider dans les moments de « rush ». Merci pour ta patience et pour ton écoute. Je remercie également Marie-Noël Vanasse, une assistante de recherche, pour son aide dans la collecte de données, une des étapes les plus difficiles et les plus fastidieuses de mon projet. Je tiens aussi à remercier Oumaima Mouncef, une stagiaire de recherche, qui m'a aidée à maintes reprises durant le projet. Un grand merci à Samer Traboulsi et à Ahmed S. Zakaria, nos collègues au bureau. Merci pour votre amabilité.

Je remercie aussi les membres de mon comité consultatif qui m'ont prodigué des conseils très utiles. Vos conseils m'ont aidé à structurer mon étude et à mettre en valeur toutes mes réalisations durant ma maîtrise. Il s'agit de Dre Sylvie Perreault, professeure titulaire à la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, et de Dre Marie Vanhuyse, oncologue au Centre Universitaire de Santé McGill (CUSM). Un grand merci spécial à Dre Sylvie Perreault pour tout le support qu'elle m'a apporté. À l'été 2013, elle m'a donné l'opportunité d'effectuer mon premier stage de recherche en pharmacoépidémiologie suite auquel j'ai découvert ma passion pour la recherche. C'est également grâce à elle que j'ai eu mon premier contact avec ma directrice de recherche Dre Alice Dragomir.

Mes remerciements vont aussi à l'équipe médicale impliquée dans le projet, soit Dr Armen Aprikian, Dre Marie Vanhuyse, Dr Fabio Cury et Dr Wassim Kassouf du CUSM et Dr Franck Bladou de l'Hôpital Général Juif. Ils ont contribué significativement à la mise en marche de mon projet de recherche tant au niveau de la conception qu'au niveau de l'accès aux dossiers des patients.

Je remercie également la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal de m'avoir octroyé la bourse de recrutement à la maîtrise durant ma première année d'études.

Je ne trouve pas les mots convenables pour remercier mes parents, sans qui je n'aurais jamais pu arriver là où je suis. Merci, maman Mounia, et papa Mohammed Senouci, de m'avoir endurée et soutenue dans mes moments les plus difficiles. Merci d'avoir cru en moi sans cesse. Merci pour votre encouragement, sans lequel, je n'aurais pas pu persévérer. Merci de m'avoir offert beaucoup d'énergie positive et de

motivation. Merci pour tous les sacrifices que vous avez faits pour faire de moi ce que je suis aujourd'hui et merci d'être présents dans ma vie. Je ne peux omettre de remercier mes chères sœurs Khadidja, Hadjer, Myriam, mon cher frère unique Ahmed Zakaria, ma petite nièce adorable Malika et mon beau-frère Mohamed pour leur encouragement continuel, pour leur joie et belle humeur contagieuses.

Finalement, je tiens à remercier mon mari, Khalifa, pour son encouragement, son appui, sa patience, son amour et aussi pour sa présence à mes côtés. Je remercie également mes beaux-parents, Ibrahim et Louisa, pour leurs paroles réconfortantes et encourageantes ainsi que pour leurs prières pour moi.

Chapitre 1 : Introduction

Le cancer de la prostate (CP) fait partie des quatre cancers les plus diagnostiqués au Canada (poumon, sein, colorectal, prostate). En 2016, il a compté pour 21 % des nouveaux cas de cancers chez les hommes canadiens (21 600 parmi 102 900) et pour 18 % des nouveaux cas de cancers chez les hommes québécois (4700 parmi 25 800) (1). Le CP est la troisième cause de décès chez les hommes canadiens après les cancers des poumons et colorectal. En 2016, le décès du CP a représenté 10 % de tous les décès par cancer chez les hommes canadiens (4000 parmi 41 700) et 7,7 % de tous les décès par cancer chez les hommes québécois (860 parmi 11 100) (1).

Le CP est une maladie hétérogène qui est indolente chez certains patients, mais qui est très agressive, débilite et léthale chez d'autres(2). Selon le stade de la maladie au diagnostic, différentes options thérapeutiques à visée curative ou palliative sont possibles (3). La survie relative à cinq ans ("survie d'hommes atteints de CP relativement à celle d'hommes de la population générale ayant les mêmes caractéristiques [âge, résidence, sexe], mais indemne du CP"(1, 4)) chez les patients ayant un CP localisé est de 100 % et elle est de 30 % chez les patients ayant un CP avancé (5-8). Chez ces derniers, la privation androgénique constitue le premier traitement de référence (9). Toutefois, la majorité d'entre eux progressent à un stade encore plus complexe communément appelé le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) (10).

La majorité (90 %) des patients avec un CPRC développent des métastases osseuses (CPRCm) qui entraînent des complications squelettiques substantielles (fractures pathologiques, compression de la moelle épinière, etc.). Ces dernières réduisent la qualité de vie des patients (8, 11, 12). Ainsi, chez les patients ayant le CPRCm, il faut traiter la maladie et ses complications(11).

Traditionnellement, la prise en charge de ces patients consistait essentiellement à pallier les symptômes (douleur) dus aux métastases osseuses (13, 14). Or, depuis 2004, ceci a complètement changé avec l'introduction d'une chimiothérapie à base de

docetaxel qui a conféré un avantage additionnel de survie de 2,9 mois par rapport au mitoxantrone (HR : 0,79 ; IC 95 % : 0,67 – 0,93) (13).

Les patients qui éprouvaient un échec thérapeutique au docetaxel n'avaient pas de traitements alternatifs jusqu'à 2011, quand Santé Canada a approuvé le cabazitaxel, une chimiothérapie de deuxième intention (15). Toutefois, jusqu'à présent, le Régime Général d'Assurance Médicament du Québec (RGAM) n'a pas encore ajouté cette chimiothérapie à sa liste de médicaments d'exception fournis en établissements (16, 17).

Suite au Cabazitaxel, Santé Canada a approuvé l'abiraterone (en 2011) et l'enzalutamide (en 2013) pour utilisation chez les patients réfractaires au docetaxel sur la base des résultats prometteurs (amélioration de la survie globale, amélioration de la survie sans progression radiologique, prolongation du temps jusqu'à la progression de l'antigène prostatique spécifique (APS) et palliation des symptômes) des essais cliniques randomisés (ECRs) COU-AA-301 (pour l'abiraterone) et AFFIRM (pour l'enzalutamide). Au Québec, l'abiraterone et l'enzalutamide ont été ajoutés à la liste de médicaments d'exception remboursés par le RGAM pour utilisation chez les patients réfractaires au docetaxel en 2012 et 2014, respectivement(18, 19).

Par la suite, Santé Canada a approuvé l'abiraterone (en 2013) et l'enzalutamide (en 2015) pour utilisation chez les patients asymptomatiques ou minimalement symptomatiques n'ayant pas eu de docetaxel préalable, et ce à la lumière des résultats des ECRs COU-AA-302 (pour l'abiraterone) et PREVAIL (pour l'enzalutamide) (15). Ces deux médicaments ont été ajoutés à la liste de médicaments d'exception remboursés par le RGAM en 2014 (abiraterone) et en 2016 (enzalutamide), respectivement, pour cette indication thérapeutique (20).

Toutefois, certains patients, couverts par la régime public d'assurance médicaments du Québec, pouvaient avoir l'abiraterone en première intention de traitement avant 2014 (avant que son utilisation pour cette indication ne soit remboursée par le RGAM) via la mesure du *Patient d'exception* (21). L'accessibilité à l'enzalutamide était également assurée par Astellas Pharma, la compagnie fabricante, via un

programme d'usage compassionnel avant que ce médicament soit ajouté à la liste de médicaments d'exception du RGAM (22).

Plus récemment, le radium-223 (un radiopharmaceutique) a été approuvé par Santé Canada pour le traitement du CPRCm symptomatique avec implication osseuse en 2014(15). Cette molécule a été par la suite ajoutée à la liste de médicaments d'exception fournis en établissements du RGAM en 2015 (23).

En outre, Santé Canada a approuvé l'acide zolédronique (en 2002) et le dénosumab (en 2011) pour la prévention des complications squelettiques chez les patients atteints de CPRCm avec métastases osseuses (12, 17). Ces deux thérapies osseuses ont été aussi ajoutées à la liste de médicaments d'exception du RGAM en 2005 (l'acide zolédronique) et en 2012 (le dénosumab) pour cette indication thérapeutique (18, 20).

Même avec l'approbation de toutes ces options thérapeutiques, la gestion du CPRCm demeure difficile et doit se faire avec prudence. Pour remédier à ce problème, l'Association des Urologues du Canada a mis en place des lignes directrices proposant des recommandations cliniques pour la gestion du CPRCm(12, 24, 25). Ces dernières sont basées sur les évidences scientifiques provenant des essais cliniques randomisés et sur les avis des experts.

Trois versions des lignes directrices existent, une première publiée en 2010(24), une deuxième publiée en 2013 (25) et une dernière publiée en 2015(12). Selon cette dernière version (2015), l'Association des Urologues du Canada recommande l'utilisation de l'abiraterone, de l'enzalutamide ou du docetaxel en première intention en cas de CPRCm asymptomatique ou minimalement symptomatique et du docetaxel ou du radium-223 en cas de CPRCm symptomatique(12). Les patients qui progressent peuvent avoir l'abiraterone, l'enzalutamide, le radium-223 ou le cabazitaxel en deuxième ou en troisième intention de traitement (12).

L'Association des Urologues du Canada recommande également l'utilisation des thérapies osseuses, le dénosumab ou l'acide zolédronique, en cas de CPRCm avec métastases osseuses pour la prévention des complications squelettiques associées

aux métastases osseuses (12). Des lignes directrices similaires existent aux États-Unis et en Europe(26, 27).

L'usage de ces nouveaux agents antinéoplasiques (abiraterone, enzalutamide) et des thérapies osseuses préventives dans un contexte réel chez les patients atteints de CPRCm demeure peu étudié (28-30).

Une étude américaine rétrospective publiée en 2016 a évalué comment l'introduction de l'abiraterone, de l'enzalutamide et des autres nouvelles molécules a influencé le choix de traitement de première intention chez les patients atteints de CPRCm(28). Dans cette étude, les auteurs ont constaté que la mise en marché des nouvelles molécules a changé la gestion du CPRCm avec une augmentation de l'utilisation de l'abiraterone et de l'enzalutamide et une diminution de l'utilisation du docetaxel en première intention de traitement(28).

Par ailleurs, malgré que l'abiraterone, l'enzalutamide et les thérapies osseuses soient approuvés par Santé Canada et remboursés par le RGAM (avec des critères spécifiques), aucune étude canadienne ou québécoise portant sur leur utilisation en contexte réel n'a été identifiée au moment de la rédaction du présent mémoire.

Par l'entremise de cette étude, notre objectif était d'évaluer l'usage (en première intention de traitement et de manière globale) du docetaxel, de l'abiraterone (et de l'enzalutamide) et ses déterminants. Nous voulions également décrire l'usage des thérapies osseuses (le dénosumab et l'acide zolédronique) et ses déterminants chez les patients atteints de CPRCm.

Chapitre 2 : Revue de la littérature

1. Généralités sur le cancer de la prostate

1.1. Étiologie du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate (CP) est une maladie hétérogène qui peut être indolente chez certains patients et léthale chez d'autres(2, 31). L'étiologie du CP est dite multifactorielle. Autrement dit, le CP est issu de l'interaction de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux. L'âge, l'histoire familiale et l'ethnie font partie des facteurs de risque les plus importants du CP (2, 32-35). Par exemple, les hommes d'ethnie noire sont plus susceptibles d'avoir un CP agressif et à progression très rapide(35). Il est estimé que 9 % des CPs sont dus à une prédisposition génétique. Le risque de développer le CP augmente avec le nombre de proches l'ayant déjà eu. Par exemple, un individu qui a trois proches affectés a 11 fois plus de risque de développer le CP dans sa vie comparativement à 2,5 fois plus de risque chez un individu qui n'a qu'un seul proche affecté(2). Le développement et la progression du CP dépendent grandement des hormones androgènes (hormonodépendant) et de la signalisation de leurs récepteurs (2, 36). Ils dépendent notamment de la dihydrotestostérone (DHT) qui est la forme active de la testostérone(5).

1.2. Histoire naturelle du CP

La prévalence du CP non diagnostiqué est élevée et elle augmente avec l'âge. Selon des rapports d'autopsie, 40 % des hommes âgés de 40 à 49 ans et 70 % de ceux âgés de 70 à 79 ans ont des cellules cancéreuses au niveau de la prostate (6, 34). Il est estimé qu'un homme de 50 ans a un risque de 42 % de développer le CP durant sa vie, de 9,5 % d'être diagnostiqué avec un CP cliniquement décelable et de 2,9 % de mourir du CP(34).

Le CP est une maladie de longue durée qui est souvent indolente et cliniquement indécélable, mais qui pourrait être léthale aussi(2, 3, 31, 34, 37). Le cancer peut rester confiné dans la prostate, sans se manifester cliniquement par des symptômes apparents et sans affecter la qualité de vie des patients qui en sont atteints. En effet, il s'est avéré

que 20 % des CPs étaient cliniquement non apparents, ne posaient aucun problème sur la santé des patients et ne nécessitaient aucun traitement immédiat(34).

Le CP est une maladie assez hétérogène. Chez certains patients, le CP est non fatal, asymptomatique, se développe très lentement et ne nécessite aucun traitement immédiat. Chez d'autres, il reste localisé ou encore il est très agressif, symptomatique, se développe et progresse très rapidement(3).

1.3. Épidémiologie du cancer de la prostate

1.3.1. Incidence et mortalité

Données mondiales

Le CP est le deuxième type de cancer en importance chez les hommes à l'échelle mondiale. L'incidence et la mortalité du CP varient selon les régions géographiques. Le CP est plus incident dans les pays scandinaves et en Amérique du Nord (236 cas par 100 000 annuellement) et moins incident en Asie (1,9 cas par 100 000 annuellement). En ce qui a trait à la mortalité imputable au CP, elle est la plus élevée aux Caraïbes (26,3 décès par 100 000 annuellement) et la moins élevée en Asie (3 décès par 100 000 annuellement)(34, 38).

Données canadiennes

Le CP est le deuxième cancer le plus diagnostiqué chez les hommes canadiens. Selon les statistiques de la Société canadienne du cancer(1), 12,5 % des hommes canadiens pourraient recevoir un diagnostic de CP au cours de leur vie, soit un homme sur huit. Le CP compte pour 21 % des nouveaux cas de cancers chez les hommes canadiens (21 600 nouveaux cas de CP parmi 102 900 nouveaux cas de cancers). Au Québec, le CP compte pour 18 % des nouveaux cas de cancers chez les hommes québécois en 2016 (4700 nouveaux cas de CP parmi 25 800 nouveaux cas de cancers). En matière de mortalité reliée au CP, un Canadien sur 27 mourra de ce cancer. Le taux de mortalité du CP est de 24,2 décès par 100 000. En 2016, 4000 décès dus au CP se sont produits (10 % de tous les décès par cancer chez les hommes canadiens). Au Québec, 860 hommes sont décédés du CP en 2016 (soit 7,7 % des décès par cancer chez les hommes québécois)(1).

1.3.2. Survie

Les facteurs qui influencent la survie

Plusieurs facteurs influencent la survie du CP. Nous distinguons des facteurs reliés à la maladie, au patient et à l'infrastructure médicale encadrant le patient dans sa lutte contre le cancer. Le stade de la maladie au moment du diagnostic, l'agressivité de la tumeur, la présence ou non de métastases à distance font partie de la première catégorie de facteurs (1, 39). Les comorbidités du patient, son état de santé général, son statut socioéconomique, son âge et ses habitudes de vie font partie de la deuxième catégorie (1). Par ailleurs, la disponibilité et l'accessibilité aux traitements adéquats ainsi que la qualité et l'efficacité des services de dépistage précoce font partie de la troisième catégorie(1).

La survie relative, nette et observée à cinq ans

Quand la maladie est locorégionale, le taux de survie relative à cinq ans est de 100 %(6). Cependant, chez les patients qui présentent des métastases à distance, ce taux se situe entre 20 % et 31 % (5, 7, 8). Les patients avec un CP avancé ont une survie médiane de 36 mois (40-42). Au Canada, la survie nette ("la probabilité de survie au CP en l'absence d'autres causes de décès"(1)) à cinq ans normalisée selon l'âge était de 95 % (IC95% : 94 % - 95 %). La survie observée à cinq ans ("pourcentage d'hommes atteints du CP qui vivent encore à un moment spécifique après le diagnostic du CP"(1)) était de 81 % (IC 95 % : 81 % — 82 %), selon les estimations de 2006 - 2008(1).

1.4. Tests de dépistage

Dépistage précoce et mortalité

L'utilisation élargie de l'antigène prostatique spécifique (APS) pour le dépistage du CP au début des années 1990 a permis de détecter un plus grand nombre de cas de CP augmentant ainsi l'incidence de la maladie(6).

L'APS est une glycoprotéine sécrétée par les cellules épithéliales de la prostate. Elle a été identifiée en 1969 et caractérisée dans les années 1980(43). Sa valeur pourrait

augmenter dans plusieurs contextes, autres que le CP, tels une hyperplasie bénigne de la prostate, une prostatite, un toucher rectal ou une éjaculation récente. C'est donc une protéine "spécifique à la prostate, mais non pas au cancer de la prostate" (44, 45).

Au Canada, le taux d'incidence du CP a augmenté de 1,1 % en moyenne annuellement entre 1995 et 2006, une période durant laquelle le test de l'APS était largement utilisé pour le dépistage précoce du CP. L'utilisation excessive de ce test a entraîné un surdiagnostic ainsi qu'un surtraitement des patients qui se présentaient avec une maladie cliniquement insignifiante(3, 44, 46, 47). Par la suite, le taux d'incidence a baissé de 3,8 % en moyenne annuellement entre 2006 et 2012 au Canada (6, 48). La diminution du taux d'incidence était plus marquée entre 2011 et 2012 au Canada (diminution de 12,3 %) et encore plus aux Etats-Unis (19,1 %). Cette dernière diminution coïncidait avec la publication des lignes directrices du Preventive Services Task Force des Etats-Unis (USPSTF) qui recommandaient de ne pas utiliser l'APS pour le dépistage précoce du CP (49, 50).

Plusieurs essais cliniques randomisés multicentriques et un bon nombre d'études observationnelles ont été conduits afin de déterminer si le dépistage précoce du CP sur la base de l'APS influence la mortalité due au CP(3). Les résultats de ces études étaient controversés et non concluants(3, 6). Certaines proposent que le dépistage est efficace pour réduire la mortalité reliée au CP(51-54), d'autres suggèrent que le dépistage n'a pas d'effet significatif sur la diminution de la mortalité(46, 52, 55, 56). La réduction de la mortalité due au CP serait plus attribuable à l'amélioration des modalités de traitement et de la gestion du CP(46).

Recommandations américaines pour le dépistage précoce du CP

Aux États-Unis, quatre organismes de santé nationaux différents ont émis des recommandations discordantes pour le dépistage du CP en utilisant l'APS. La Société américaine du Cancer (SAC) (dernières recommandations en 2010), et le USPSTF, (dernières recommandations en avril 2017), ne recommandent pas le dépistage du CP par l'intermédiaire de l'APS chez les patients âgés de plus de 70 ans, mais encouragent les discussions patients-médecins quant à l'utilité du dépistage du CP sur la base de l'APS chez les patients âgés entre 55 et 69 ans (3, 57-59). L'Association Américaine des

Urologues (dernières recommandations en 2013) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (dernières recommandations en 2016) quant à eux, recommandent le dépistage chez les hommes âgés de 55 à 69 ans et de 45 à 49 ans, respectivement (3, 60, 61).

Recommandations européennes pour le dépistage précoce du CP

En Europe, la Société européenne pour l'oncologie médicale (SEOM) (dernières recommandations en 2015) ne recommande pas le dépistage du CP sur la base de l'APS(62). Cependant, l'Association européenne d'Urologie, la Société Internationale de l'oncologie gériatrique (SIOG) et la Société européenne pour la radiothérapie et l'oncologie (SERO) (dernières recommandations en 2016) recommandent le dépistage précoce pour certains groupes de patients (histoire familiale, ethnie afro-américaine, les hommes âgés de 45 ans et plus)(26).

Recommandations canadiennes pour le dépistage précoce du CP

En 2014, le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventive a émis ses recommandations pour le dépistage du CP. Il ne recommande pas l'utilisation de l'APS pour le dépistage précoce du CP, peu importe le groupe d'âge.

De plus, en 2014, l'Association des Urologues du Canada a proposé d'offrir un test d'APS chez les hommes âgés de 40 à 49 ans, chez les hommes avec une histoire familiale de CP ou d'ethnie afro-américaine à 40 ans et à 50 ans chez les hommes qui ont une espérance de vie supérieure ou égale à dix ans(6).

La fondation canadienne de recherche sur le cancer de la prostate (Prostate Cancer Canada), quant à elle, encourage les discussions patients-médecins avant d'avoir recours à un test de dépistage au moyen de l'APS.

En 2013, le Collège des médecins du Québec a recommandé d'envisager le dépistage chez les hommes de 55 à 70 ans et dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans et chez ceux plus jeunes que 55 ans ayant un risque élevé de CP (histoire familiale, ethnie noire). Il ne recommande pas le dépistage avec l'APS chez les hommes âgés de 70 ans et dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans(63).

Par ailleurs, des différences entre les provinces sont constatées en termes de programmes ou de stratégies de dépistage du CP ainsi qu'en termes de couverture du

test de l'APS par le régime de santé publique (64). Le Québec, la Saskatchewan, l'Ontario, la Nouvelle-Écosse, les Territoires du Nord-Ouest et l'Alberta ont mis en place des stratégies pour le dépistage du CP contrairement aux autres provinces qui n'en disposent pas (64). Par ailleurs, le test de l'APS est assuré par le régime d'assurance publique lorsque prescrit par un médecin au Québec, en Nouvelle-Écosse, à l'Île-du-Prince-Édouard, en Colombie Britannique, au Manitoba, au Nouveau-Brunswick, aux Territoires du Nord-Ouest et en Terre-Neuve-et-Labrador(64). La Saskatchewan et le Nunavut couvrent le test de l'APS dans toutes les circonstances(64). L'Ontario ne couvre pas le test de l'APS dans le cadre du dépistage systématique du CP, mais l'Alberta le fait (64, 65).

1.5. Diagnostic du cancer de la prostate

La suspicion du diagnostic du CP se fait souvent lors d'un examen clinique régulier que ce soit pour un problème d'incontinence urinaire, d'hématurie, ou de quelconque autre problème urologique (3). Habituellement, l'urologue palpe la prostate pour déterminer la présence d'anomalies de taille ou de forme. Si tel est le cas, un test sanguin suit afin de quantifier l'APS. Si les résultats de ces deux tests s'avèrent positifs, une biopsie est faite afin de déterminer le grade histologique de la maladie et le degré de différenciation des cellules (Score de Gleason)(34). La biopsie est suivie, éventuellement, de tests d'imagerie médicale pour bien caractériser la maladie(3).

Critères diagnostiques primaires

Le toucher rectal et l'APS sont les critères diagnostiques de première intention (45).

Toucher rectal

Lors du toucher rectal, l'urologue introduit un doigt ganté et lubrifié au niveau du rectum et palpe la prostate afin de déterminer la présence d'anomalies de taille ou de forme. Le toucher rectal est combiné à la mesure de l'APS sérique et à d'autres tests lors du diagnostic du CP(45).

Antigène prostatique spécifique

L'APS est utilisé comme marqueur tumoral pour le diagnostic et le suivi du CP depuis 1986, car sa concentration augmente au-delà de la normale (4 ng/ml) chez les hommes

atteints du CP(43, 44, 66). À un seuil de 4 ng/ml, l'APS a une sensibilité de seulement 21 % et une spécificité de 60 % à 70 % pour détecter un CP(35). Le monitoring routinier de l'APS chez les patients traités pour un CP localisé est recommandé par l'Association américaine des Urologues, le NCCN et l'Association européenne d'Urologie pour la détection des rechutes biochimique(3, 43, 44). Chez les patients avec un CP avancé traités avec la privation androgénique (la castration), le monitoring de l'APS, conjointement avec celui de la testostérone, est utilisé pour déterminer la réponse ou la résistance au traitement ainsi que la progression de la maladie. Dans des stades plus avancés de la maladie, le monitoring de l'APS est également utilisé comme indicateur de réponse au traitement ou d'échec thérapeutique et de progression (concurrentement avec des tests d'imagerie médicale et de la symptomatologie)(43).

La cinétique de l'APS

La mesure des variations de l'APS dans le temps (la cinétique de l'APS) a une importance non négligeable pour la prédiction du risque de développer un CP, le diagnostic du CP, l'indication pour une biopsie, la détermination de l'admissibilité à la surveillance active (une des modalités de traitement du CP localisé), le monitoring des patients sous surveillance active, l'estimation du risque de rechute suite à un traitement local et l'établissement du pronostic des patients. Le temps de doublement de l'APS (TDAPS) et sa vélocité (VAPS) sont les deux types de mesures les plus communément utilisées(67).

Temps de doublement de l'APS

Le TDAPS mesure le nombre de mois qui se sont écoulés pour que la valeur de l'APS double. Le TDAPS aide à la prise de décision quant au temps d'initiation de la privation androgénique après une rechute aux traitements curatifs et à l'évaluation de la sévérité de la maladie. En effet, un TDAPS plus rapide, après une thérapie curative, est associé à un plus grand risque de développer des métastases. Dans un contexte de résistance à la castration (une phase plus avancée du CP), un TDAPS plus court est associé à un plus mauvais pronostic et à un plus grand risque de décès(43, 67). Un court TDAPS (inférieur à 8 mois) est associé à un plus grand risque de développer des métastases plus rapidement qu'un long TDAPS (supérieur à 12 mois)(12).

Vélocité de l'APS

La VAPS mesure la vitesse d'augmentation de l'APS annuellement. Elle est surtout utilisée dans les premières phases du diagnostic du CP, car elle améliore la capacité de détecter un CP à haut risque(44). Au moins trois mesures de l'APS sont effectuées sur une période de 18 mois, puis les résultats sont interprétés. Chez les hommes dont les valeurs de l'APS sont inférieures à 4 ng/ml, une VAPS de 0,4 ng/ml/année serait associée à un haut risque de développer le CP (44, 45, 67). Chez les hommes dont l'APS se situe entre 4 ng/ml et 10 ng/ml, une VAPS de 0,75 ng/ml/année serait associée à un haut risque de développer le CP (44, 45, 67).

Critères diagnostiques secondaires

Quand le diagnostic primaire est présumé sur la base de l'APS et du toucher rectal, l'urologue procède souvent à des tests diagnostiques dits de seconde intention(34). Ces tests ont pour but de confirmer le diagnostic et de mieux caractériser la sévérité du CP. Il s'agit notamment de la biopsie de la prostate, des tests histopathologiques et de tests d'imagerie médicale complémentaires.

Biopsie

Suite à une suspicion de diagnostic du CP, l'urologue procède à la biopsie du tissu prostatique afin de confirmer le diagnostic. La biopsie permet de déterminer le grade histologique du cancer. Ainsi, le médecin traitant pourrait avoir une idée sur le pronostic du patient ainsi que sur les options thérapeutiques les plus adéquates à offrir selon le stade de la maladie. Habituellement, entre huit et douze échantillons de la prostate sont prélevés puis examinés au microscope. Le pathologiste observe le degré de différenciation des cellules cancéreuses afin de déterminer l'agressivité du CP. Plusieurs systèmes de classement histologique ont été proposés, mais le plus communément utilisé est le score de Gleason(34).

Score de Gleason

Le score de Gleason est un système de classement histologique proposé par Dr Donald Gleason dans les années soixante (34). Il est utilisé comme prédicteur biologique de l'agressivité du CP, car il permet de déterminer le grade histologique de la maladie (34).

Souvent, douze échantillons sont prélevés à l'aide d'une aiguille puis observés au microscope(34). Par la suite, le pathologiste compare l'architecture des cellules cancéreuses à celle des cellules prostatiques saines en attribuant à chaque échantillon un chiffre variant de 1 à 5.

Le degré un signifie que les cellules cancéreuses sont très bien différenciées, qu'elles ressemblent aux cellules saines, et donc que le cancer est moins agressif. Le degré cinq, quant à lui, signifie que les cellules cancéreuses sont très mal différenciées, qu'elles présentent beaucoup de caractères atypiques comparativement aux cellules saines, et donc que le cancer est très agressif.

L'étape qui suit est de déterminer les deux profils les plus prédominants. Par la suite, le score est obtenu en additionnant ces deux valeurs. Par exemple, si le premier profil le plus prédominant est 4 et que le deuxième est 5, le score de Gleason obtenu est de 4 +5 (donc 9). Le score se situe entre 2 et 10. Plus il est élevé, plus le pronostic du patient est mauvais, et vice versa (3, 68).

Système de classification TNM

Le système international de classification TNM (Tumeur, Node, Metastasis) permet de déterminer le degré de propagation du CP dans l'organisme. Le T renseigne sur la taille de la tumeur. On distingue quatre niveaux possibles avec des sous-catégories dans chaque niveau : T1 indique que le CP n'est ni palpable ni visible à l'œil nu, T2 indique que le CP est confiné à la prostate, T3 et T4 indiquent que le CP s'est propagé en dehors de la capsule prostatique et qu'il a atteint les tissus avoisinants. Le N1 réfère à l'invasion des ganglions lymphatiques. Le M1 réfère à la présence de métastases à distance (26, 68, 69).

Tests d'imagerie médicale

Les tests d'imagerie médicale sont d'une importance accrue dans la gestion du CP(35). Ils sont utilisés pour la caractérisation du CP, mais aussi pour le suivi subséquent des patients. Ils permettent de détecter la présence de métastases, de les localiser et de suivre leur progression. Les types d'imageries médicales les plus couramment utilisées pour la gestion du CP sont : l'échographie transrectale (Transrectal Ultrasound – TRUS), la scintigraphie osseuse (Bone scan), la tomographie par ordinateur (CT Scan),

l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les échographies(70, 71). Les oncologues utilisent les résultats de ces tests conjointement avec l'APS et l'évaluation des symptômes pour déterminer la réponse ou l'échec d'un traitement ainsi que pour choisir les traitements les plus adéquats pour chaque patient selon son profil métastatique(72).

Stratification du risque de récurrence

La valeur de l'APS avant le traitement, le score de Gleason et le stade tumoral (T) sont les trois paramètres utilisés pour déterminer le niveau de risque de récurrence biochimique (élévation de l'APS) après une thérapie curative (la prostatectomie radicale ou la radiothérapie curative). Les patients avec un APS inférieur ou égal à 10 ng/ml et un score de Gleason inférieur ou égal à 6 et une tumeur au stade T1c ou T2a est dite à faible risque de récurrence biochimique (25 % de risque à cinq ans). Les patients avec un APS situé en 10 ng/ml et 20 ng/ml et un score de Gleason égal à 7 ou une tumeur au stade T2b sont dits à risque intermédiaire de récurrence biochimique (25 % à 50 % de risque à cinq ans). Finalement, les patients avec un APS supérieur à 20 ng/ml, un score de Gleason supérieur ou égal à 8, une tumeur au stade T2c, T3 ou T4 sont dits à haut risque de récurrence biochimique (plus de 50 % de risque à cinq ans)(73, 74). Le Tableau I résume les différentes strates de risque de récurrence selon les paramètres cliniques prétraitement.

Tableau I: Stratification du risque de récurrence selon les paramètres cliniques prétraitement

Niveau du risque de récurrence	APS	Score de Gleason	Stade tumoral
Faible	≤ 10 ng/ml	≤ 6	≤ T2a
Intermédiaire	10 < APS ≤ 20 ng/ml	= 7	T2b
Élevé	> 20 ng/ml	≥ 8	≥ T2c

Adapté de Koontz and Lee (75)

En résumé, le CP affecte une proportion significative des hommes canadiens. Il est diagnostiqué à l'aide d'une série de tests (toucher rectal, dosage de l'APS, biopsie, etc.). Auparavant, l'utilisation de l'APS pour dépister le CP était très fréquente, mais elle est

controversée à l'heure actuelle. Certains organismes recommandent son utilisation à cet égard selon des critères spécifiques et d'autres ne la recommandent pas à cause de l'identification de beaucoup cas de surdiagnostic et de surtraitement.

La survie relative à cinq ans du CP varie entre 20 % et 100 % selon le stade de la maladie. Par ailleurs, le risque de récurrence (faible, intermédiaire, élevé) après un traitement définitif est établi au diagnostic du CP sur la base de trois paramètres cliniques prétraitement, soit : l'APS, le Score de Gleason (grade histologique) et le stade tumoral.

2. Cancer de la prostate localisé

La majorité des patients se présentent avec un CP localisé qui est souvent asymptomatique(35). Généralement, trois approches thérapeutiques s'offrent aux patients diagnostiqués avec un CP localisé(3). La surveillance active, la prostatectomie radicale et la radiothérapie curative. Ces deux dernières modalités sont des traitements locaux. Après une prostatectomie radicale ou une radiothérapie curative, les patients sont suivis à l'aide du toucher rectal, des mesures de l'APS, du TDAPS, de la VAPS et des tests d'imagerie médicale afin de détecter toute rechute biochimique et toute récurrence locale ou distale. Ceci permet éventuellement d'administrer des thérapies de sauvetage(66). Le Tableau II résume les modalités de traitement possible selon le niveau de risque de récurrence suite à un traitement définitif et l'espérance de vie.

Tableau II : Utilisation des différentes modalités de traitement selon le niveau de risque de récurrence et l'espérance de vie.

Niveau de risque de récurrence	Espérance de vie	Modalité de traitement
Faible	≥ 10 ans	Surveillance active, prostatectomie radicale, radiothérapie
	< 10 ans	Observation vigilante
Intermédiaire	≥ 10 ans	Prostatectomie radicale, radiothérapie avec ou sans privation androgénique pour 4 à 6 mois
	< 10 ans	Observation vigilante, radiothérapie avec ou sans privation androgénique pour 4 à 6 mois
Élevé		Prostatectomie radicale, radiothérapie avec privation androgénique pour 2 à 3 ans ou à long terme, privation androgénique seule à long terme (si le patient n'est pas admissible à une thérapie définitive)

Adapté de Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (63)

2.1. Surveillance active

La surveillance active est souvent indiquée chez les patients avec un CP localisé à faible risque de récurrence et dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans(34, 37, 74, 76, 77). Son principe diffère de celui de l'observation vigilante qui est une autre approche thérapeutique. La surveillance active consiste à faire un suivi étroit, rigoureux et attentif des patients par des touchers rectaux réguliers, des tests d'APS et des biopsies répétées chez les patients avec un CP indolent qui ne nécessite pas un traitement actif curatif immédiat(63, 66). En suivant cette stratégie, il est possible de détecter la progression du CP et d'offrir les traitements nécessaires à temps(45, 74, 77, 78). Le but de la surveillance active est d'épargner aux patients tous les effets indésirables dus à un traitement non nécessaire(63). Entre 15 % et 30 % des patients sur surveillance active commencent des traitements actifs soit suite à une évidence de

progression de l'APS ou de dégradation du score de Gleason (80 % des cas) ou à la volonté du patient de commencer un traitement actif (20 % des cas)(78).

2.1.1. Observation vigilante

L'observation vigilante consiste à ne pas offrir des traitements actifs jusqu'à l'apparition des symptômes cliniques(77, 78). Contrairement à la surveillance active, l'observation vigilante est offerte aux patients dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans et dont le risque de récurrence est faible ou intermédiaire (63).

2.2. Prostatectomie radicale

La prostatectomie radicale est un traitement définitif du CP. Elle est indiquée chez les patients à faible risque de récurrence ou à risque intermédiaire et dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans(74, 79) et chez les patients à risque élevé de récurrence. La prostatectomie radicale consiste à enlever la prostate intégralement avec les vésicules séminales, et ce sans ou avec la dissection des ganglions lymphatiques (chez les patients à haut risque)(74, 80). Les patients qui sont plus jeunes (< 65 ans) et qui sont à risque intermédiaire de récurrence bénéficient plus de la prostatectomie radicale (80). Suite à une prostatectomie radicale, une évaluation du risque de récurrence est nécessaire.

2.3. Radiothérapie curative

La radiothérapie curative est une thérapie locorégionale définitive utilisée pour traiter un tiers des patients diagnostiqués avec le CP(75). Elle est souvent indiquée en monothérapie chez les patients à faible risque de récurrence et dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans où elle procure une survie sans récurrence biochimique à 10 ans de 80 % à 90 % (74, 75). La radiothérapie curative est administrée conjointement avec la privation androgénique chez les patients à risque intermédiaire (pour une durée de 4 à 6 mois) ou élevé (pour une durée de 2 à 3 ans) (63, 75, 81). Nous distinguons deux types de radiothérapie : la radiothérapie externe et la curiethérapie (75).

2.4. Les récurrences biochimiques suite aux traitements curatifs

La récurrence biochimique est définie par l'élévation subséquente de l'APS après sa stabilisation à son nadir (valeur la plus basse) suite à une prostatectomie radicale ou à

une radiothérapie curative (67, 73, 82). Entre 30 % à 50 % des patients traités avec la prostatectomie radicale ou la radiothérapie curative expérimentent une récurrence biochimique à 5 ans(81). Entre 30 % à 70 % des patients expérimentant une récurrence biochimique développent des métastases à distance à l'intérieur de 10 ans suivant une thérapie locale(83).

Les patients chez qui l'APS postopératoire (post-prostatectomie radicale) dépasse 0,2 ng/ml doivent avoir un traitement de sauvetage (aussi dit de rattrapage) selon le stade de la maladie au moment de la rechute. La radiothérapie est souvent utilisée comme traitement adjuvant ou de sauvetage après une récurrence biochimique suite à une prostatectomie radicale en l'absence de métastases à distance(75, 81). Par ailleurs, la prostatectomie radicale est également utilisée comme traitement de sauvetage chez les patients qui expérimentent une récurrence biochimique sans métastases à distance après une radiothérapie curative (63, 79). La récurrence biochimique après une radiothérapie curative est définie par une valeur de l'APS supérieure de 2 ng/ml de la valeur nadir atteinte avec la radiothérapie curative (63). Suite à une prostatectomie radicale de sauvetage, la survie sans récurrence biochimique est de 47 % à 82 % à 5 ans et de 28 % à 53 % à 10 ans(80). Chez les patients qui présentent une récurrence biochimique avec métastases à distance, la privation androgénique adjuvante est recommandée(63).

En résumé, trois modalités de traitement définitif sont offertes (selon le niveau de risque de récurrence) suite au diagnostic du CP localisé, soit : la prostatectomie radicale, la radiothérapie curative ou la surveillance active. Par ailleurs, les patients qui expérimentent des récurrences biochimiques suite à un traitement curatif peuvent avoir des thérapies de sauvetage (radiothérapie ou prostatectomie radicale) avec ou sans privation androgénique adjuvante.

3. Cancer de la prostate avancé

3.1. Les métastases

La majorité (90 %) des métastases secondaires au CP se développent au niveau des os et causent des douleurs osseuses(8), mais certains patients développent des métastases ganglionnaires et/ou viscérales (foie, poumons et cerveau)(35).

Les lésions osseuses se localisent très souvent sur le squelette axial, mais certaines peuvent affecter le squelette appendiculaire. Nous distinguons deux types de métastases : celles à haut volume et celles à bas volume. Si un patient a des métastases viscérales et/ou quatre lésions osseuses ou plus, ces métastases sont dites à haut volume. Dans le cas où il a des métastases ganglionnaires et/ou moins que quatre lésions osseuses, ces métastases sont dites à bas volume(41).

Le CP métastatique (CPm) pourrait être asymptomatique, notamment au début, ou symptomatique, à un stade plus avancé(84). Il est dit asymptomatique si les douleurs causées par les lésions sont soulageables avec des anti-inflammatoires ou de l'acétaminophène (Tylénol®)(12). En contrepartie, le CPm est dit symptomatique si ces douleurs ne sont soulageables qu'avec l'administration des opioïdes ou l'utilisation de la radiothérapie palliative (35, 84).

Selon leur localisation sur la colonne vertébrale, les métastases osseuses peuvent engendrer des complications squelettiques très importantes(84). Ces complications réduisent la qualité de vie des patients et sont associées à une morbidité et à une mortalité élevées(8, 11, 70). Parmi les complications squelettiques, nous citons la compression de la moelle épinière, les fractures pathologiques et la diminution de capacité à marcher (8, 35).

Au diagnostic du CP, moins de 20 % des patients se présentent avec des métastases à distances, mais la fraction des patients métastatiques augmente significativement dans des stades plus avancés de la maladie, tels la phase de la résistance à la castration (35, 40).

3.2. Traitement du cancer de la prostate avancé

La privation androgénique

La privation androgénique est le traitement standard pour le CP avancé. Elle est possible sous deux formes : chirurgicale ou médicale(9). La privation androgénique réduit les niveaux sériques de testostérone de 90 % à 95 %(85).

Castration chirurgicale

En 1786, Dr John Hunter, un chirurgien britannique, a démontré que la prostate de même que le CP dépendent de la testostérone pour se développer(85-87). La castration chirurgicale ou l'orchidectomie (ablation d'un ou des deux testicules, les principaux producteurs de la testostérone) est le traitement préférentiel chez les patients à haut risque de développer des complications sévères, comme la compression de la moelle épinière, secondaires à leur CP avancé et chez qui une élimination rapide de la testostérone est nécessaire(9).

Malgré son efficacité (taux de testostérone castrés achevés à l'intérieur de 8,3 heures après l'opération), les patients n'optent pas souvent pour l'orchidectomie due aux conséquences psychologiques reliées à la perte permanente des testicules(9, 85).

Castration médicale

En 1941, Drs Charles Huggins et Clarence Hodges ont confirmé que priver des cellules cancéreuses de la prostate des androgènes par le biais de la castration chirurgicale ou par l'injection d'œstrogène, une forme de castration médicale, inhibe leur croissance (9) en entraînant le rétrécissement de la tumeur et des métastases(70).

Suite à ces découvertes, la privation androgénique est devenue la pierre angulaire du traitement du CP avancé(8, 80, 82, 88). La privation androgénique pourrait également être une option thérapeutique chez les patients avec un CP localisé seulement si les thérapies définitives sont contraindiquées(76). La majorité des patients traités avec la privation androgénique voient leur APS diminuer à l'intérieur d'un mois de traitement (89) et leurs symptômes mieux contrôlés(82).

La privation androgénique se fait par le biais des agonistes de la LHRH (le leuprolide [Lupron®, Eligard®], la goséréline [Zoladex®], la triptoréline [Trelestar®]) ou des ses antagonistes (Dégarélix (Firmagon®), Cétrorélix (Cetrotide®)).

Mécanismes d'action

L'hypothalamus stimule l'hypophyse par le biais de la LHRH afin de produire l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone corticotrope (ACTH) (9).

La LH agit au niveau des testicules et stimule la production de la testostérone(9). L'ACTH, quant à elle, agit sur les glandes surrénales afin de produire des androgènes qui seront par la suite transformés en testostérone(9).

Dans le cadre de la privation androgénique, l'administration des agonistes de la LHRH stimule l'hypophyse pour produire plus de LH. Ceci induit une augmentation initiale de la production de la testostérone, connue sous le nom de poussée transitoire initiale de la testostérone (9). Cette dernière entraîne par la suite une régulation négative de la production de la testostérone par les cellules de Leydig des testicules (Figure 1) (63, 82, 90).

Les antagonistes de la LHRH entraînent une suppression plus rapide de la testostérone en agissant directement sur l'hypophyse sans passer par la régulation négative (9, 82).

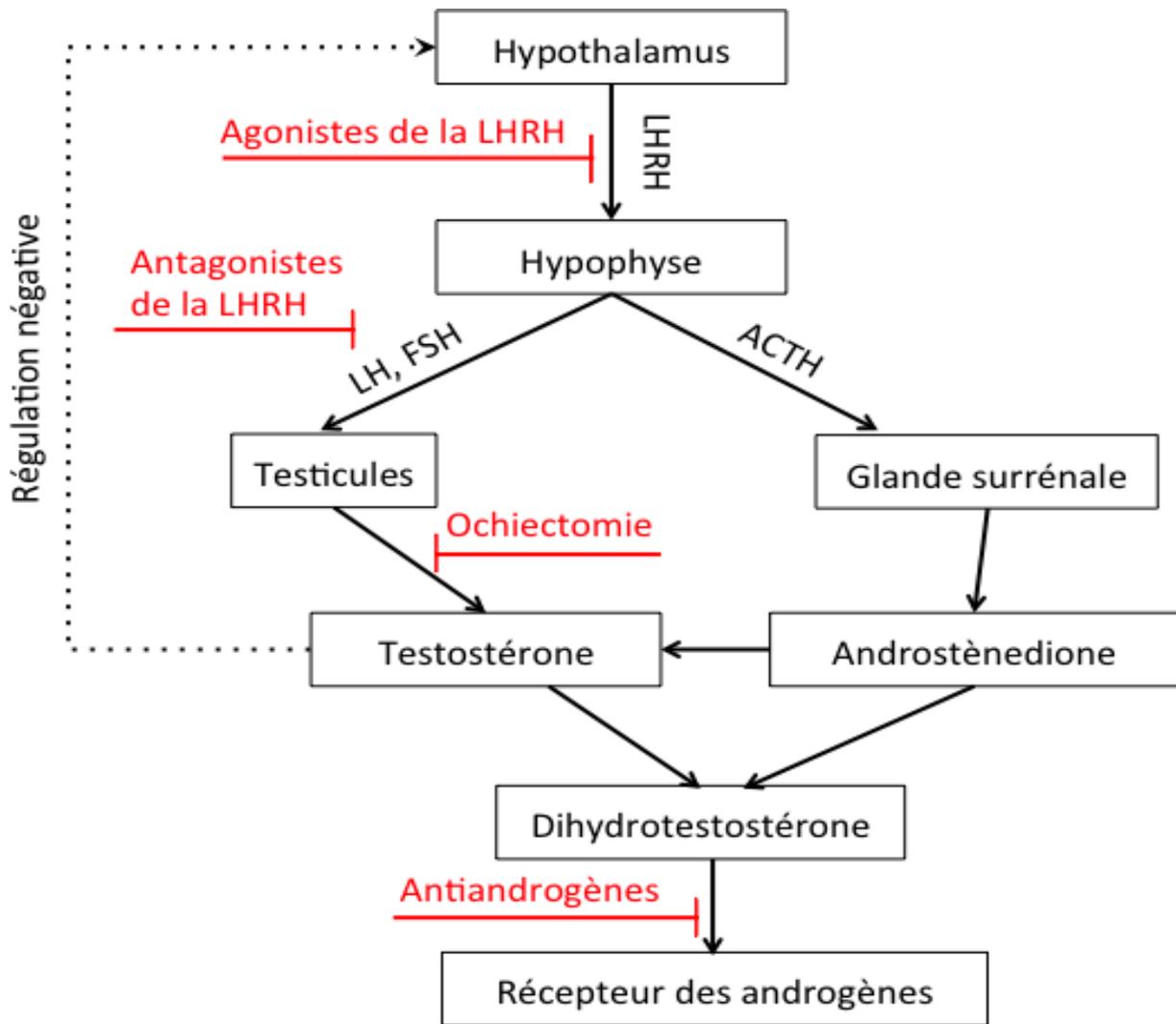


Figure 1 : Mécanismes de la manipulation hormonale de première et de seconde intention (privation androgénique et antiandrogène).

Adapté de Venugopal and Anderson (9)

Particularités

La poussée transitoire initiale de la testostérone pourrait entraîner des complications cliniques comme la rétention urinaire et l'exacerbation des symptômes du CP (douleur osseuse en cas de présence de métastases) (91). C'est pourquoi il est recommandé d'administrer un antiandrogène pour une courte période de temps avant de commencer un agoniste de la LHRH et durant les premières semaines de traitement afin de prévenir

les effets indésirables dus à la poussée transitoire initiale de la testostérone (85). Une autre alternative pour éviter cette dernière serait d'utiliser l'antagoniste Dégarélix (9, 63, 82, 89). Traditionnellement, le kétoconazole (Nizoral®) était utilisé pour éviter la poussée transitoire initiale de la testostérone (82, 91, 92). Le kétoconazole inhibe la production des androgènes par les testicules et la glande surrénale(82, 92, 93). Cependant, son utilisation pour cette indication a cessé à cause de son profil d'effets indésirables important, notamment au niveau du foie(82, 92).

Antiandrogènes

Les antiandrogènes sont des molécules qui ciblent le récepteur des androgènes (82). Nous distinguons deux types d'antiandrogènes de première génération : les stéroïdiens (l'acétate de cyprotérone (Androcur®)) et les non-stéroïdiens (Bicalutamide (Casodex®), Flutamide (Eulexine®), nilutamide (Anandron®))(9). Les antiandrogènes non-stéroïdiens ont une activité purement antiandrogénique où ils bloquent les récepteurs des androgènes (9). Quant aux antiandrogènes stéroïdiens, ils agissent au niveau des récepteurs des androgènes, en les bloquant, mais aussi au niveau de l'hypothalamus, où ils suppriment la production de la LH, ce qui résulte en une inhibition de la production de la testostérone(9). Toutefois, l'utilisation de ces derniers est limitée à cause de leur toxicité hépatique et cardiovasculaire(9). Les antiandrogènes peuvent être utilisés en monothérapie ou en combinaison avec les agonistes de la LHRH (blocage androgénique complet)(9).

Mécanisme d'action

Pour activer la division cellulaire, la testostérone est transformée en DHT, son métabolite actif, par certains enzymes cytoplasmiques. La DHT se fixe sur son récepteur nucléaire au niveau du cytoplasme des cellules de la prostate (Figure 1) (87). Le complexe récepteur-DHT se transloque vers le noyau et une cascade de transcription de l'ADN est activée afin d'assurer la division cellulaire(9, 87). Les antiandrogènes non-stéroïdiens se lient au récepteur des androgènes compétitivement avec la DHT et inhibent l'activation du complexe récepteur des androgènes-DHT(87, 94).

Blocage androgénique complet

Les agonistes de la LHRH réduisent les taux sériques de la testostérone de 90 % à 95 % et de la DHT de 50 % à 60 %. Les 40 % à 50 % de DHT sérique résiduelle proviennent de la testostérone produite par les glandes surrénales(85). L'ajout des antiandrogènes, manipulation hormonale de seconde intention, aux agonistes de la LHRH, manipulation hormonale de première intention, a pour but de minimiser les effets de cette DHT résiduelle (Figure 1), qui est responsable de la croissance du CP après la castration(85). La combinaison antiandrogène-agoniste de la LHRH est connue sous le nom de blocage androgénique complet (85). Le blocage androgénique complet procure un bénéfice additionnel de survie globale à cinq ans entre 2 % et 5 % par rapport aux agonistes de la LHRH seuls (9, 41). Par ailleurs, la majorité des patients développent une résistance aux antiandrogènes également et le CP continue à se développer. À cette phase-ci, le CP devient hormono-indépendant(87).

Syndrome de retrait des antiandrogènes

Retirer l'antiandrogène de la combinaison antiandrogène/agoniste (ou antagoniste) de la LHRH constitue une des modalités de traitement possibles suite à l'échec thérapeutique du blocage androgénique complet (87).

Le mécanisme de réponse au retrait des antiandrogènes n'est pas encore bien élucidé(87, 95). Toutefois, plusieurs mécanismes possibles ont été proposés(87). Une des possibilités serait qu'au fil du temps, des mutations se développent au niveau des sites de liaison des antiandrogènes au récepteur des androgènes et changent la spécificité et l'affinité de ces récepteurs aux antiandrogènes. Ainsi, les antiandrogènes n'exercent plus leur activité antiandrogénique, mais au contraire ils deviennent en quelque sorte oncogéniques en stimulant la croissance de la tumeur et la production de l'APS. Il convient donc de retirer l'antiandrogène dans ce cas-ci pour baisser l'APS(87).

Une autre explication possible serait que les protéines corégulatrices de la cascade de transcription des récepteurs des androgènes seraient altérées de sorte que les antiandrogènes deviennent encore une fois oncogènes. Une troisième théorie serait que chez un même patient, des cellules cancéreuses hormono-dépendantes et hormono-indépendantes coexistent et qu'à avec une exposition continue aux

antiandrogènes, ces dernières deviennent prédominantes. Dans ce dernier cas, les antiandrogènes entraînent la progression du CP au lieu d'entraîner sa régression (87). Le retrait des antiandrogènes procure une réponse, notamment au niveau de l'APS, chez 20 % à 30 % des patients pour une durée moyenne de quatre à cinq mois (95-97). Par la suite, l'APS commence à s'élever de nouveau. La réponse au retrait des antiandrogènes est définie par la réduction de 50 % de l'APS suite à l'interruption de l'antiandrogène (95).

Cancer de la prostate sensible à la castration

Tant et aussi longtemps que les patients répondent à la privation androgénique, leur CP est dit sensible à la castration (CPSC) ou hormono-dépendant(8), car il dépend encore des androgènes pour se développer. Si la maladie progresse, une manipulation hormonale de seconde intention (en ajoutant un antiandrogène) est recommandée. Si la maladie progresse encore, l'antiandrogène est retiré(63).

Actuellement, certains patients avec un CPSCm peuvent avoir la privation androgénique combinée avec la chimiothérapie (docetaxel). L'ajout du docetaxel à la privation androgénique chez les patients avec un CPSC a pour but d'éradiquer les cellules intrinsèquement insensibles à la privation androgénique afin de prévenir le développement éventuel de la résistance à la castration(98).

Dans le but d'évaluer l'efficacité du docetaxel dans ce contexte, trois essais cliniques randomisés, dont les résultats étaient publiés entre 2013 et 2015, ont été réalisés (CHAARTED, STAMPEDE et GETUG-AFU 15) (98). L'association docetaxel/privation androgénique a significativement amélioré la survie globale chez les patients avec un CPSCm à haut volume par rapport à la privation androgénique toute seule (49,2 mois vs 32,2 mois, HR = 0,60, IC95% : 0,45 – 0,81, $p < 0,001$) (41). Chez les patients ayant un CPSCm à bas volume, la survie médiane n'était pas atteinte au moment de la conduite des analyses statistiques finales (tous les patients ont été censurés, car ils n'ont pas eu l'événement d'intérêt (le décès) et donc la survie médiane n'a pas pu être déterminée) et ces patients ne semblaient pas bénéficier autant de la combinaison des deux traitements(41, 98, 99). Cette combinaison de traitements a également retardé le

développement de la résistance à la castration, a amélioré l'APS et a réduit la mortalité reliée au CP(41).

À la lumière de ces résultats, administrer le docetaxel conjointement avec la privation androgénique chez les patients avec un CPSCm à haut volume est devenu le traitement standard chez ces patients aux États-Unis et est également adopté par le NCCN(98). Au Canada, la combinaison privation androgénique/docetaxel a récemment commencé à être utilisée chez les patients avec un CPSCm avec métastases osseuses à haut volume, mais elle n'est pas encore devenue le traitement standard pour cette phase de la maladie.

En résumé, dans le cas d'un CP avancé sensible à la castration, quatre modalités de traitement sont offertes aux patients, soit : la privation androgénique, les antiandrogènes, le blocage androgénique complet ou le retrait de l'antiandrogène de ce dernier. La chimiothérapie à base de docetaxel est une autre option thérapeutique possible chez les patients ayant un CPSC avec des métastases à haut volume.

Cancer de la prostate résistant à la castration

Définition

Plusieurs appellations ont été données à cette phase de la maladie dont le cancer de la prostate hormono-résistant, le cancer de la prostate androgéno-indépendant, mais l'appellation la plus commune est le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)(100). Chez la majorité des patients avec un CP avancé, les cellules cancéreuses développent une résistance à la privation androgénique et continuent à se développer malgré l'administration des agonistes de la LHRH(100). C'est ce que nous appelons le CP résistant à la castration (CPRC)(8, 101).

L'Association des Urologues du Canada définit le CPRC par la progression de la maladie malgré des taux castrés de testostérone ($< 1,73$ nmol/l). Cette progression est caractérisée par l'élévation de l'APS, l'apparition de nouvelles métastases et/ou la progression de métastases existantes(102). Le Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) définit la progression de l'APS par une augmentation d'au moins 2 ng/ml et de

25 % par rapport à la valeur du nadir. Cette augmentation doit être confirmée par une autre mesure de l'APS distanciée d'au moins une semaine de la première(40, 100, 103). Le CPRC est une maladie hétérogène qui se développe chez 10 % à 20 % des patients atteints du CP à l'intérieur de cinq ans de suivi(100).

Mécanismes de résistance à la privation androgénique

L'exposition continue aux agonistes de la LHRH rend leurs récepteurs moins sensibles à leur effet avec le temps et la production de la testostérone augmente subséquemment (104, 105).

Traditionnellement, les hypothèses scientifiques stipulaient que le développement et la progression du CPRC étaient totalement indépendants des androgènes. Cependant, des évidences récentes ont démontré que le CPRC demeure dépendant des androgènes. En effet, dans ce contexte, les récepteurs des androgènes sont activés ou réactivés par plusieurs mécanismes : l'amplification, les mutations, la production excessive des coactivateurs, l'hypersensibilité à de très faibles concentrations d'androgènes, l'altération des gènes suppresseurs de tumeur, la surproduction des oncogènes, et la transformation ou la synthèse *de novo* de stéroïdes endogènes ou intratumoraux par les cellules cancéreuses (déhydroépiandrostérone, l'androstènedione, le cholestérol, la progestérone) en testostérone(82, 94, 106-108).

Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique

Le cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) est une maladie hétérogène et son épidémiologie n'est pas bien étudiée(104). Le CPRCnm n'a pas de traitements systémiques prédéfinis mis à part la manipulation hormonale de seconde intention par l'ajout et/ou le retrait des antiandrogènes de première génération chez les patients avec un TDAPS inférieur à 10 mois (patients à haut risque) et l'observation chez ceux avec un TDAPS supérieur à 10 mois (patients à faible risque)(40). De plus, les patients avec un CPRCnm sont fortement encouragés à participer dans des essais cliniques(25, 40).

Par ailleurs, l'élévation de l'APS à cette phase-ci serait due à des métastases microscopiques qui sont indétectables par les tests d'imagerie médicale

conventionnels(109). C'est pourquoi il est recommandé de suivre ces patients rigoureusement, selon leurs TDAPS, avec des mesures répétées de l'APS et des tests d'imagerie médicale afin de détecter toute progression radiologique (progression des métastases) (25, 40). Les patients avec des courts TDAPS (< 10 mois), des scores de Gleason et des valeurs d'APS plus élevés sont plus susceptibles de développer des métastases osseuses plus rapidement (40, 84).

Traditionnellement, d'autres traitements, inhibiteurs de la synthèse des androgènes par la glande surrénale, ont été utilisés à ce stade-ci de la maladie tels que le kétoconazole, les œstrogènes, l'hydrocortisone, la dexaméthasone et la prednisone, mais leur utilisation a cessé à cause de leurs effets indésirables assez importants(40, 104).

D'autres molécules ayant prouvé leur efficacité dans le traitement du CPRCm ont été également testées chez les patients avec un CPRCnm comme l'abiraterone (un inhibiteur sélectif de la biosynthèse des androgènes), l'enzalutamide (un antiandrogène non-stroïdien de seconde génération) et le dénosumab (une thérapie osseuse utilisée pour la prévention des complications squelettiques secondaires aux métastases osseuses) (40). Aucun avantage de survie n'a été constaté avec l'abiraterone et le dénosumab(40, 104). Or, l'enzalutamide est encore sous évaluation en phase III (PROSPER) pour utilisation chez les patients avec un CPRCnm (40, 104).

Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique

Au diagnostic de la résistance à la castration, environ 84 % des patients se présentent avec des métastases à distance (CPRCm) (100) avec une prédominance des métastases osseuses (90 %), suivies par les métastases ganglionnaires et/ou viscérales (45 %)(35, 70, 110). Parmi les 16 % des patients qui n'ont pas de métastases initiales, 33 % pourraient en développer à l'intérieur de deux ans suivant le diagnostic(100). Le pronostic et la qualité de vie sont détériorés et la survie est moindre chez les patients avec un CPRCm par rapport à ceux avec un CPRCnm (100). En effet, la survie médiane chez les patients avec un CPRCm se situe entre deux et trois ans (10, 40-42, 111).

Le CPRCm est léthal et Il est souvent la principale cause de décès chez les patients souffrant d'un CP avancé(8).

4. Traitements primaires pour le CPRCm

Le CPRCm est très complexe puisqu'il faut traiter la maladie et ses complications. À ce stade-ci, les patients ont besoin de traitements primaires, pour leur CP, et aussi de thérapies osseuses, pour gérer les complications secondaires à leur CP.

En 2004, le docetaxel, une chimiothérapie a été approuvée par la FDA pour le traitement du CPRCm après qu'il a démontré des avantages de survie de 2,9 mois additionnels par rapport au traitement standard de l'époque, la mitoxantrone, qui n'avait pas des avantages de survie, mais qui était utilisée pour réduire les douleurs métastatiques. Depuis, le docetaxel est devenu le traitement standard pour le traitement du CPRCm. Dès 2010, l'arsenal thérapeutique a commencé à s'élargir et cinq molécules, de différentes classes thérapeutiques et agissant différemment (Figure 2), procurant également un avantage de survie ont été approuvées aux États-Unis pour le traitement du CPRCm, soit l'abiraterone, l'enzalutamide, le cabazitaxel, le radium-223 et le sipuleucel-T(8). En effet, au début des années 2000, la survie des patients atteints de CPRCm était inférieure à 12 mois, mais grâce au docetaxel et aux nouvelles options thérapeutiques, elle se situe entre deux et trois ans au moment présent(10, 40-42, 111).

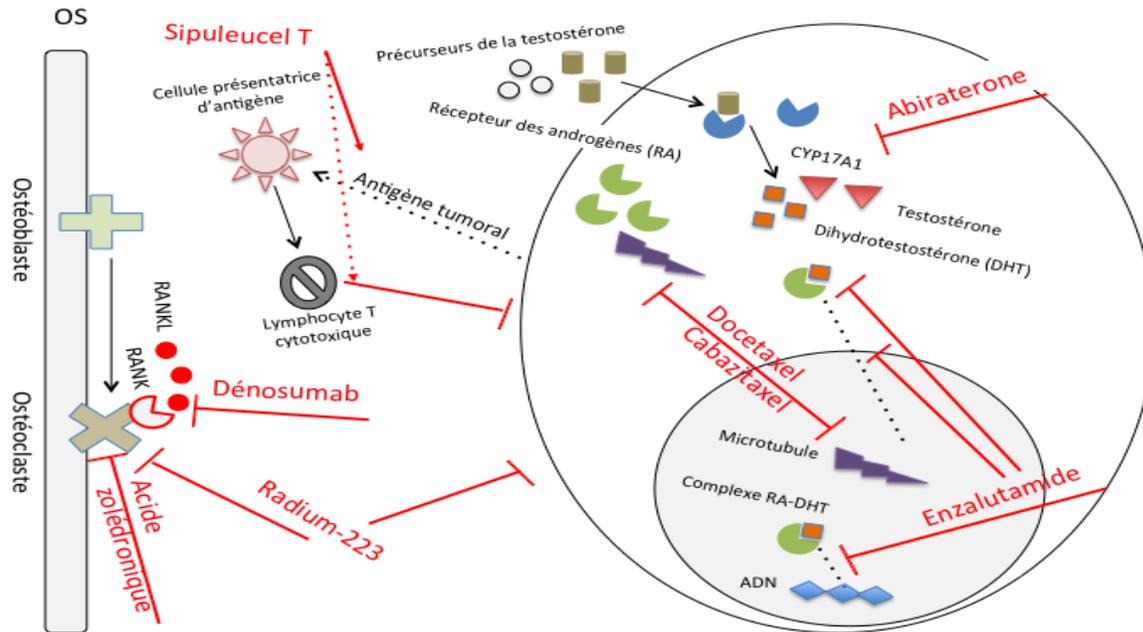


Figure 2 : Cibles thérapeutiques des différentes molécules disponibles pour le traitement du CPRCm.

Adapté de Pezaro, Omlin (112)

4.1. Mitoxantrone

La mitoxantrone (Novantrone®) est une chimiothérapie développée par la compagnie pharmaceutique américaine Wyeth. C'est un inhibiteur de la topoisomérase de type II. Elle agit en inhibant la synthèse et la réparation de l'ADN des cellules saines et cancéreuses(113). Par rapport à la prednisone seule, la combinaison mitoxantrone/prednisone avait amélioré la palliation de la douleur de 17 %, mais elle n'avait pas démontré d'avantage en termes de survie globale (14). Suite à son approbation par la FDA en 1996, elle est devenue, en association avec la prednisone, le traitement standard des patients avec un CPRCm jusqu'à l'approbation du docetaxel, une autre chimiothérapie plus efficace, en 2004 (15).

4.2. Docetaxel

Description et voie d'administration

Le docetaxel (Taxotère®) est une chimiothérapie développée par Sanofi-Aventis pour le traitement de plusieurs types de cancers avancés et/ou métastatiques (seins, poumon non à petites cellules, ovaires, les carcinomes spinocellulaires de la tête et du cou, etc.), dont le cancer de la prostate(114).

Dans le cadre du traitement du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique, 10 à 12 cycles de docetaxel sont souvent administrés aux trois semaines à une dose de 75 mg/m² par perfusion intraveineuse d'une heure en association avec la prednisone 5 mg prise oralement deux fois par jour, et ce si la tolérance du traitement est acceptable(115).

Mécanisme d'action

Le docetaxel est un inhibiteur de la division cellulaire(115). Il agit en inhibant la dépolymérisation des tubulines, ce qui favorise la formation de microtubules stables. Ceci empêche la réorganisation fonctionnelle normale des faisceaux microtubulaires nécessaires durant l'interphase et la mitose(114, 115). Ceci induit l'apoptose cellulaire(115). Le docetaxel a également un impact sur le transport nucléaire du RA. En effet, le transport du récepteur des androgènes est médié par les microtubules. En affectant l'activité des microtubules, le docetaxel altère indirectement l'activité androgénique, qui est un des mécanismes de développement des cellules cancéreuses(115).

Effets indésirables

Le docetaxel est associé à plusieurs effets indésirables, qui sont parfois dose-dépendants(114). Les effets indésirables les plus fréquents sont entre autres : l'alopecie, l'anémie, la fatigue, la neutropénie, l'anorexie, la rétention liquidienne, les toxicités gastro-intestinales (vomissement, nausée, diarrhée), les altérations unguéales, les myalgies, les mucosites, etc.(114, 115).

Essais cliniques randomisés avec le docetaxel

La FDA a approuvé le docetaxel en 2004 comme traitement de première intention chez les patients atteints d'un CPRCm principalement sur la base de deux ECRs multicentriques de phase III (TAX-327 et SWOG-9916)(115-117).

Dans l'étude TAX-327, 1006 patients ont été randomisés en trois groupes : le groupe 1 a reçu le docetaxel 75 mg/m² aux trois semaines, le groupe 2 a reçu le docetaxel 30 mg/m² chaque semaine, et le groupe 3 a reçu la mitoxantrone 12 mg/m² aux trois semaines. Dans les trois groupes, les patients ont reçu également la prednisone 10 mg/jour. Les patients du groupe 1 avaient 2,9 mois de survie supplémentaires par rapport aux patients du groupe 3 (19,2 mois vs 16,3 mois, HR : 0,79 ; IC95% : 0,67 – 0,93). Également, la palliation de la douleur était de 35 % dans le groupe 1 par rapport à 22 % dans le groupe 3 (p = 0,01). De même, 22 % (IC 95 % : 17 % – 27 %) des patients dans le groupe 1 ont eu une amélioration de leur qualité de vie comparativement à 13 % (IC 95 % : 18 % - 28 %) dans le groupe 3 (p = 0,009)(13). La qualité de vie était mesurée à l'aide du questionnaire autoadministré *the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P) sur la base de cinq critères, soit l'amélioration de la santé physique, émotionnelle, sociale, fonctionnelle ainsi que l'amélioration de la qualité de vie spécifique au CP(13). L'évaluation de la qualité de vie était établie à l'aide d'un score (pouvant se situer entre 0 et 156) au départ (baseline), aux trois semaines durant la période de traitement et chaque mois suite à la complétion du traitement. La qualité de vie des patients était considérée améliorée si leurs scores FACT-P augmentaient de 16 points par rapport au départ (baseline) sur deux mesures distancées d'au moins trois semaines(13).

Chez les patients du groupe 2 (docetaxel à faible dose), il y avait une tendance à l'amélioration, statistiquement non significative, de la survie globale en comparaison avec la mitoxantrone(13).

Dans l'étude SWOG-9916, 770 patients ont été randomisés en deux groupes. Le groupe 1 a reçu la combinaison docetaxel (60 mg/m²)/estramustine (une autre chimiothérapie palliative) aux trois semaines, et le groupe 2 a reçu la mitoxantrone (12 mg/m²)/prednisone aux trois semaines également. Encore une fois, le groupe 1 avait

1,9 mois de survie additionnelle comparativement au groupe 2 (17,5 mois vs 15,6 mois, HR : 0,80 ; IC95% : 0,67 – 0,97)(116).

Les résultats de ces études ont mené à l'approbation du docetaxel par la FDA en mai 2004 (15) et par Santé Canada un an plus tard (17).

Autres essais cliniques randomisés avec le docetaxel

Le docetaxel a été également étudié en phase III en combinaison avec plusieurs molécules (clacitrol, atrasentan, zibotentan, lenalidomide, bevacizumab, dasatinib, custirsén, etc.) pour le traitement du CPRCm, mais il n'y avait pas d'avantage supplémentaire sur la survie, mais bien au contraire, dans certains cas, il y avait une détérioration de la survie avec ces combinaisons par rapport au docetaxel seul (115).

STAMPEDE et CHAARTED sont deux essais cliniques randomisés de phase III initiés en septembre 2005 et juillet 2006, respectivement, et dus pour septembre 2017 et décembre 2022, respectivement. Ces deux essais cliniques testent l'utilisation du docetaxel chez les patients avec un CPSCm.

Dans l'étude CHAARTED(41), 790 patients atteints du CPSCm ont été randomisés en deux groupes. Le groupe 1 (n = 397) a reçu l'association docetaxel (6 cycles)/ privation androgénique (LHRH agonistes, antagonistes ou orchidectomie bilatérale) et le groupe 2 (n = 393) a reçu la privation androgénique seule. Les patients ont été stratifiés selon l'étendue de leurs métastases, soit un CPSCm à haut volume (≥ 4 lésions osseuses ou une lésion viscérale) ou CPSCm à bas volume (< 4 lésions osseuses).

La survie globale médiane était de 57,6 mois dans le groupe 1 comparativement à 44 mois dans le groupe 2 (HR : 0,61, IC95% : 0,47 – 0,80). Dans les analyses stratifiées, les patients à haut volume avaient un bénéfice de survie plus prononcé avec le docetaxel, soit de 49 mois dans le groupe 1 comparativement à 32 mois dans le groupe 2 (HR : 0,60, IC95% : 0,45 – 0,81, $p < 0,001$). Chez les patients à bas volume, la survie globale médiane n'était pas atteinte au moment de la conduite des analyses statistiques finales (tous les patients ont été censurés, car ils n'ont pas eu l'événement d'intérêt (le décès) et donc la survie médiane n'a pas pu être déterminée). Ceci suggère

que les patients avec un CPSCm à haut volume bénéficient plus de l'association docetaxel/privation androgénique (41, 118).

Le temps avant le développement du CPRCm a également été allongé avec l'association docetaxel/privation androgénique comparativement à la privation androgénique toute seule (20,2 mois [IC95% : 17,2 – 23,6] vs 11,7 mois [IC95% : 10,8 – 14,7], $p < 0,0001$)(41).

STAMPEDE est un autre essai clinique de phase III multigroupes qui inclut des patients avec un CPm et un CPnm. En ce qui a trait à l'utilisation du docetaxel chez les patients atteints du CPSCm, deux groupes de patients ont été comparés : le groupe 1 a reçu la privation androgénique plus le docetaxel (n=592) et le groupe 2 a reçu la privation androgénique seule (n=1184). Pareillement à l'étude CHARTED, dans l'étude STAMPEDE, l'association de la privation androgénique avec le docetaxel a amélioré la survie globale chez les patients avec un CPSCm de 15 mois comparativement à la privation androgénique seule (HR : 0,76 ; IC95% : 0,62 – 0,92 ; $p = 0,005$)(99).

De surcroît, GETUG-AFU-15 est une troisième étude clinique de phase III qui appuie les résultats des deux précédentes(119). Dans cette étude, 385 patients atteints du CPSCm ont été randomisés à un groupe recevant soit la privation androgénique seule (n=193) ou la privation androgénique plus le docetaxel (n=192). Chez ces derniers, il y avait une tendance d'amélioration de la survie globale de 4,7 mois (58,9 Vs 54,2 mois, HR : 1,01, IC95% : 0,75- 1,36)(119).

Détermination du temps optimal pour débiter le docetaxel chez les patients atteints du CPRCm

Normalement, le docetaxel est le traitement standard et de première intention chez les patients avec un CPRCm(120). Dans l'étude TAX-327, les patients symptomatiques et asymptomatiques ont bénéficié d'une amélioration de la survie avec le docetaxel par rapport à la mitoxantrone (121, 122). Toutefois, une diminution de la qualité de vie était observée chez les patients asymptomatiques à l'initiation de la chimiothérapie(123). Dû à ceci, il est préférable de retarder la chimiothérapie jusqu'au développement des symptômes cliniques (douleur), sauf chez les patients asymptomatiques, mais dont la progression de la maladie est rapide (120, 121, 123).

En se basant sur les résultats de l'étude TAX-327, Armstrong et autres (124) ont établi un nomogramme pronostique pour les patients avec un CPRCm. Ce nomogramme aide à la prise de décision quant au meilleur moment pour commencer le docetaxel, et ce sur la base de plusieurs paramètres cliniques(119). Les facteurs pronostiques de survie identifiés sont : la présence de métastases hépatiques, la présence de deux ou plus sites métastatiques, la présence de symptômes cliniques (la douleur), avoir un état de santé général en détérioration (évalué par le l'échelle de Karnofsky ≤ 70), le type de progression (progression mesurable, progression des métastases osseuses), un TDAPS prétraitement inférieur à 55 jours, l'augmentation de l'APS par rapport à l'état de base, un grade tumoral (score de Gleason) supérieur ou égal à 8, l'augmentation du niveau de l'alkalyne phosphatase (utilisé comme marqueur de la progression des métastases osseuses(125)), et la diminution du niveau de l'hémoglobine (119).

Réadministration du docetaxel

Avant l'approbation des nouvelles molécules à partir de 2011 au Canada et de 2010 aux États-Unis, les patients qui rechutaient après un traitement initial au docetaxel n'avaient pas d'autres traitements possibles mis à part l'utilisation de la mitoxantrone en deuxième intention ou la réadministration du docetaxel en deuxième et parfois en troisième intention de traitement(115, 120). La réadministration du docetaxel procure une efficacité supplémentaire en termes de diminution de l'APS et de réduction des symptômes cliniques comparativement à d'autres traitements de deuxième ligne (la mitoxantrone), mais elle augmente les effets indésirables (toxicité cumulative) et son impact sur la survie globale reste inconnu(115).

4.3. Abiraterone

Description et voie d'administration

L'abiraterone (Zytiga®) est un traitement hormonal développé par le laboratoire Janssen pour le traitement du CPRCm. L'abiraterone est administré *per os* à raison de 1000 mg une fois par jour en association avec la prednisone 5 mg deux fois par jour tant et aussi longtemps que le patient répond au traitement (126).

Mécanisme d'action

L'abiraterone est un inhibiteur hautement sélectif et irréversible du cytochrome p450 17A1(93) contrairement au kétoconazole qui est un inhibiteur non sélectif du CYP17A1(107).

Le cytochrome CYP17A1 est une enzyme multifonctionnelle qui se trouve essentiellement au niveau du réticulum endoplasmique des glandes surrénales et des testicules et qui intervient lors de la biosynthèse des androgènes, entre autres lors de la transformation de la testostérone en sa forme active, la DHT (93).

L'abiraterone inhibe les deux activités enzymatiques du CYP 17A1, soit la 17alpha-hydroxylase (responsable de la synthèse du cortisol) et la C_{17,20} lyase (responsable de la synthèse de la testostérone et de l'estradiol)(106, 126). Ainsi, en inhibant cette enzyme (CYP17A1), l'abiraterone inhibe la production des métabolites actifs de la testostérone tant au niveau des testicules qu'au niveau des glandes surrénales (Figure 3) (107).

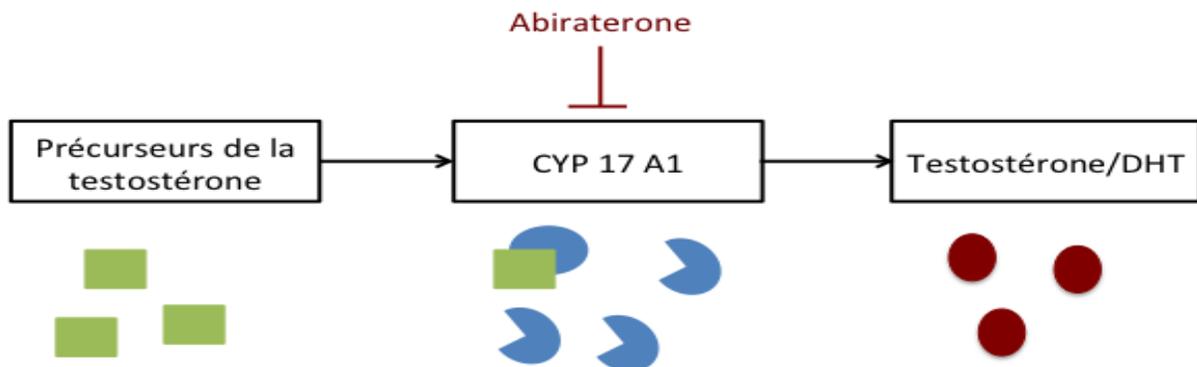


Figure 3: Mécanisme d'action de l'abiraterone

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'abiraterone sont : la fatigue, l'anémie, certaines douleurs dorsales et osseuses, certaines dysfonctions hépatiques(105). De plus, l'abiraterone induit une diminution du niveau de cortisol (par son mécanisme d'action). Pour compenser cette diminution, une surproduction des minéralocorticoïdes a lieu. Ceci mène à l'hypertension, à l'hypokaliémie, à

l'augmentation des taux de cholestérol, au développement d'œdème aux membres inférieurs et à la rétention liquidienne d'où la nécessité de l'administration conjointe de la prednisone(107, 126, 127).

Essais cliniques randomisés

Deux essais cliniques randomisés principaux ont été menés avec l'abiraterone et ont conduit à son approbation chez les patients atteints de CPRCm déjà traités avec le docetaxel (COU-AA-301) et chez ceux qui n'ont jamais eu de chimiothérapie préalable (COU-AA-302).

L'étude COU-AA-301 est un essai clinique randomisé de phase III, multicentrique qui a évalué l'efficacité de l'abiraterone chez 1195 patients avec un CPRCm réfractaire au docetaxel(128). Deux groupes ont été comparés. Le groupe 1 (n = 797) a reçu l'abiraterone 1000 mg en association avec la prednisone 5 mg deux fois par jour et le groupe 2 (n = 398) a reçu le placebo en association avec la prednisone 5 mg deux fois par jour(128). Une amélioration de la survie globale médiane de 4,6 mois a été observée dans le groupe 1 par rapport au groupe 2 (15,8 mois [IC95% : 14,8 – 17,0] vs 11,2 mois [IC95% : 10,4 – 13,1], HR : 0,74 ; IC95% : 0,64 – 0,86)(105).

Par ailleurs, l'abiraterone a procuré une réponse de l'APS (diminution de plus que 50 % de l'APS sérique par rapport à la valeur de départ (au baseline)) de 29,5 % chez les patients traités avec l'abiraterone comparativement à 5,5 % chez les patients du groupe placebo (p<0,000 1)(105). De plus, l'abiraterone a prolongé le temps avant la progression de l'APS de 1,9 mois (8,5 mois [IC95% : 8,3 – 11,1] vs 6,6 mois [IC95% : 5,6 – 8,3] dans le groupe placebo, HR : 0,63 ; IC95% : 0,52- 0,78)(105). La survie sans progression radiologique (progression des métastases) a également été améliorée avec l'abiraterone comparativement au placebo (5,6 mois vs 3,6 mois, respectivement, HR : 0,66 ; IC95% : 0,58 – 0,76)(105).

En ce qui a trait aux complications squelettiques (compression de la moelle épinière, fractures pathologiques, etc.), l'abiraterone a retardé de 4,7 mois le temps d'apparition de la première complication squelettique par rapport au placebo (25,0 mois vs 20,3 mois, respectivement, HR : 0,62, p = 0,000 1)(126).

Chez les patients symptomatiques au départ (douleur évaluée avec l'échelle de mesure de la douleur (*Brief Pain Inventory Scale-Short Form Questionnaire*)), la palliation des symptômes était meilleure chez 16,2% plus des patients traités avec l'abiraterone par rapport au placebo (45,0% dans le groupe abiraterone vs 28,8 % dans le groupe placebo, $p = 0,0005$)(126).

À la lumière de ces résultats prometteurs, la FDA a approuvé l'abiraterone chez les patients atteints de CPRCm réfractaire au docetaxel (post-docetaxel) en avril 2011(15). Quatre mois plus tard, soit en juillet 2011, Santé Canada l'a également approuvée pour cette indication(17). Par la suite, le RGAM a ajouté l'abiraterone à sa liste de médicaments d'exception pour l'utilisation chez les patients atteints de CPRCm et réfractaires au docetaxel en février 2012(18).

L'abiraterone a été par la suite testée dans un essai clinique randomisé de phase III (COU-AA-302) chez 1088 patients atteints de CPRCm sans chimiothérapie (docetaxel) préalable et dont la maladie est asymptomatique ou minimalement symptomatique(129, 130). Les patients ont été séparés en deux groupes. Le groupe 1 a reçu la combinaison abiraterone 1000 mg par jour/prednisone 5 mg deux fois par jour ($n = 546$) et le groupe 2 a reçu la combinaison placebo/prednisone 5 mg deux fois par jour ($n = 542$). La survie globale médiane a été améliorée de 4,4 mois avec l'abiraterone comparativement au placebo (34,7 mois [IC95% : 32,7 – 36,8] vs 30,3 mois [IC95% : 28,8 – 33,3], HR : 0,81 ; IC95% : 0,70 – 0,93, $p = 0,0033$)(129).

L'abiraterone a également retardé l'initiation de la chimiothérapie de 8,4 mois (25,2 mois vs 16,8 mois avec le placebo, HR : 0,58 ; IC95% : 0,49 – 0,69, $p < 0,001$). Le développement de symptômes cliniques, entre autres le temps jusqu'à l'utilisation des opioïdes pour soulager la douleur secondaire au CPm a également été retardé de 10 mois avec l'abiraterone par rapport au placebo (33,4 mois vs 23,4 mois, HR : 0,72 ; IC95% : 0,61 – 0,85, $p < 0,0001$)(129).

De surcroît, le temps jusqu'à la détérioration de la qualité de vie était plus long dans le groupe traité avec l'abiraterone comparativement au groupe sous placebo (12,7 mois vs 8,3 mois)(93).

Ces résultats prometteurs ont mené à l'approbation de l'abiraterone pour utilisation en première intention de traitement (sans docetaxel préalable) chez les patients atteints du CPRCm en décembre 2012 par la FDA(15). Santé Canada a approuvé l'abiraterone chez ces patients en mai 2013 (17) et le RGAM l'a ajoutée à sa liste de médicaments d'exception pour cette indication thérapeutique en février 2014(19).

4.4. Enzalutamide

Description et voie d'administration

L'enzalutamide (Xtandi®) est un antiandrogène non-stéroïdien de seconde génération développé par Astellas Pharma. Il s'agit d'un antagoniste compétitif des récepteurs des androgènes. Cet antiandrogène a une plus grande affinité (5 à 8 fois plus) pour le récepteur des androgènes par rapport aux antiandrogènes de première génération (bicalutamide) (131, 132).

L'enzalutamide est administré *per os* à raison de 160 mg/jour chez les patients atteints de CPRCm tant et aussi longtemps que le patient répond au traitement(133).

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'enzalutamide diffère grandement de celui des antiandrogènes de première génération (bicalutamide). L'enzalutamide intervient à trois niveaux de la cascade de signalisation des récepteurs des androgènes. En se fixant sur le site de liaison au récepteur des androgènes, l'enzalutamide empêche la liaison des agonistes du récepteur des androgènes à leur site, il inhibe la translocation nucléaire du récepteur des androgènes, leur fixation à l'ADN et le recrutement des coactivateurs de la transcription(132). Ainsi, l'enzalutamide entraîne l'apoptose des cellules cancéreuses et la régression de la tumeur(132).

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents avec l'enzalutamide sont la fatigue, les maux de tête, les bouffées de chaleur, hypertension, constipation, douleurs au dos et l'arthralgie(133-135).

Essais cliniques randomisés

Deux essais cliniques randomisés principaux ont été menés avec l'enzalutamide et ont conduit à son approbation chez les patients atteints de CPRCm déjà traités avec le docetaxel (AFFIRM) et chez ceux qui n'ont jamais eu de chimiothérapie préalable (PREVAIL)(134, 135).

AFFIRM est une étude randomisée de phase III, multicentrique, contrôlée contre placebo évaluant l'enzalutamide chez 1199 patients atteints de CPRCm précédemment traités avec le docetaxel. Deux groupes ont été comparés. Le groupe 1 (n= 800) a reçu l'enzalutamide 160 mg/jour et le groupe 2 (n= 399) a reçu un placebo une fois par jour également(135). L'enzalutamide a amélioré la survie médiane globale de 4,8 mois par rapport au placebo (18,4 mois [IC95% : 17,3 – non atteint] vs 13,6 [IC95% : 11,3 - 15,8], respectivement, $p < 0,0001$)(135).

L'enzalutamide a également amélioré la survie sans progression radiologique de 5,4 mois comparativement au placebo (8,3 mois [IC95% : 8,2 – 9,4] vs 2,9 [IC95% : 2,8 – 3,4], respectivement, $p < 0,0001$)(135). Cinquante-quatre pourcent des patients dans le groupe 1 ont eu une diminution du niveau de l'APS (de plus de 50%) comparativement à seulement 2 % dans le groupe 2 ($p < 0,001$)(135).

L'enzalutamide a retardé le développement de la première complication squelettique de 3,4 mois par rapport au placebo (16,7 mois (IC 95 % : 14,6 – 19,1) vs 13,3 mois (9,9 – non atteint) ; HR : 0,69 (IC 95 % : 0,57 – 0,84), $p = 0,0001$) et a prolongé le temps jusqu'à la progression de l'APS de 5,3 mois (8,3 mois vs 3,0 mois ; HR : 0,25 (IC 95 % : 0,20 – 0,30), $p = 0,0001$)(135).

La proportion de patients ayant eu une palliation de la douleur (diminution de plus de 30 % du score moyen sur l'échelle de mesure de la douleur *Brief Pain Inventory Scale-Short Form* par rapport à l'état de base) a également été significativement plus élevée dans le groupe traité avec l'enzalutamide par rapport au groupe traité avec le placebo (44,9 % [IC95% : 30,7 – 59,8] vs 6,7 % [IC95% : 0,2 – 31,9], $p = 0,008$)(135).

Dans le groupe traité avec l'enzalutamide, 43 % des patients ont eu une amélioration de leur qualité de vie (mesurée avec le questionnaire autoadministré FACT-P) par rapport à

18 % des patients dans le groupe traité avec le placebo ($p < 0,001$)(135). La qualité de vie était considérée améliorée si les scores FACT-P globaux augmentaient de 10 points par rapport au départ (baseline) sur deux mesures distancées d'au moins trois semaines(135)

À la lumière de ces résultats, la FDA a approuvé l'enzalutamide pour le traitement des patients atteints de CPRCm et réfractaires au docetaxel en août 2012(15). Environ un an plus tard, soit en juillet 2013, Santé Canada l'a également approuvé pour cette indication (17). Par la suite, le RGAM l'a ajouté à sa liste de médicaments d'exception pour cette indication en février 2014 (20).

PREVAIL est une étude randomisée de phase III, multicentrique, contrôlée contre placebo évaluant l'enzalutamide chez 1717 patients atteints du CPRCm asymptomatique ou minimalement symptomatique qui n'ont jamais eu de chimiothérapie préalable(134). Les critères de jugement clinique principaux étaient la survie globale et la survie sans progression radiologique. Deux groupes ont été comparés. Le groupe 1 a reçu l'enzalutamide 160 mg/jour ($n=872$) et le groupe 2 a reçu un placebo une fois par jour ($n=845$)(134).

La survie globale a été améliorée de 2,2 mois avec l'enzalutamide comparativement au placebo (32,4 mois vs 30,2 mois, HR : 0,71 ; IC95% : 0,60 – 0,84, $p < 0,0001$). L'enzalutamide a également amélioré la survie sans progression radiologique comparativement au placebo à 12 mois de traitement (65 % vs 14 %, HR : 0,19 ; IC95% : 0,15 – 0,23, $p < 0,001$)(134).

L'enzalutamide a également retardé le temps d'initiation du docetaxel de 17,2 mois (28,0 mois vs 10,8 mois pour le placebo, HR : 0,35 ; IC95% : 0,30 – 0,40, $p < 0,001$)(134).

En ce qui a trait à l'APS, 78 % des patients traités avec l'enzalutamide ont eu une réponse de l'APS (diminution de plus de 50 % par rapport à la valeur de base) comparativement à 3 % de ceux traités avec le placebo ($p < 0,001$)(134). De plus, le temps jusqu'à la progression de l'APS (élévation par rapport à sa valeur lors de la randomisation) a été prolongé de 8,4 mois avec l'enzalutamide par rapport au placebo

(11,2 mois vs 2,8 mois, respectivement ; HR : 0,17 ; IC 95 % : 0,15 – 0,20, p < 0,0001)(134).

En outre, une réduction de 5 % du risque de développer une complication squelettique a été observée avec l'enzalutamide par rapport au placebo (HR : 0,72 ; IC95% : 0,61 – 0,84, p < 0,001), et ce de la randomisation jusqu'à la fin de l'étude (134).

En se basant sur ces résultats, la FDA a approuvé l'enzalutamide pour le traitement des patients atteints de CPRCm asymptomatique ou minimalement symptomatique n'ayant pas eu de chimiothérapie préalable (en première intention de traitement) en septembre 2014(15). En avril 2015, Santé Canada l'a approuvé chez ces patients (17) et en mars 2016, le RGAM l'a ajouté à sa liste de médicaments d'exception pour cette indication (20).

4.5. Cabazitaxel

Description et voie d'administration

Le cabazitaxel (Jevtana®) est un agent antinéoplasique développé par le laboratoire Sanofi-Aventis pour le traitement du CPRCm réfractaire au docetaxel(115, 136). Le cabazitaxel est administré aux trois semaines par perfusion intraveineuse d'une heure à raison de 25 mg/m² en association avec la prednisone 10 mg/jour(136).

Mécanisme d'action

Le cabazitaxel se lie aux tubulines et favorise leur assemblage en microtubules stables, en inhibant leur dépolymérisation. Ceci entraîne l'inhibition de la division cellulaire, notamment la mitose et l'interphase(115, 137). Le cabazitaxel fait partie de la même classe pharmacologique que le docetaxel, soit les taxanes. Or, contrairement au docetaxel, le cabazitaxel a une faible affinité pour le transporteur d'efflux responsable de la multirésistance aux médicaments, la glycoprotéine P (P-gp). De plus, le cabazitaxel inhibe la translocation nucléaire du récepteur des androgènes(115, 137).

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le cabazitaxel sont l'anémie, la neutropénie, la leucopénie, la thrombocytopénie, la fatigue, la diarrhée, les nausées, les vomissements, et l'insuffisance rénale(136).

Essais cliniques randomisés

TROPIC est un essai clinique randomisé de phase III, multicentrique, contrôlé contre la mitoxantrone et évaluant l'utilisation du cabazitaxel pour le traitement de 755 patients atteints de CPRCm réfractaire au docetaxel(136). Dans cette étude, deux groupes ont été comparés. Le groupe 1 (n = 378) a reçu de cabazitaxel 25 mg/m² en association avec 10 mg/jour de prednisone et le groupe 2 (n = 377) a reçu la mitoxantrone 12 mg/m² aux trois semaines aussi en association avec la prednisone 10 mg/jour. Le cabazitaxel a procuré 2,4 mois de survie additionnelle par rapport à la mitoxantrone (15,1 mois [IC95% : 14,1 – 16,3] vs 12,7 mois [IC95% : 11,6 – 13,7], respectivement, HR : 0,70 ; IC95% : 0,59 – 0,83, p < 0,000 1).

Les patients traités avec le cabazitaxel ont eu une réponse tumorale prolongée de 10 mois comparativement à ceux traités avec la mitoxantrone (14,4 mois vs 4,4 mois, p = 0,000 5).

Par ailleurs, 39,2 % des patients dans le groupe 1 ont eu une réponse de l'APS (diminution de plus de 50 % du niveau de l'APS par rapport à sa valeur de départ) comparativement à 17,8 % dans le groupe 2 (p = 0,000 2) et la réponse de l'APS était prolongée de 3,3 mois (HR : 0,75 ; IC95% : 0,63 – 0,90, p = 0,001)(136).

Ces résultats ont mené à l'approbation du cabazitaxel pour le traitement du CPRCm réfractaire au docetaxel en juin 2010 par la FDA(15). Un an plus tard, soit en juin 2011, Santé Canada l'a également approuvé pour cette indication(17). Toutefois, le cabazitaxel n'est pas remboursé au Québec (138).

4.6. Radium-223 Chloride

Description et voie d'administration

Le Radium-223 dichloride (Xofigo®) est un traitement aux radionucléides développé par la firme pharmaceutique Bayer pour le traitement du CPRCm symptomatique avec implication osseuse(139). Le radium-223 est administré à une dose de 55 kilobecquerel (kBq)/kg par voie intraveineuse aux quatre semaines(139).

Mécanisme d'action

Le radium-223 émet des rayonnements ionisants de type alpha sur les lésions tumorales osseuses de façon sélective. Autrement dit, ce traitement est local et n'affecte que les cellules cancéreuses(139). Les rayonnements émis par le radium-223 induisent une altération irréversible des brins de l'ADN, ce qui cause la mort des cellules cancéreuses(8, 139). Lors du traitement avec le radium-223, les rayonnements sont émis vers les zones à forte activité de remodelage osseux, entre autres, les métastases osseuses(8, 139).

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec ce médicament sont la diarrhée, les nausées, les vomissements, la thrombocytopenie et la neutropénie(139).

Essais cliniques randomisés

ALSYMPCA est un essai clinique randomisé de phase III évaluant le radium-223 chez 921 patients atteints de CPRCm symptomatique avec des métastases osseuses et sans implication viscérale (139). Deux groupes ont été comparés. Le groupe 1 (n = 614) a reçu 50 kBq/kg de radium-223 par voie intraveineuse aux quatre semaines et le groupe 2 (n = 307) a reçu un placebo par voie intraveineuse aux quatre semaines également(139).

Le radium-223 a amélioré la survie globale de 3,6 mois par rapport au placebo (14,9 mois [IC95% : 13,9 – 16,1] vs 11,3 mois [IC95% : 10,1 – 12,8], HR : 0,69 ; IC95% : 0,58 – 0,83, p = 0,000 5)(139).

Le radium-223 a également retardé le temps de progression de l'alkalyne phosphatase de 3,6 mois (7,4 mois (IC 95 % : 7,1 – non atteint) vs 3,8 mois (IC 95 % : 3,6 – 4,2) avec le placebo ; HR : 0,17 ; IC95% : 0,13 – 0,22, $p < 0,00001$). Il a retardé de 8,3 mois le temps de développement de la première complication squelettique (16,4 mois (IC 95 % : 14,3 – 18,3) vs 8,1 mois (IC 95 % : 6,7 – 11,9) ; HR : 0,66, IC95% : 0,53 – 0,81, $p = 0,00012$) et de 7,3 le temps pour l'utilisation de la radiation palliative pour réduire la douleur osseuse (18 mois (IC 95 % : 15,9 – 20,6) vs 10,7 mois (IC 95% : 7,6 – 18,5) ; HR : 0,64 ; IC95% : 0,51 – 0,80, $p = 0,00008$)(139).

Par ailleurs, le radium-223 a prolongé le temps jusqu'à la détérioration de l'état de santé général, mesuré par le score de performance ECOG, de 5 mois (23,4 mois (IC 95 % : 20,4 – 26,5) vs 18,4 mois (IC 95% : 13,1 – 24,5) ; HR : 0,69 ; IC95% : 0,55 – 0,87, $p = 0,002$)(139).

Tous ces bénéfices cliniques ont conduit à l'approbation du radium-223 pour le traitement du CPRCm symptomatique avec implication osseuse, mais non viscérale, par la FDA en mai 2013(15). Dix mois plus tard, soit en mars 2014, Santé Canada l'a approuvé pour cette indication et en juin 2015, le RGAM l'a ajouté à sa liste de médicaments d'exception fournis en établissement pour la même indication thérapeutique(23).

4.7. Sipuleucel-T

Description et voie d'administration

Le sipuleucel-T (Provenge®) est une immunothérapie développée par la société de biotechnologie Dendreon pour le traitement du CPRCm asymptomatique ou minimalement symptomatique. Son administration se fait en trois perfusions intraveineuses d'une heure aux deux semaines(140).

D'abord, les cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigènes et médiatrices principales de l'immunité adaptative) du patient sont extraites par une leucaphérèse (aphérèse des leucocytes). Par la suite, ces cellules dendritiques subissent une activation *ex vivo*. Cette activation consiste à former des complexes de phosphatases acides prostatiques (PAP : des enzymes dont la sécrétion augmente dans le contexte

d'un CPm) et de facteur de croissance de la lignée granulocytaire et monocyttaire (GM-CSF). Ces complexes (PAP-GM-CSF) sont par la suite réinjectés au patient(140).

Mécanisme d'action

Le sipuleucel-T est un vaccin thérapeutique qui incite les lymphocytes T du système immunitaire à produire des anticorps ciblés contre les complexes PAP-GM-CSF. Ceci entraîne la destruction des cellules cancéreuses(140, 141).

Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment observés avec le sipuleucel-T sont l'anémie, la constipation, la diarrhée, les nausées, les vomissements, la fatigue, l'asthénie, les frissons, la fièvre et les maux de tête(141).

Essais cliniques randomisés

IMPACT est un essai clinique randomisé de phase III, multicentrique, contrôlé contre placebo évaluant le sipuleucel-T chez 512 patients atteints de CPRCm asymptomatique ou minimalement symptomatique(141). Dans cet essai, deux groupes ont été comparés. Le groupe 1 (n = 341) a reçu trois infusions intraveineuses de sipuleucel-T espacées de deux semaines et le groupe 2 (n = 171) a reçu un placebo administré par perfusion intraveineuse au même régime. La survie globale a été améliorée de 4,1 mois avec le sipuleucel-T comparativement au placebo (25,8 mois [IC95% : 22,8 – 27,7] vs 21,7 mois [IC95% : 17,7 – 23,8], HR : 0,78 ; IC95% : 0,61 – 0,98, p = 0,03). Toutefois, le sipuleucel-T n'avait pas un avantage supplémentaire sur le temps sans progression de la maladie par rapport au placebo (HR : 0,95 ; IC95% : 0,77 – 1,2, p = 0,63)(141).

La FDA a approuvé le sipuleucel-T pour le traitement du CPRCm asymptomatique ou minimalement symptomatique en 2010(15). Le sipuleucel-T n'a jamais été approuvé au Canada et par conséquent, il n'est pas disponible au Québec(63).

Le Tableau III résume les essais cliniques qui ont mené à approbation des traitements primaires pour le CPRCm.

Tableau III : Résumé des essais cliniques randomisés qui ont conduit à l'approbation des traitements systémiques du CPRCm.

ECR (réf.)	Indication d'usage	Comparaisons	N	Différence absolue de la survie globale (survie globale en mois) Survie globale (HR ; IC95%)
Docetaxel (D)				
TAX-327 (13)	1 ^{re} intention de traitement	D + P vs MTx + P	1006	2,4 mois (18,9 mois vs 16,5 mois) (0,76 ; 0,62 – 0,94)
Abiraterone (Ab)				
COU-AA-302 (130)	Avant D	Ab + P vs Pbo + P	1088	4,4 mois (34,7 mois vs 30,3 mois) (0,81 ; 0,70 – 0,93)
COU-AA-301 (128)	Après D	Ab + P vs Pbo + P	1195	4,6 mois (15,8 mois vs 11,2 mois) (0,74 ; 0,64 – 0,86)
Enzalutamide (Enz)				
PREVAIL (134)	Avant D	Enz vs Pbo	1717	2,2 mois (32,4 mois vs 30,2 mois) (0,71 ; 0,60 – 0,84)
AFFIRM (135)	Après D	Enz vs Pbo	1199	4,8 mois (18,4 mois vs 13,6 mois) (0,63 ; 0,53 – 0,75)
Radium-223 (²²³RA)				
ALSYMPCA(139)	Alternative au D	²²³ RA vs Pbo	921	3,6 mois (14,9 mois vs 11,3 mois)

(0,69 ; 0,58 – 0,83)				
Cabazitaxel (Cab)				
TROPIC(136)	Après D	Cab + P vs MTx + P	755	2,4 mois (15,1 mois vs 12,7 mois) (0,70 ; 0,59 – 0,83)
Sipuleucel-T (Sip-T)				
IMPACT(141)	Avant D	Sip-T vs Pbo	512	4,1 mois (25,8 mois vs 21,7 mois) (0,78 ; 0,61 – 0,98)

P : prednisone, MTx : mitoxanterone, Pbo : placebo, pts : patients, asx : asymptomatiques, sx : symptomatiques

5. Autres molécules en cours d'évaluation dans des essais cliniques randomisés pour le traitement du CPRCm

Présentement, plus de 30 médicaments sont évalués dans des essais cliniques de phase I, II et III pour le traitement du CPRCm(142). Le Tableau IV résume ces essais.

Tableau IV : Essais cliniques randomisés en cours pour le CPRCm.

Médicament	Phases d'étude	Fin prévue	Groupes comparés
Orteronel	III	2020	privation androgénique + orteronel vs privation androgénique + bicalutamide
Apamutamide	III	2026	Apamutamide vs bicalutamide
ODM-201	III	2020	ODM-201 vs placebo
Prostvac	II	2020	Prostvac + docetaxel simultanés vs séquentiels
EPI-506	I, II	2017	EPI-506
DCVAC	III	2018	DCVAC + chimiothérapie vs placebo + chimiothérapie
ADZ5363	II	2018	ADZ5363 + enzalutamide
Alisertib	I, II	2018	Alisertib + abiraterone
177-Lu-J591	II	2018	177-Lu-J591 + kétoconazole vs 111 In-J591 + kétoconazole
AMG-386	II	2017	AMG-386 + abiraterone vs abiraterone
Galeterone	II	2017	Galeterone
KPT-330	II	2018	KPT-330
Pembrolizamab	II	2017	Pembrolizamab + enzalutamide
GX-301	II	2018	GX-301
Everolimus	II	2017	Everolimus
Onapristone	I, II	2017	Onapristone
ODM-204	I, II	2017	ODM-204
Carfilzomib	II	2018	Carfilzomib
CYT-101	II	2017	CYT-101 vs pas de traitement

Indoximod	II	2017	Indoximod vs placebo
SHR-3680	I, II	2020	SHR-3680
LY3023414	II	2018	LY3023414 + enzalutamide vs placebo + enzalutamide
Ribociclib	I, II	2018	Ribociclib + docetaxel
LY2157299	II	2019	LY2157299 + enzalutamide vs enzalutamide

Adapté de Yoo, Choi (142)

En résumé, la chimiothérapie à base de docetaxel est devenue le traitement standard du CPRCm depuis mai 2004 aux États-Unis et depuis mai 2005 au Canada. Par la suite, le cabazitaxel (une chimiothérapie), l'abiraterone (un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes), l'enzalutamide (un antiandrogène non-stéroïdien de seconde génération), et le radium-223 (un radiopharmaceutique) ont été approuvés par la FDA et par Santé Canada après avoir démontré des avantages de survie par rapport au placebo, et ce en deuxième intention de traitement (cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide, radium-223), puis en première intention de traitement (abiraterone, enzalutamide, radium-223).

Pour le traitement des patients atteints du CPRCm et réfractaires au docetaxel (traitement de deuxième intention), le cabazitaxel a été approuvé en juin 2010, suivi de l'abiraterone en avril 2011 et de l'enzalutamide en août 2012 par la FDA. Pour cette même indication, Santé Canada a approuvé le cabazitaxel en juin 2011, l'abiraterone en juillet 2011 et l'enzalutamide en juillet 2013. Au Québec, l'abiraterone a été ajoutée en février 2012 et l'enzalutamide en février 2014 à la liste de médicaments d'exception couverts par le RGAM. Le cabazitaxel, quant à lui, n'est pas remboursé au Québec.

Pour le traitement des patients atteints du CPRCm et n'ayant pas eu de docetaxel préalable (traitement de première intention), la FDA a approuvé l'abiraterone en décembre 2012, puis l'enzalutamide en septembre 2014. Pour cette même indication, Santé Canada a approuvé l'abiraterone en mai 2013 et l'enzalutamide en avril 2015. Au Québec, l'abiraterone a été ajoutée en février 2014 et l'enzalutamide en mars 2016 à la liste de médicaments d'exception couverts par le RGAM pour cette indication.

En mai 2013, puis en mars 2014, Le radium-223 a été approuvé pour le traitement du CPRCm symptomatique, avec métastases osseuses, mais sans métastases viscérales par la FDA et par Santé Canada, respectivement. En juin 2015, le RGAM a ajouté le radium-223 à sa liste de médicaments d'exception fournis en établissements.

6. Traitements de soutien pour le CPRCm

6.1. Thérapies osseuses

Comme il a été déjà mentionné, environ 90 % des métastases du CP sont de nature osseuse. Ces lésions entraînent des complications squelettiques (fractures pathologiques, compression de la moelle épinière, etc.) qui réduisent significativement la qualité de vie des patients et sont souvent les principales causes de décès liés au CP(143, 144).

Par ailleurs, l'utilisation de la privation androgénique pour le traitement du CP avancé non métastatique réduit la densité minérale osseuse (à cause de la diminution des concentrations sériques de testostérone et d'estradiol). Une des conséquences principales de la perte de la densité minérale osseuse est l'augmentation du risque de fractures pathologiques(143).

En effet, il est estimé que la moitié des patients ayant un CPRCm avec une implication osseuse développerait une complication squelettique à l'intérieur de 24 mois en l'absence d'une thérapie osseuse. De même, 25 % développeraient des fractures pathologiques et 8 % expérimenteraient une compression de la moelle épinière et 33 % auraient besoin de la radiothérapie palliative aux os(145, 146).

Par ailleurs, expérimenter une complication squelettique augmente le risque des complications squelettiques subséquentes. Les complications squelettiques réduisent la qualité de vie des patients en termes de bien-être physique (douleur, fatigue), fonctionnel (mobilité réduite) et psychologique (dépression, anxiété) (143, 146). Il est donc important d'utiliser des thérapies osseuses que ce soit dans une perspective thérapeutique ou préventive afin d'améliorer les issues cliniques de même que la qualité de vie des patients (147).

Quand administrées chez les patients avec des métastases osseuses, les thérapies osseuses ont pour but de réduire la douleur due aux métastases osseuses et de retarder le développement des complications squelettiques (8).

Quand utilisées dans une optique préventive, ces thérapies visent à retarder le développement des métastases osseuses, mais aussi à compenser la perte de la densité minérale osseuse secondaire à la privation androgénique(143).

À date, le dénosumab et l'acide zolédronique sont les deux seules thérapies osseuses utilisées pour la prévention des complications squelettiques chez les patients atteints de CPRCm (84, 139, 143).

Physiopathologie des métastases osseuses

Les ostéoblastes, cellules responsables de la formation des os, et les ostéoclastes, cellules responsables de la résorption osseuse, sont les deux types de cellules impliquées dans le remodelage osseux.

Lors de la résorption osseuse normale, les ostéoblastes sécrètent le RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand), une protéine transmembranaire qui est essentielle pour la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes(143). Le RANKL se lie à son récepteur RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B) qui est situé sur la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. La formation du complexe RANKL-RANK active une cascade de signalisation qui induit la résorption des os(143).

En présence de métastases osseuses, l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes est régulée à la hausse(143). L'interaction entre l'environnement osseux et les cellules cancéreuses active certaines voies de signalisation qui mènent à la destruction des os et à la progression du CP. En fait, les cellules cancéreuses sécrètent des facteurs de croissance et des cytokines qui stimulent la sécrétion de facteurs ostéolytiques comme le RANKL(143). La sécrétion ce de dernier stimule les ostéoclastes qui enclenchent la résorption de la matrice osseuse, qui à son tour sécrète des facteurs de croissance qui favorisent la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate. Ce processus est connu sous le nom de « cercle vicieux » (143).

L'acide zolédronique

Description et voie d'administration

L'acide zolédronique (Zometa®) est un agent antirésorptif développé par la compagnie Novartis. Dans le cadre du traitement du CPRCm, il est administré par perfusion intraveineuse à une dose de 4 mg aux trois à quatre semaines en association avec un supplément de calcium et de vitamine D(148).

Mécanisme d'action

L'acide zolédronique fait partie des biphosphonates de 3^e génération. Il s'adsorbe sur l'hydroxyapatite, la principale composante minérale de l'os, au niveau de la matrice osseuse, et inhibe la résorption osseuse en induisant l'apoptose des ostéoclastes. Toutefois, le mécanisme exact par lequel l'acide zolédronique exerce son effet antirésorptif n'est pas encore très bien élucidé(148).

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus communs avec l'acide zolédronique sont : la fatigue, l'anémie, la fièvre, la myalgie, l'œdème des membres inférieurs, la détérioration de la fonction rénale, l'hypocalcémie et plus rarement l'ostéonécrose de la mâchoire (148).

Essais cliniques randomisés

L'essai clinique de phase III ZOL039 est une étude randomisée contrôlée contre placebo qui visait à évaluer l'efficacité de l'acide zolédronique dans la prévention des complications squelettiques chez les patients atteints de CPRCm avec implication osseuse(149). Un total de 643 patients était randomisé en deux groupes. Le groupe 1 (n = 435) a reçu l'acide zolédronique 4 mg par injection intraveineuse aux trois semaines et le groupe 2 (n = 208) a reçu un placebo de la même manière.

À 15 semaines de suivi, l'acide zolédronique a diminué l'incidence des complications squelettiques de 11 % par rapport au placebo (33 % vs 44 %, p = 0,02) (146). L'acide zolédronique a également retardé la survenue de la première complication squelettique de 5,6 mois comparativement au placebo (p = 0,000 9) et a réduit le risque de développer des complications squelettiques de 36 % (p=0,002) (146, 149).

À la lumière de ces résultats, la FDA a approuvé l'acide zolédronique pour la prévention des complications squelettiques chez les patients atteints de CPRCm avec métastases osseuses en février 2002(15). Six mois plus tard, soit en août 2002, Santé Canada l'a approuvé pour utilisation dans ce contexte (17) et le RGAM l'a ajouté à sa liste de médicaments d'exception en juin 2005 pour la même indication thérapeutique (20).

Le dénosumab

Description et voie d'administration

Le dénosumab (XGEVA®) est un agent antirésorptif développé par le laboratoire AMGEN(150). Il est utilisé pour la prévention des complications squelettiques secondaires aux métastases osseuses (fractures pathologiques, compression de la moelle épinière, etc.) chez les patients atteints de tumeurs solides avec implication osseuse, incluant ceux atteints du CPRCm(150). Chez ces derniers, la dose recommandée est de 120 mg administrée par injection sous-cutanée aux quatre semaines en association avec un supplément de calcium et vitamine D.

Mécanisme d'action

Le dénosumab est un anticorps monoclonal IgG2 humain qui se fixe avec une grande affinité sur RANKL et l'empêche de se lier à son récepteur cellulaire RANK. En inhibant la formation du complexe RANKL-RANK, responsable de l'enclenchement de l'activation des ostéoclastes, le dénosumab inhibe par conséquent le processus de la résorption osseuse(150).

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants avec ce traitement sont : une hypocalcémie, nausées, fatigue, asthénie, hypophosphatémie, et plus rarement l'ostéonécrose de la mâchoire (150).

Essais cliniques randomisés

HALT 138 est un essai clinique de phase III randomisé qui a évalué l'efficacité du dénosumab dans la prévention de la perte de la densité minérale osseuse et des fractures pathologiques chez 1468 patients recevant la privation androgénique pour un

CP avancé non métastatique. Deux groupes ont été comparés. Le groupe 1 (n = 734) a reçu le dénosumab 60 mg par injection sous-cutanée aux six mois et le groupe 2 (n = 734) a reçu un placebo de la même manière. À deux ans, la densité minérale osseuse a augmenté de 5,6 % au niveau de la colonne vertébrale lombaire dans le groupe 1 comparativement à une perte de 1,0 % dans le groupe 2 ($p < 0,001$). L'incidence des fractures pathologiques a également diminué de 2,4 % à 36 mois avec le dénosumab (HR : 0,38 ; IC 95 % : 0,19 – 0,78, $p = 0,006$)(151). Ces résultats ont mené à l'approbation du dénosumab pour la prévention des fractures pathologiques chez les patients traités avec la privation androgénique pour un CP avancé non métastatique et qui sont à haut risque de développer des fractures par la FDA en 2011(152).

Le dénosumab a également été testé dans une étude de non-infériorité de phase III chez 1901 patients atteints de CPRCm avec atteinte osseuse. Deux groupes ont été comparés. Le groupe 1 (n = 950) a reçu le dénosumab 120 mg par voie sous-cutanée conjointement avec un placebo par voie intraveineuse aux quatre semaines et le groupe 2 (n = 951) a reçu l'acide zolédronique 4 mg par voie intraveineuse conjointement avec un placebo par voie sous-cutanée aux quatre semaines. Le dénosumab a retardé la survenue de la première complication squelettique de 3,6 mois comparativement à l'acide zolédronique (20,7 mois vs 17,1 mois, HR : 0,82 ; IC 95 % : 0,71 – 0,95, $p = 0,0002$ pour la non-infériorité et 0,008 pour la supériorité)(153).

À la lumière de ces résultats, la FDA a approuvé le dénosumab pour retarder la survenue des complications squelettiques chez les patients atteints de CPRCm en novembre 2010(152). En juin 2011, Santé Canada a approuvé le dénosumab dans ce contexte (17) et le RGAM l'a ajouté à sa liste de médicaments d'exception en février 2012(20).

Prévention des effets indésirables des thérapies osseuses

Ostéonécrose de la mâchoire

L'ostéonécrose de la mâchoire se produit plus particulièrement chez les patients ayant des antécédents d'extraction dentaire, un appareil dentaire ou une mauvaise hygiène buccale. Pour minimiser le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, il est important de

subir un examen dentaire avant de débiter un traitement aux bisphosphonates. Si le dentiste recommande l'initiation de la thérapie osseuse, le patient peut la commencer en toute sécurité. Dans le cas contraire, l'initiation de la thérapie osseuse est différée jusqu'à la réception d'un avis favorable de la part du dentiste.

Hypocalcémie

Pour éviter la survenue des épisodes d'hypocalcémie, il est recommandé d'administrer un supplément de calcium et vitamine D conjointement avec les thérapies osseuses(148, 150).

Précautions particulières

Avant d'administrer l'acide zolédronique, il est important d'évaluer la fonction rénale pour effectuer l'ajustement nécessaire de doses sans créer d'autres complications(147, 148).

En résumé, le développement des métastases osseuses dans le contexte du CPRCm entraîne des complications squelettiques substantielles (fractures pathologiques, compression de la moelle épinière, etc.) qui réduisent significativement la qualité de vie des patients. Pour prévenir la survenue de ces complications squelettiques, deux thérapies osseuses sont offertes aux patients, soit l'acide zolédronique et le dénosumab.

L'acide zolédronique a été approuvé pour cette indication en février et en août 2002 par la FDA et par Santé Canada, respectivement. Il a été ensuite ajouté à la liste de médicaments d'exception remboursés par le RGAM du Québec en juin 2005.

Le dénosumab a également été approuvé pour la prévention des complications squelettiques en novembre 2010 par la FDA puis en juin 2011 par Santé Canada et il a été ajouté à la liste de médicaments d'exception du RGAM en février 2012.

6.2. Radiothérapie palliative

La radiothérapie palliative est recommandée chez les patients atteints de CPRCm avec métastases osseuses pour différentes raisons(154). Elle pourrait être utilisée pour minimiser les douleurs dues aux métastases osseuses et pour traiter la compression médullaire qui en résulte. Par ailleurs, plusieurs doses et schémas thérapeutiques sont possibles selon la raison du traitement, le site du traitement, l'état général du patient et sa capacité à tolérer les effets indésirables relatifs à l'administration des doses cumulatives de la radiothérapie palliative(100, 154). En effet, il est estimé qu'entre 50 % et 80 % des patients avec métastases osseuses douloureuses peuvent avoir une réduction de la douleur par la radiothérapie palliative(154, 155).

6.3. Soins palliatifs

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), "les soins palliatifs constituent une partie essentielle de la lutte anticancéreuse"(156). Il s'agit d'une approche multidisciplinaire qui a pour but d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer et de leur famille tout au long de leur lutte contre cette maladie(156).

Les soins palliatifs couvrent trois aspects principaux, soit l'aspect physique, psychosocial et spirituel(157). L'évaluation des besoins du patient se fait à différents moments clés durant leur parcours thérapeutique (au diagnostic de la maladie, au début, durant et à la fin d'un traitement, lors des échecs thérapeutiques et des rechutes, et à l'approche du décès)(156).

Le soulagement des symptômes, notamment de la douleur, est l'une des composantes essentielles des soins palliatifs. En fait, environ 70 % à 90 % des patients atteints d'un CP avancé souffrent de douleurs secondaires à leur maladie (douleurs souvent dues aux métastases osseuses), ce qui réduit significativement leur qualité de vie(157).

En fin de vie, l'unité des soins palliatifs vise à offrir les meilleurs soins de soutien aux patients. Elle revoit la médication du patient, arrête les traitements qui ne sont plus nécessaires, et tente de soulager les douleurs et les symptômes(157).

7. Résumé des dates d'approbation des différents traitements primaires et de soutien pour le CPRCm aux Etats-Unis et au Canada, et des dates de leurs ajouts à la liste de médicaments d'exception du régime général d'assurance médicaments du Québec

Le Tableau V résume les dates d'approbation du docetaxel, de l'abiraterone, de l'enzalutamide, du cabazitaxel, du radium-223, du sipuleucel-T, du dénosumab et de l'acide zolédronique par la FDA et Santé Canada ainsi que leurs dates d'ajout à la liste des médicaments d'exception remboursés par la RGAM du Québec.

Tableau V : Approbation des différentes options thérapeutiques pour le traitement du CPRCm par la FDA et Santé Canada et dates d'ajout à la liste des médicaments d'exception couverts par le RGAM du Québec.

Médicament	Indication d'usage	FDA(15)	Santé Canada(17)	RGAM(20, 23)
Docetaxel	1 ^{re} intention	Mai 2004	Mai 2005	*
Abiraterone	Après docetaxel	Avril 2011	Juillet 2011	Février 2012
	Avant docetaxel	Décembre 2012	Mai 2013	Février 2014
Enzalutamide	Après docetaxel	Août 2012	Juillet 2013	Février 2014
	Avant docetaxel	Septembre 2014	Avril 2015	Mars 2016
Cabazitaxel	Après docetaxel	Juin 2010	Juin 2011	Non remboursé
Radium-223	Après docetaxel ou alternative au docetaxel	Mai 2013	Mars 2014	Juin 2015
Sipuleucel-T	Après docetaxel	Avril 2010	Non disponible	Non remboursé
Acide zolédronique	Prévention des complications squelettiques secondaires aux tumeurs solides	Février 2002	Août 2002	Juin 2005
Dénosumab		Novembre 2010	Juin 2011	Février 2012

* Le Docetaxel est disponible en établissement uniquement

8. Séquençage optimal des traitements du CPRCm

Le choix des traitements du CPRCm et du moment propice pour les commencer est complexe et pose un défi (158-160). Jusqu'à 2011, le docetaxel était le traitement de première intention pour le CPRCm et les nouveaux traitements (abiraterone, enzalutamide, cabazitaxel) étaient tous utilisés en deuxième intention(161). Mais ceci a changé après que l'abiraterone et l'enzalutamide aient prouvé leur efficacité, avec de meilleurs profils d'innocuité, en première intention de traitement(162).

Toutefois, l'ordre chronologique optimal de l'utilisation de ces traitements n'est pas encore établi (163). À cet effet, plusieurs études rétrospectives en cours tentent de déterminer les séquences qui maximisent le plus la survie des patients atteints de CPRCm(162, 164-171).

9. Choix des traitements

Le choix des traitements dans le contexte du CPRCm est complexe(74). Il dépend principalement de cinq critères : la maladie, le patient, le médecin, les traitements et leur disponibilité(63, 165).

La maladie : Est-ce que le CPRC est métastatique ou non ? Si oui, quelles sont la localisation et l'ampleur de ces métastases ? Est-ce que ces métastases sont douloureuses (nécessitant l'utilisation des opioïdes ou de la radiothérapie palliative pour réduire les douleurs) ou pas (maladie asymptomatique ou minimalement symptomatique où la douleur est contrôlable par les analgésiques typiques tel l'acétaminophène) ? Sous quels traitements précédents la maladie a-t-elle progressé ? Quelle est l'agressivité de la maladie au moment de la prise de décision ? (63)

Le patient : Est-ce qu'il y a des contrindications à l'utilisation des traitements systémiques pour le CPRCm compte tenu de l'âge du patient et de ses comorbidités (affections cardiaques, hépatiques, rénales ou autres qui créeraient d'autres complications) ? Par exemple, dans la détermination du choix entre l'abiraterone et l'enzalutamide sans docetaxel préalable, il est préférable d'administrer l'enzalutamide aux patients qui ont une maladie hépatique concomitante, car l'abiraterone pourrait entraîner des complications hépatiques(106). Également, l'enzalutamide est

recommandé chez les patients qui ont une intolérance aux corticostéroïdes, car contrairement à l'abiraterone, l'enzalutamide ne requiert pas une administration conjointe de la prednisone(106).

D'autres questions reliées au patient et qui sont soulevées lors du choix du traitement sont : quelles sont les préférences du patient quant aux modalités de traitement disponibles (certains patients peuvent refuser la chimiothérapie malgré qu'elle leur soit bénéfique)? Est-ce que l'état de santé général du patient lui permet d'avoir des traitements systémiques agressifs ? Ou est-ce que son état de santé est très détérioré de sorte que ces traitements vont nuire davantage à sa condition ? (63)

L'état de santé général du patient est évalué par le biais d'un score de performance (Tableau VI). Plusieurs échelles de mesure de la performance sont disponibles, mais les plus fréquemment utilisées sont le score de performance du Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)(172) et l'indice de Karnofsky(173).

Tableau VI : Les échelles de mesure de l'état de santé général des patients atteints du CP.

État de santé	ECOG	Karnofsky
Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).	0	90 - 100 %
Symptomatique (géné pour les activités physiques soutenues, mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).	1	70 - 80 %
Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même, mais incapable de produire un travail léger).	2	50 - 60 %
Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).	3	30 – 40 %
Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).	4	10 – 20 %
Décédé	5	0 %

Adapté de Zubrod, Schneiderman (172), (173)

L'équipe médicale soignante : La préférence quant au choix du traitement, l'expérience avec chaque médicament, le jugement clinique, l'état de connaissance et l'expertise du/des professionnel(s) de la santé impliqués (s) dans le traitement de ce patient sont des facteurs qui influencent le choix des traitements pour le CPRCm(63).

Le traitement : Est-ce que le nouveau traitement améliore la survie globale des patients avec un CPRCm ? Quel est le niveau d'évidence scientifique quant à l'efficacité du traitement en question (essais cliniques randomisés(164), les comparaisons directes et indirectes, les études observationnelles, les consensus médicaux, les avis d'experts, les recommandations cliniques, etc.) ? Est-ce que le médicament aide à améliorer la qualité de vie des patients ? Quel est le rapport bénéfices/risques du médicament ? (63)

La disponibilité des traitements : Est-ce que le traitement d'intérêt est approuvé dans le pays où réside le patient pour l'indication thérapeutique d'intérêt? Est-ce que ce traitement est remboursé par les régimes d'assurance publics et/ou privés ? Si non, est-ce qu'il y a un moyen d'avoir accès au traitement via des programmes spéciaux (par la compagnie pharmaceutique ou par l'agence réglementaire responsable de l'approbation des médicaments dans le pays où réside le patient) ou par des mesures spéciales comme la mesure du *Patient d'exception* ?) Est-ce que le site où le patient est traité offre le médicament d'intérêt (surtout pour les médicaments offerts en établissement de santé) ? Est-ce que l'établissement en question possède l'infrastructure nécessaire pour l'administration des traitements primaires et de soutien ? (63)

10. Suivi des patients

Le suivi des patients se fait sur une base régulière en utilisant plusieurs paramètres dont l'APS, les tests d'imagerie médicale pour déterminer la progression ou la régression des métastases, l'évaluation des symptômes et de l'état de santé général des patients. La détermination de la réponse ou de l'échec d'un traitement thérapeutique est également basée sur ces critères(63).

11. Approche multidisciplinaire

Le CPRCm est très complexe et nécessite l'interaction de plusieurs professionnels de la santé dans le but d'offrir aux patients les meilleurs traitements possibles(147, 154, 174).

Les patients avec le CP sont pris en charge par les urologues en premier lieu, puis ils sont souvent référés à des oncologues lors du développement de la résistance à la castration(115).

Les oncologues sont très qualifiés dans le traitement des tumeurs solides avec des traitements systémiques et dans la gestion des effets indésirables et des complications possibles(115).

D'autres spécialistes sont également impliqués dans le traitement et la gestion du CPRCm et de ses complications comme les radio-oncologues, notamment dans le cas des patients avec métastases osseuses(147, 154, 175), les pharmaciens en oncologie, les pharmaciens communautaires, les spécialistes de soins palliatifs et de la douleur, les chirurgiens, les nutritionnistes, les psychologues, les infirmières cliniciennes et pivot et les intervenants sociaux (147, 156, 157, 176-180).

12. Lignes directrices canadiennes pour le traitement du CPRC

L'Association des Urologues du Canada a mis en place des lignes directrices pour le traitement du CPRC et elle les a mis à jour au fur et à mesure que de nouvelles options thérapeutiques étaient approuvées. Les recommandations de ces lignes directrices sont basées sur les données probantes provenant des essais cliniques randomisés et sur les avis d'experts. Trois versions existent, soit celle de 2010, de 2013 et de 2015 (12, 24, 25).

Selon ces lignes directrices, il est recommandé de continuer la prise des agonistes de la LHRH même après le développement de la résistance à la castration, car le récepteur des androgènes demeure actif chez la majorité des patients avec un CPRC (12, 24, 25). Les recommandations des différentes versions des lignes directrices canadiennes sont résumées dans le Tableau VII.

Tableau VII : Recommandations canadiennes pour la gestion du CPRC.

	Recommandations de 2010	Recommandations de 2013	Recommandations de 2015
Scénario	CPRCnm asymptomatique ou minimalement symptomatique		
Traitements primaires	Ajout/changement/retrait d'un antiandrogène, kétoconazole, stéroïdes, corticostéroïdes (prednisone/dexaméthasone) à faible dose	Ajout/retrait d'un antiandrogène	
Imageries médicales	<ul style="list-style-type: none"> - Dépistage précoce des métastases osseuses/viscérales/ganglionnaires selon le TDAPS - Tests utilisés : scintigraphie osseuse, radiographie du thorax, tomodensitométrie abdominale et pelvienne - Si TDAPS rapide (< 8 mois), effectuer les tests d'imagerie médicale tous les 3 à 6 mois - Si TDAPS lent (> 12 mois), effectuer les tests d'imagerie médicale tous les 6 à 12 mois 		
Scénario	CPRCm asymptomatique ou minimalement symptomatique		
Traitements primaires	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de 1^{re} intention : docetaxel (D) - Si progression, mais réponse précédente au D, reprise du D ou enrôlement dans un essai clinique randomisé (ECR) - Si progression avec échec 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de 1^{re} intention: abiraterone (ou docetaxel) - Si progression : docetaxel - Si progression : enzalutamide ou cabazitaxel 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de 1^{re} intention: abiraterone ou enzalutamide - Si progression : docetaxel

	thérapeutique au D, mitoxantrone ou ECR		
Traitements de soutien	- Acide zolédronique si métastases osseuses avec examen dentaire précoce	– Acide zolédronique ou dénosumab si métastases osseuses avec examen dentaire précoce et supplément de Calcium et de vitamine D	
Scénario	CPRCm symptomatique		
Traitements primaires	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de 1^{re} intention : docetaxel - Si progression, mais réponse précédente au docetaxel, reprise du docetaxel ou enrôlement dans un ECR - Si progression avec échec thérapeutique au D, mitoxantrone ou ECR 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de 1^{re} intention : docetaxel (ou abiraterone) - Si progression : abiraterone ou enzalutamide ou cabazitaxel - Si progression : meilleurs soins de soutien 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de 1^{re} intention: docetaxel ou radium-223 si pas de métastases viscérales ou abiraterone/enzalutamide si le patient refuse ou n'est pas admissible au docetaxel - Si progression sur D : cabazitaxel ou abiraterone ou enzalutamide ou radium-223
Traitements de soutien	<ul style="list-style-type: none"> - Radiothérapie palliative si douleur - Radioisotope (Strontium/samarium) si 	<ul style="list-style-type: none"> - Radiothérapie palliative si douleur - Acide zolédronique ou dénosumab si métastases osseuses avec examen dentaire précoce et supplément de Calcium et de vitamine D 	

	<p>douleur osseuse diffuse</p> <ul style="list-style-type: none">- Acide zolédronique si métastases osseuses avec examen dentaire	
--	---	--

Adapté de Saad, Chi (12), Saad and Hotte (24), Saad, Hotte (25)

13. Accès aux traitements au Canada et au Québec

13.1. Responsabilités de Santé Canada

Au Canada, Santé Canada est l'autorité réglementaire responsable de l'autorisation de mise en marché des médicaments et des produits pharmaceutiques(181). La Direction générale des produits de Santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada constitue "l'autorité nationale qui réglemente, évalue et surveille l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits thérapeutiques [dont les médicaments] et de diagnostic qui sont offerts aux Canadiens"(181).

La DGPSA examine les demandes d'autorisation de vente d'un médicament puis décide d'accorder ou non une autorisation de mise en marché(181).

13.2. Possibilités d'accès avant l'approbation de Santé Canada

Avant d'obtenir l'autorisation de mise en marché par Santé Canada, il est possible d'avoir accès à des médicaments qui ne sont pas encore commercialisés par l'intermédiaire de deux modalités, soit : dans un essai clinique randomisé ou via le programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada (181-184).

13.2.1. Accès en essais cliniques

Avant sa commercialisation, tout médicament doit obligatoirement démontrer son efficacité et son innocuité chez la population de patients concernés dans des essais cliniques randomisés(181). Ainsi, l'un des moyens d'avoir accès à un médicament avant qu'il ne soit disponible sur le marché est de participer aux essais cliniques qui l'évaluent(181)

13.2.2. Programme d'accès spécial de Santé Canada

Le PAS permet aux professionnels de la santé canadiens qualifiés, et par conséquent aux patients, d'avoir accès à des médicaments non autorisés au Canada dans les cas "des maladies graves ou mortelles lorsque les traitements classiques se sont révélés inefficaces, ne conviennent pas ou ne sont pas disponibles, sous la forme de produits commercialisés ou dans le cadre d'essais cliniques"(184).

Dans le cadre du PAS, l'évaluation des bénéfices et des risques du traitement ne se fait pas rigoureusement comme lors du processus normal d'approbation d'une drogue nouvelle, mais permet l'accès au traitement dans les cas qualifiés d'être des urgences médicales(184).

"L'organisme de réglementation derrière le PAS [la DGPSA] est discrétionnaire, et la décision d'autoriser ou de refuser une demande est prise au cas par cas en tenant compte de la nature de l'urgence médicale, de la disponibilité des solutions possibles commercialisées et de l'information fournie dans la cadre de la demande en fonction de l'utilisation, de l'innocuité et de l'efficacité du médicament"(184). Quand la DGPSA détermine qu'il y a "un besoin légitime" d'administrer le médicament d'intérêt par un médecin qualifié, la décision de fournir ou non le médicament appartient au fabricant (181, 182, 184).

Programme d'accès spécial offert par le fabricant

Le programme d'accès spécial (accès par compassion) offert par le fabricant permet à certains patients sélectionnés (atteints de maladies graves ou mortelles) d'accéder à un traitement expérimental avant sa commercialisation, et ce après l'obtention de l'autorisation de Santé Canada à travers le PAS(183).

L'accès spécial offert par le fabricant est possible sous deux formes, soit le programme d'accès élargi (*expanded access program*) ou le programme d'usage pour patient unique (*single patient access program*)(185, 186).

- Programme d'accès élargi: permet à une population définie de patients de bénéficier d'un médicament expérimental en cours d'évaluation dans un ECR (phase III), mais qui démontre des avantages thérapeutiques pour la population de patients d'intérêt. Ainsi, le fabricant permet aux patients admissibles pour recevoir le traitement d'intérêt mais qui ne peuvent pas participer à l'ECR d'y avoir accès avant sa commercialisation(185).
- Programme d'usage pour patient unique: quand un programme d'accès élargi n'est pas disponible et qu'un patient pouvant bénéficier du médicament sous investigation n'est pas admissible à l'ECR qui l'évalue, le programme d'usage pour patient unique permet à celui-ci d'y avoir accès. Le médecin communique

d'abord avec le fabricant et si celui-ci accepte de fournir le médicament au patient, ils (le médecin et le fabricant) collaborent ensemble afin de soumettre une demande d'autorisation d'usage du médicament expérimental chez ce patient unique auprès de Santé Canada(185).

13.3. Possibilités d'accès après l'approbation de Santé Canada

Au Canada, deux organismes principaux, soit l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (l'ACMTS) et l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (l'INESSS) procèdent à l'évaluation des médicaments et des technologies de la santé pour lesquels une autorisation de mise en marché a été accordée par Santé Canada(187-189). L'ACMTS et l'INESSS ont deux fonctions principales, soit : émettre des recommandations en matière de remboursement des médicaments et des technologies de la santé et élaborer des recommandations et des guides de pratique clinique visant leur usage optimal(187-189).

13.4. Responsabilités de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

Pour l'ensemble du Canada, sauf le Québec, l'ACMTS "fournit des preuves, des analyses, des conseils et des recommandations aux décideurs du domaine de la santé afin qu'ils puissent prendre des décisions éclairées" en matière de remboursement des médicaments par le biais de deux programmes : le programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) et le programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) (187).

Le PCEM est un programme spécialisé dans l'évaluation des médicaments. Il émet des recommandations de remboursement (ou non) des médicaments par les régimes publics d'assurances médicaments du gouvernement fédéral, et des gouvernements provinciaux et territoriaux du Canada, à l'exception du Québec(187). Par la suite, il appartient à chaque province de se fier ou non aux recommandations du PCEM(188).

Le PPEA est un programme spécialisé dans l'évaluation des anticancéreux. De la même manière que le PCEM, le PPEA émet des recommandations de remboursement (ou non) des anticancéreux par les régimes publics d'assurances médicaments du gouvernement fédéral, et des gouvernements provinciaux et territoriaux du Canada, à

l'exception du Québec(187). Par la suite, il appartient à chaque province de se fier ou non aux recommandations du PCEM(188).

13.5. Responsabilités de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Au Québec, l'INESSS procède à l'évaluation des médicaments et des technologies de la santé afin de faire des recommandations au ministre de la Santé et des Services sociaux (MSSS) dans le cadre de la mise à jour périodique de la liste des médicaments remboursés par le RGAM(189). L'INESSS émet trois types de recommandations au MSSS : refus de l'inscription, inscription sans restriction ou inscription avec restriction (médicaments d'exception) (189).

Notion de médicament d'exception

Selon l'INESSS, un médicament d'exception est "un médicament jugé efficace pour des indications restreintes, car ni son efficacité, ni le coût de traitement ne justifient son utilisation habituelle et continue pour d'autres indications"(190). La mesure des médicaments d'exception "permet à l'ensemble de la population d'obtenir la couverture de certains médicaments si ces derniers sont utilisés dans le respect des indications reconnues pour leur paiement par l'INESSS"(21).

13.6. Responsabilité du ministre de la santé et des services sociaux

Après que l'INESSS émette ses recommandations au ministre, il appartient à ce dernier d'ajouter ou non un médicament à la liste de médicaments remboursés par le RGAM du Québec(21).

Selon l'article 60 de la Loi sur l'assurance médicament, "le ministre dresse et met à jour périodiquement par règlement, [...], la liste des médicaments dont le coût est garanti par le régime général d'assurance médicaments [...]"(191). Le ministre détermine aussi "les conditions pour la couverture, dans des situations exceptionnelles, de médicaments non inscrits sur la Liste de médicaments ainsi que de médicaments d'exception prescrits pour une indication thérapeutique ne figurant pas à la Liste des médicaments, par l'intégration de la mesure du patient d'exception à l'article 6 du règlement de la Liste des médicaments"(21).

13.7. Possibilités d'accès avant la décision de remboursement par le régime général d'assurance médicaments du Québec

Le RGAM du Québec garantit à l'ensemble des résidents du Québec "un accès raisonnable et équitable aux médicaments requis par leur état de santé"(192). Le RGAM a deux composantes : le régime public d'assurance médicaments (administré par la Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ)) et le régime privé (administré par les assureurs privés)(192).

Par ailleurs, la liste des médicaments couverts par le RGAM contient deux sections : la section régulière ("médicaments dont le coût est garanti sans restrictions particulières") et la section des médicaments d'exception (médicaments dont le coût est garanti pour certaines indications thérapeutiques avec des conditions et des critères spécifiques)(192).

La liste du RGAM contient également une section qui précise les conditions et les critères selon lesquels peuvent être couverts certains médicaments, qui ne figurent pas sur la liste de médicaments ou dont les indications d'usage sont différentes de celles prévues dans la section des médicaments d'exception(192).

Les patients peuvent avoir recours à un médicament d'exception avant que celui-ci ne soit remboursé par le RGAM pour l'indication thérapeutique visée par l'intermédiaire de la mesure du patients d'exception(21, 192).

Mesure du patient d'exception

La mesure du patient d'exception "permet la couverture, par le régime public d'assurance médicaments, de médicaments non inscrits à la Liste de médicaments ou de médicaments d'exception prescrits pour une indication thérapeutique ne figurant pas à la Liste. Ces médicaments doivent être d'une nécessité particulière et exceptionnelle pour la personne assurée"(21).

13.8. Critères de remboursement par le régime général d'assurance médicaments du Québec des nouveaux médicaments destinés au traitement du CPRCm

Le tableau suivant résume les critères de remboursement des nouveaux médicaments destinés au traitement du CPRCm tels que décrits dans la liste de médicaments couverts par le régime général d'assurance médicaments du Québec(20, 23).

Tableau VIII: Critères de remboursement par le RGAM des nouveaux médicaments pour le CPRCm

Médicament d'exception	Critères de remboursement
Abiraterone (1000 mg par jour en association avec la prednisone)	<p>Pour le traitement du CPRCm chez les hommes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - "dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse; et présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2" (indication du 01 février 2012). - "asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un traitement anti-androgénique; n'ayant jamais reçu de chimiothérapie à base de docetaxel; et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1" (nouvelle indication du 01 février 2014) .
Enzalutamide (160 mg par jour en monothérapie)	<p>Pour le traitement du CPRCm chez les hommes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - "dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2" (indication du 01 février 2014). - "asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un traitement anti-androgénique; n'ayant jamais

	reçu de chimiothérapie à base de docetaxel; et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1" (nouvelle indication du 24 mars 2016).
Radium-223 (50 kBq/kg par injection en monothérapie)	Pour le traitement du CPRCm chez les hommes qui : <ul style="list-style-type: none"> - "présentent des métastases osseuses symptomatiques et qui n'ont pas de maladie métastatique viscérale; - dont la maladie a progressé pendant ou à la suite du docetaxel à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse; et - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2" (indication du 01 juin 2015).
Acide zolédronique (Perfusion intraveineuse de 4 mg/5 mL)	"Pour la prévention des événements osseux chez les personnes atteintes d'un cancer de la prostate résistant à la castration présentant au moins une métastase osseuse" (indication du 01 juin 2005 pour l'acide zolédronique et du 01 février 2012 pour le dénosumab).
Dénosumab Solution injectable (120 mg/1,7ml)	

14. Utilisation réelle des traitements primaires et des thérapies osseuses

14.1. Utilisation réelle du docetaxel, de l'abiraterone et de l'enzalutamide

Très peu d'études ont examiné l'utilisation réelle des traitements nouvellement approuvés pour le CPRCm (comme l'abiraterone et l'enzalutamide) au Canada ou ailleurs (193). Ceci pourrait être dû à leur approbation relativement récente.

Quant au docetaxel, son utilisation réelle chez les patients atteints du CPRCm est qualifiée de sous-optimale (194). Les taux d'utilisation du docetaxel chez les patients atteints du CPRCm, rapportés dans trois études menées entre 2001 et 2009, variaient entre 10 % et 65 % (194-196). Même dans d'autres types de cancer, l'utilisation de la chimiothérapie n'est pas toujours optimale, et ce pour différentes raisons(197-201).

Certains facteurs ont été identifiés afin d'expliquer l'utilisation sous-optimale du docetaxel, soit l'âge avancé des patients, un état de santé détérioré (statut de performance faible), l'absence de symptômes, le refus des patients de recevoir la chimiothérapie, la disponibilité d'autres options thérapeutiques et la référence sous-optimale aux oncologues(194).

Une étude américaine a évalué les changements des pratiques cliniques réelles pour le traitement (de première intention) du CPRCm après l'introduction des nouvelles molécules thérapeutiques dont l'abiraterone et l'enzalutamide(28). Dans cette étude, les auteurs ont identifié 3437 patients traités pour le CPRCm entre 2010 et 2013(28). Ils ont observé une baisse de l'utilisation du docetaxel de 91 % (en 2010) à 72 % (en 2011), puis à 15 % en 2013(28). Toutefois, ils ont observé une augmentation de l'utilisation de l'abiraterone de 17 % en 2011, année de son approbation par la FDA, à 67 % en 2013. Une augmentation de l'utilisation de l'enzalutamide a également été observée dans cette étude(28).

Par ailleurs, les auteurs ont observé que l'utilisation du docetaxel diminuait avec l'âge, contrairement à celle de l'abiraterone et de l'enzalutamide, et ce en 2011, 2012 et 2013 (Tableau IX) (28).

Tableau IX: Utilisation du docetaxel, de l'abiraterone et de l'enzalutamide selon les l'âge des patients en 2013.

Tranche d'âge	Docetaxel	Abiraterone	Enzalutamide
44 – 64 ans, n = 151	22 %	58 %	5 %
65 – 80 ans, n = 248	15 %	66 %	11 %
> 80 ans, n = 132	7 %	79 %	9 %

Données issues de Flaig, Potluri (28)

Dans une autre étude américaine, les auteurs ont identifié 5939 patients traités pour le CPRCm après septembre 2012(193). Les traitements les plus utilisés en première intention étaient l'abiraterone (49 %), le docetaxel (24 %) et l'enzalutamide (14 %)(193).

Une troisième étude américaine a évalué les séquences d'administration de l'abiraterone et de l'enzalutamide chez 5973 patients atteints du CPRCm entre septembre 2012 et juillet 2014(202). Au total, 77 % des patients ont eu l'abiraterone (parmi ceux-ci, 17 % l'ont eu suite au docetaxel), 23 % ont eu l'enzalutamide (parmi ceux-ci, 31 % l'ont eu suite au docetaxel) et 20 % ont eu docetaxel en 1^{re} intention de traitement (202).

Ces études, ainsi que d'autres études rétrospectives sur le séquençage optimal des traitements du CPRCm (165, 171), démontrent que l'approbation des thérapies hormonales, abiraterone et enzalutamide, pour le traitement du CPRCm a réduit l'utilisation du docetaxel, notamment en 1^{re} intention de traitement.

14.2. Utilisation réelle des thérapies osseuses

L'utilisation des thérapies osseuses pour la prévention des complications squelettiques chez les patients atteints de CPRCm et de métastases osseuses est qualifiée de sous-optimale (Tableau X) (29, 30, 147, 203, 204). Ce même profil d'utilisation des thérapies osseuses a également été observé dans d'autres types de cancers (sein, poumon) (147, 203-205).

Tableau X: Résumé des résultats de quelques études d'utilisation réelle des thérapies osseuses pour la prévention des complications squelettiques chez les patients atteints de CP métastatique

Thérapie osseuse	Population étudiée	Période de l'étude	n	% d'utilisation	Référence
Acide zolédronique	Patients atteints du CPRCm avec métastases osseuses	2006 - 2009	147	48 %	(29)
Acide zolédronique	Patients souffrant de CP métastatique, traités avec la privation androgénique et décédés du CP	2002 - 2009	1534	44 %	(30)
Acide zolédronique	Patients souffrant de CP métastatique avec métastases osseuses	1995 - 2009	461	20 %	(203)
Acide zolédronique ou dénosumab	Patients souffrant de CP métastatique avec métastases osseuses	2002 - 2011	7 596	43 %	(204)

14.3. Portrait de la gestion du CPRCm au Canada

En 2015, le programme canadien CARE (Communauté, Académique, Recherche, Éducation) a publié un rapport résumant les résultats d'un sondage effectué auprès des urologues (n = 61), des oncologues (n = 24) et des radio-oncologues (n = 43) impliqués dans la gestion des patients atteints du CPRCm dans plusieurs provinces canadiennes (Québec, Ontario, Alberta, Colombie Britannique, Manitoba, Saskatchewan, Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse et Île-du-Prince-Édouard), et ce dans des hôpitaux universitaires et communautaires (206).

Beaucoup de faits saillants ont été issus de ce rapport :

- Environ 90 % de ces spécialistes prennent en charge moins que 75 patients atteints de CPRCm chaque année (206).
- 72 % des urologues interrogés sont impliqués dans le monitoring initial de leurs patients (diagnostic, traitement et le suivi du CPRCm) et 90 % d'entre eux continuent à suivre leurs patients même après les avoir référés à des oncologues ou à des radio-oncologues (206).
- 21 % des urologues, 25 % des oncologues et 24 % des radio-oncologues ne procèdent pas au changement des traitements avant le développement des symptômes (206).
 - À noter qu'il n'y a pas une définition standardisée de ce qu'est un patient symptomatique dans le cadre du CPRCm(163). Certains professionnels de la santé le définissent comme étant un patient souffrant de douleurs osseuses et d'autres le définissent comme étant un patient souffrant de douleurs osseuses nécessitant la prise d'un opioïde ou le traitement par la radiothérapie palliative (163).
- Entre 12 % à 56 % des radio-oncologues et entre 11 % à 44 % des urologues pensent que la chimiothérapie ne serait pas bénéfique pour leurs patients (206).
- 24 % des radio-oncologues et 13 % des urologues pensent qu'il est important de retarder la chimiothérapie jusqu'au développement des symptômes afin d'éviter ses toxicités (206).

- L'abiraterone, l'enzalutamide et le docetaxel sont les traitements les plus utilisés par les oncologues chez 78 %, 72 % et 61 % des patients avec métastases osseuses ; le cabazitaxel chez 44 %, le radium-223 chez 22 %, les meilleurs soins de soutien chez 50 % et d'autres traitements (le dénosumab, l'acide zolédronique, les antiandrogènes, la mitoxantrone et la prednisone) chez 45 % des patients (206).
- En termes de séquences de traitements, la majorité des oncologues utilisent l'abiraterone en 1^{re} intention de traitement, l'enzalutamide en 2^e intention, le docetaxel en 3^e intention, le cabazitaxel en 4^e intention, le radium-223 en 5^e intention, d'autres traitements en 6^e intention et les meilleurs soins de soutien en 7^e intention (206).
- Les 128 spécialistes interrogés qualifient leur approche pour la gestion des patients atteints du CPRCm d'être multidisciplinaire (beaucoup d'interaction entre les urologues, les oncologues et les radio-oncologues)(206).

Les oncologues, et parfois les radio-oncologues, sont les principaux intervenants de la santé qui prescrivent des traitements systémiques chez les patients atteints de CPRCm. Cependant, plusieurs urologues se sont spécialisés en oncologie et prescrivent eux-mêmes les traitements systémiques pour le CPRCm (le docetaxel, l'abiraterone, l'enzalutamide, etc.) ainsi que les thérapies osseuses (le dénosumab et l'acide zolédronique)(206, 207).

15. Résumé de la revue de la littérature

En résumé, l'éventail des traitements du CPRCm s'est élargi au Canada à partir de 2011 quand quatre nouvelles molécules thérapeutiques différentes (l'abiraterone, l'enzalutamide, le cabazitaxel et le radium-223) ont été mises en marché.

Au Québec, le RGAM a ajouté l'abiraterone à sa liste de médicaments d'exception pour utilisation après le docetaxel en février 2012 et pour utilisation avant le docetaxel en février 2014. Cependant, les patients qui n'étaient pas admissibles pour recevoir le docetaxel pouvaient avoir l'abiraterone sans docetaxel préalable avant que cette nouvelle indication ne soit couverte par le RGAM en février 2014 par l'intermédiaire de la mesure du Patient d'exception. L'enzalutamide, quant à lui, a été ajouté à la liste de médicaments d'exception du RGAM pour utilisation après le docetaxel en février 2014 et avant le docetaxel en mars 2016.

L'impact de la disponibilité de ces traitements sur l'utilisation du docetaxel (traitement standard depuis 2004) dans un contexte réel a été très peu étudié. Bien que quelques études américaines aient démontré une diminution de l'utilisation du docetaxel après l'approbation de ces nouvelles thérapies, aucune étude canadienne n'a décrit leur usage et ses déterminants dans un contexte réel.

Le CPRCm est une maladie complexe. En plus de la nécessité de recevoir des traitements primaires pour la maladie en soi, les patients atteints de métastases osseuses ont besoin des thérapies osseuses (l'acide zolédronique et le dénosumab), pour la prévention des complications squelettiques associées à leurs métastases. Au Québec, le RGAM a ajouté l'acide zolédronique en juin 2005 et le dénosumab en février 2012, pour cette indication thérapeutique, à sa liste de médicaments d'exception.

Dans certaines études, l'utilisation de ces deux thérapies a été qualifiée de sous-optimale, et ce dans le cadre du traitement du CPM, mais aussi dans le traitement de d'autres types de cancer (sein et poumon). Toutefois, ni l'usage de ces thérapies osseuses pour la prévention des complications squelettiques secondaires aux métastases osseuses, ni ses déterminants, n'ont été décrits au Canada ou au Québec.

Chapitre 3 : Objectifs

1. Objectifs primaires

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact de l'ajout de l'abiraterone (et de l'enzalutamide) à la liste de médicaments d'exception remboursés par le régime général d'assurance médicaments du Québec en 2012 sur l'utilisation (globale et en première intention de traitement) du docetaxel (traitement standard) chez les patients atteints du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique dans un contexte réel.

Pour mieux faire cette évaluation, trois sous-objectifs sont définis :

1. Décrire l'usage du docetaxel, de l'abiraterone et de l'enzalutamide (usage global et en première intention de traitement) avant et après 2012;
2. Identifier les déterminants de l'usage global du docetaxel, de l'abiraterone et de l'enzalutamide;
3. Évaluer le temps jusqu'à une première ordonnance de docetaxel à partir du diagnostic du CPRCm avant et après 2012.

2. Objectifs secondaires

L'objectif secondaire est d'évaluer l'utilisation des thérapies osseuses (l'acide zolédronique et le dénosumab) pour la prévention des complications squelettiques chez les patients atteints de CPRCm avant et après l'ajout du dénosumab à la liste de médicaments d'exception remboursés par le régime général d'assurance médicaments du Québec en 2012.

Pour mieux faire cette évaluation, trois sous-objectifs secondaires sont définis :

1. Décrire l'usage des thérapies osseuses (l'acide zolédronique et le dénosumab) avant et après 2012;
2. Identifier les déterminants de l'usage des thérapies osseuses (l'acide zolédronique et le dénosumab);

3. Évaluer le temps jusqu'à une première ordonnance d'une thérapie osseuse à partir du diagnostic du CPRCm avant et après 2012.

Les résultats relatifs aux objectifs primaires mentionnés ci-haut sont présentés dans le chapitre 5 dans section 1 (manuscrit), et les résultats relatifs aux objectifs secondaires sont présentés dans le même chapitre dans la section 2 (résultats additionnels).

Chapitre 4 : Méthodes

1. Devis de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte rétrospective descriptive utilisant des données cliniques réelles de patients atteints du CPRCm.

2. Source des données

Les données analysées dans ce projet étaient extraites à partir des dossiers médicaux (électroniques et papier) des patients traités pour le CPRCm au Centre Universitaire de Santé McGill (CUSM) et à l'Hôpital Général Juif (HGJ).

Pour les patients admissibles à l'étude et dont les dossiers électroniques étaient incomplets, les dossiers papier ont été consultés afin d'extraire les informations requises.

Dans cette étude, les dossiers pharmaceutiques n'ont pas été consultés.

Les dossiers médicaux contiennent les notes cliniques de chaque visite ambulatoire du patient dans différents départements dont l'urologie, l'oncologie médicale, la radio-oncologie, mais aussi les visites aux urgences. Chaque note clinique (rapport de visite médicale) contient les sections suivantes :

- Section d'identification : contient le nom du patient, sa date de naissance, son numéro d'assurance maladie et son numéro de dossier;
- Section des antécédants médicaux : contient des informations sur les comorbidités des patients;
- Section de l'historique médical sur le cancer de la prostate : décrit brièvement l'historique médical du CP en terme d'année de diagnostic, de traitements reçus, d'échec thérapeutique, le cas échéant, etc.;
- Section de l'évaluation clinique : décrit l'ensemble des symptômes liés au CP ou les effets indésirables liés aux traitements reçus pour le CP que le patient rapporte. Cette section décrit également les signes cliniques que le médecin observe après la consultation du patient (signes vitaux, présence ou

absence de douleurs (les symptômes), intensité de la douleur, statut de performance (ECOG), etc.);

- Section du plan thérapeutique : décrit les étapes thérapeutiques suivantes, c'est-à-dire quel(s) traitement(s) arrêter, quel(s) traitement(s) débiter, quel(s) traitement(s) poursuivre, quels tests de laboratoire ou d'imagerie médicale faire, etc., et dans combien de temps le patient serait revu.
- La date de chaque visite médicale est également indiquée dans les notes cliniques.

3. Population étudiée

Le schéma suivant résume le processus de la sélection de la population à l'étude :

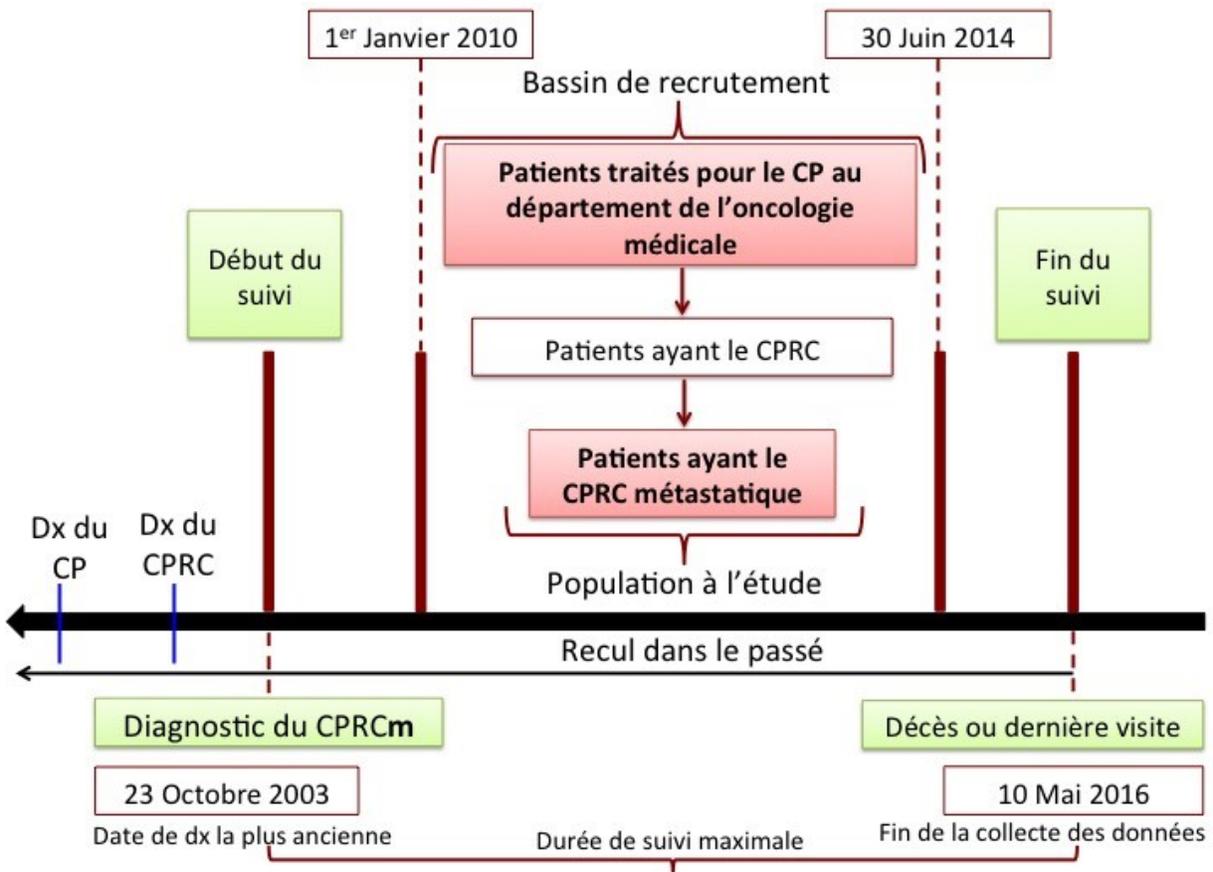


Figure 4: Schéma explicatif de la sélection de la population étudiée.

La sélection de la population à l'étude s'est faite en plusieurs étapes (Figure 4) :

1. Les listes des patients traités pour un cancer de la prostate au sein des départements d'oncologie médicale du CUSM et de l'HGJ entre le 1^{er} janvier 2010 et le 30 juin 2014 (bassin de recrutement) ont été obtenues à partir de leurs registres hospitaliers des cancers.
 - a. Le nombre total de patients traités pour le CP au département d'oncologie médicale entre le 1^{er} Janvier 2010 et le 30 juin 2014 était de 545 patients (285 au CUSM et 260 à l'HGJ).
2. Les dossiers médicaux (électroniques) des patients ont été révisés succinctement afin d'identifier les patients ayant le CPRC.
 - a. Pour identifier les patients atteints du CPRC, la définition de l'Association des Urologues du Canada a été utilisée, soit : "Progression de la maladie malgré des taux castrés de testostérone, caractérisée par des élévations continues de l'APS et/ou par la progression de métastases existantes ou par l'apparition de nouvelles métastases" (12).
 - b. Pour identifier les patients correspondant à cette définition, les rapports cliniques des visites des patients (aux départements d'urologie et d'oncologie médicale) étaient revus pour avoir un aperçu général du cas. Par la suite, les résultats des tests de laboratoire étaient examinés, notamment la testostérone (pour vérifier que le patient était castré) et l'APS (pour confirmer que la maladie progressait, c'est-à-dire que les valeurs de l'APS s'élevaient malgré que la testostérone soit castrée) pour confirmer le diagnostic du CPRC (deux confirmations, soit dans les rapports médicaux et avec les résultats des tests de laboratoire).
 - c. Le nombre total de patients ayant développé le CPRC était de 338 patients (164 au CUSM et 174 à l'HGJ).
3. Ensuite, les patients présentant des métastases (CPRCm) ont été identifiés et ont constitué la population étudiée.

- a. Pour déterminer la présence de métastases, les rapports d'imagerie médicale ainsi que les rapports des visites médicales ont été consultés.
- b. Le nombre total de patients ayant développé le CPRCm était de 308 patients (149 au CUSM et 159 à l'HGJ).

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés dans le Tableau XI.

Tableau XI: Critères d'inclusion et d'exclusion des patients

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> - Être âgé de 40 ans ou plus; - Avoir un diagnostic confirmé de présence de métastases (CPRCm); 	<ul style="list-style-type: none"> - Avoir un cancer de la prostate sensible à la castration; - Avoir un CPRC, mais non métastatique; - Avoir un dossier médical incomplet <ul style="list-style-type: none"> o Beaucoup de données manquantes ne permettant pas de savoir si le patient a le CPRCm ou non; - Être en phase terminale (soins palliatifs) lors du diagnostic du CPRCm (dans ce cas, le patient ne peut pas avoir les traitements systémiques requis pour le CPRCm à cause de sa condition générale très détériorée)

Précisions sur les dates et le suivi des patients

Date d'entrée dans la cohorte :

Une fois la cohorte des patients atteints de CPRCm définie, un recul dans le passé était fait et une étude plus rigoureuse de leurs dossiers médicaux était entreprise. Puis, pour chaque patient, toute son histoire médicale était revue du diagnostic du CP au diagnostic du CPRCm et jusqu'au décès ou à la dernière visite.

La date à laquelle il y avait une première évidence de métastase(s) a défini l'entrée dans la phase du CPRCm et a correspondu à la date index (date de diagnostic du CPRCm).

- Si le patient avait des métastases avant de développer le CPRC, sa date de diagnostic du CPRCm correspond à sa date de diagnostic de la résistance à la castration (CPRC), car pour qu'un patient soit inclus dans la cohorte, il fallait qu'il ait les deux critères ensemble (le CPRC et les métastases).
- Si le patient a développé des métastases après avoir développé le CPRC, sa date de diagnostic du CPRCm correspond à la date du rapport d'imagerie médicale sur lequel figure le diagnostic de la première métastase.
 - Si le rapport d'imagerie médicale sur lequel figure le diagnostic de la première métastase n'était pas disponible dans le dossier médical du patient (électronique ou papier), la date de la note clinique où il y a eu mention que le patient a développé une métastase devient la date de diagnostic du CPRCm.

Le tableau suivant résume le nombre de patients par année de diagnostic du CPRCm. Dans la cohorte sélectionnée, la date de diagnostic du CPRCm la plus ancienne remonte au 23 octobre 2003 et la date de diagnostic du CPRCm la plus récente remonte au 16 décembre 2015.

Tableau XII: Distribution du nombre de patients par année de diagnostic du CPRCm

Année	n	Année	n	Année	n	Année	n
2003	1	2007	9	2011	53	2015	7
2004	1	2008	25	2012	42		
2005	1	2009	26	2013	66		
2006	9	2010	37	2014	31		

Précisions sur la cohorte analysée

La cohorte à l'étude a été divisée (lors des analyses) en deux groupes selon la période de diagnostic du CPRCm. Le 1^{er} février 2012 a été choisi comme point de coupure. Les deux groupes analysés étaient donc :

- Le groupe pré-2012 : inclut les patients diagnostiqués avec le CPRCm avant le 1^{er} février 2012 (du 23 octobre 2003 au 31 janvier 2012);
- Le groupe post-2012 : inclut les patients diagnostiqués avec le CPRCm après le 1^{er} février 2012 (du 1^{er} février 2012 au 16 décembre 2015).

Justification du choix de la date de coupure

Le 1^{er} février 2012 correspond à la date d'ajout de l'abiraterone à la liste des médicaments d'exception couverts par le RGAM du Québec pour utilisation chez les patients réfractaires au docetaxel. De plus, à partir de cette date-ci, les patients qui n'étaient pas admissibles pour recevoir le docetaxel (non-admissibilité déterminée par le jugement clinique de l'oncologue traitant) pouvaient recevoir l'abiraterone sans docetaxel préalable (avant que cette indication ne soit couverte par le RGAM) par l'intermédiaire de la mesure du patient d'exception.

Le 1^{er} février 2012 correspond également à la date d'ajout du dénosumab à la liste des médicaments d'exception couverts par le RGAM du Québec pour la prévention des complications squelettiques associées aux métastases osseuses chez les patients souffrant du CPRCm.

Suivi des patients et période d'observation

Les patients ont été suivi à partir du diagnostic du CPRCm jusqu'au décès ou à la dernière visite médicale répertoriée dans leurs dossiers médicaux. Le schéma suivant (Figure 5) illustre comment le suivi des patients s'est déroulé dans cette étude.

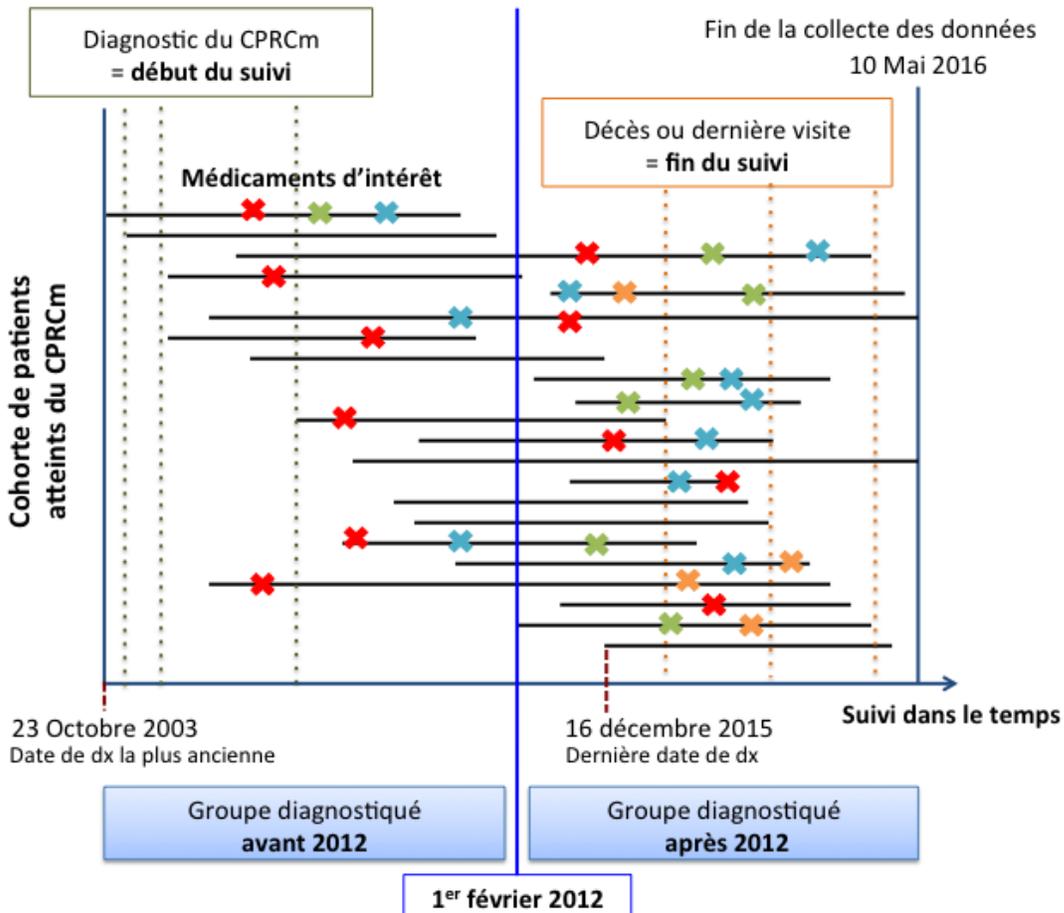


Figure 5: Schéma explicatif du suivi des patients.

La période de l'observation a été donc définie entre la date d'entrée dans la cohorte (diagnostic du CPRCm) et la date de décès, le cas échéant, ou la date de la dernière visite de suivi ou la date de fin de la collecte des données, soit le 10 mai 2016.

Pour chaque patient, la durée du suivi est calculée (en jours) en soustrayant sa date de diagnostic du CPRCm de sa date de dernière visite médicale. Par la suite, la durée de suivi en mois est calculée en divisant la durée de suivi en jours par 30.

4. Exposition

Définition de l'exposition

Dans notre cohorte de patients atteints du CPRCm, la comparaison de l'usage des médicaments d'intérêt a été faite par rapport à la période de diagnostic du CPRCm (diagnostic établi avant le 1^{er} février 2012 vs diagnostic établi après le 1^{er} février 2012).

L'exposition d'intérêt est donc la période durant laquelle le diagnostic a eu lieu (avant ou après 2012).

Usage des médicaments d'intérêt

Comme les dossiers pharmaceutiques n'ont pas été consultés dans cette étude, l'usage des traitements d'intérêt dans les deux groupes (avant/après 2012) était basé sur les informations disponibles dans les dossiers médicaux (électroniques et papier) des patients, plus précisément dans les notes cliniques.

Autrement dit, les traitements d'intérêt (le docetaxel, l'abiraterone, l'enzalutamide, l'acide zolédronique et le dénosumab) sont considérés utilisés lorsqu'il y a une évidence d'au moins une ordonnance de chacun d'entre eux dans le dossier médical (les notes cliniques) du patient.

- La date de l'ordonnance correspond à la date de la note clinique où le médecin traitant prescrit le médicament en question (le médecin demande au patient de débiter un traitement)

Durée de l'utilisation des médicaments

La durée de chaque traitement est calculée (en jours) en soustrayant sa date de début de sa date de fin. Le nombre de jours d'utilisation est converti par la suite en nombre de mois d'utilisation (durée en mois = durée en jour / 30).

- La date de début de l'utilisation étant la date de la note clinique où le médecin demande au patient (information documentée explicitement dans les notes

cliniques souvent dans la section "plan thérapeutique") de débiter le traitement (prescrit le médicament d'intérêt).

- La date de fin de l'utilisation étant la date de la note clinique où le médecin demande explicitement au patient d'arrêter le traitement (information documentée dans les notes cliniques).
- Quand un traitement demeure utilisé à la date de la dernière visite (le médecin demande au patient de continuer son traitement), la date de fin du traitement correspond à la date de cette dernière visite.
- Quand il n'est pas possible d'établir si le patient utilise toujours le médicament ou non, la date de la dernière note clinique faisant mention de l'utilisation de ce médicament correspond à la date de fin du traitement.

5. Issues, exposition et variables collectées

1. Pour décrire l'usage global de chaque traitement (le docetaxel, l'abiraterone et l'enzalutamide) et ses déterminants :

- L'issue est de recevoir une ordonnance de chacun de ces traitements entre le diagnostic du CPRCm et la fin du suivi.
- L'exposition d'intérêt est la période durant laquelle le patient a eu son diagnostic du CPRCm (avant ou après 2012). Autrement dit, le groupe auquel appartient chaque patient (groupe diagnostiqué avant 2012 vs après 2012).
- Les traitements d'intérêt sont : le docetaxel (Taxotère®); l'abiraterone (Zytiga®) et l'enzalutamide (Xtandi®).
- Les covariables potentiellement confondantes (variables d'ajustement) :

Pour identifier les déterminants de l'usage de chacun des trois traitements, les covariables suivantes ont été considérées :

- La présence de symptômes (douleur) au diagnostic du CPRCm (oui ou non) :

- La présence d'une douleur associée aux métastases et son intensité (patient symptomatique ou asymptomatique) est documentée avant de débiter chaque traitement pour le CPRCm.
- Dans cette étude, l'évaluation de la douleur au premier traitement pour le CPRCm a été utilisée comme proxy pour la présence de symptômes au diagnostic du CPRCm, car dans les notes cliniques de la première visite médicale d'évaluation du patient au diagnostic du CPRCm, l'évaluation de la douleur n'était pas toujours documentée conformément dans tous les dossiers médicaux des patients.
- L'âge au diagnostic du CPRCm (< 80 ans, > 80 ans) :
 - L'âge au diagnostic du CPRCm est calculé (en jours) en soustrayant la date de naissance du patient de sa date de diagnostic du CPRCm. L'âge en année est obtenu en divisant l'âge en jours par 365,25. Ensuite, chaque patient est classé selon si son âge au diagnostic du CPRCm est inférieur ou supérieur à 80 ans.
- L'étendue des métastases au diagnostic du CPRC :
 - Cette variable décrit le(s) site(s) où la maladie s'est propagée au diagnostic du CPRC.
 - Certains patients peuvent avoir des métastases osseuses seulement, des métastases ganglionnaires seulement, des métastases viscérales seulement ou avoir plus qu'un site métastatique à la fois (par exemple, des métastases osseuses et ganglionnaires).
 - Pour obtenir cette information, les notes cliniques et les rapports d'imagerie médicale ont été consultés à la date du diagnostic du CPRC.
- Le type d'assurance dont bénéficie le patient (assurance publique ou privée) :
 - Dans la section "informations générales" du dossier patient, le type et le nom de l'assurance médicale est toujours indiqué.

- L'utilisation du blocage androgénique complet avant le développement du CPRCm (oui ou non) :
 - L'exposition passée au blocage androgénique complet est déterminée à partir des notes médicales. Un patient exposé est un patient qui a eu une ordonnance d'un antiandrogène tout en étant traité avec un agoniste ou un antagoniste de la LHRH avant la date du diagnostic du CPRCm.
- La non-admissibilité pour recevoir le docetaxel ou le refus de celui-ci (oui ou non) :
 - La non-admissibilité pour recevoir le docetaxel a été déterminée à partir des notes cliniques disponibles dans le dossier médical du patient. Quand celui-ci ne peut pas recevoir le docetaxel, le médecin l'indique explicitement et mentionne la raison pour laquelle il a jugé que le patient ne pouvait pas être traité avec le docetaxel.
 - Quand le médecin propose le docetaxel au patient, et que ce dernier refuse cette proposition, le médecin écrit ceci dans le dossier médical.
- La référence à un oncologue durant la phase de CPRCm (avant ou après le diagnostic) :
 - La référence à un oncologue est déterminée à partir des notes cliniques. Pour déterminer à quel moment le patient a été référé, la date de la note clinique de référence et la date du diagnostic du CPRCm sont comparées.
- La présence de comorbidités cardiaques, chroniques ou autres au diagnostic du CPRCm :
 - Souvent, lors de la première visite d'évaluation du patient suite au diagnostic du CPRCm, tous ses antécédants médicaux sont mentionnés dans les notes cliniques.
 - Les comorbidités (mesurées au diagnostic du CPRCm) ont été catégorisées ainsi :
 - Comorbidités cardiaques : accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, artériopathie.

- Comorbidités chroniques : diabète, hypertension, dyslipédémie, insuffisance rénale.
- Autres comorbidités : maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, asthme, troubles gastrointestinaux, glaucome, etc.

La figure suivante illustre le schéma de notre étude :

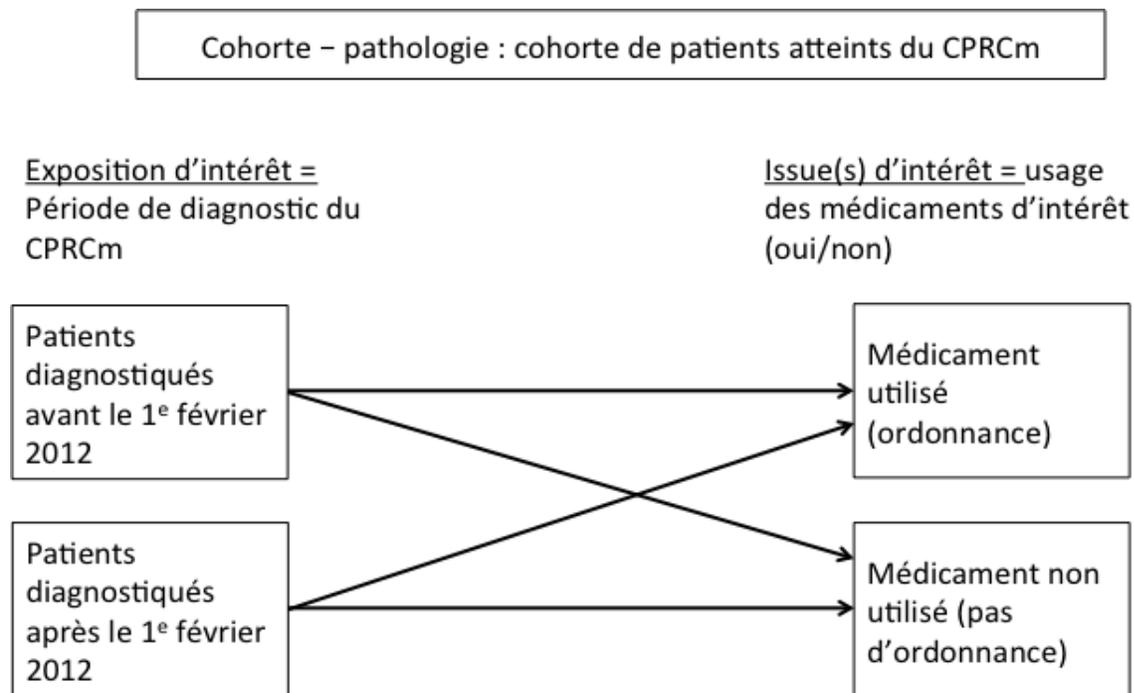


Figure 6: Schéma de l'étude.

2. Pour décrire l'usage en première ligne de chaque traitement (le docetaxel, l'abiraterone et l'enzalutamide):

- L'issue est de recevoir une première ordonnance de l'un de ces traitements entre le diagnostic du CPRCm et la fin du suivi (le premier traitement prescrit parmi le docetaxel, l'abiraterone ou l'enzalutamide).
- L'exposition d'intérêt est la période durant laquelle le patient a eu son diagnostic du CPRCm (avant ou après 2012).

- Les médicaments d'intérêt sont : le docetaxel (Taxotère®), l'abiraterone (Zytiga®) et l'enzalutamide (Xtandi®).

Dans ce cas, les dates de début de chaque traitement (les dates de la première ordonnance) sont déjà obtenues des notes cliniques disponibles dans les dossiers médicaux. Par la suite, ces dates sont comparées entre-elles et le premier traitement prescrit entre les trois est croisé avec le nombre de patients l'ayant eu.

3. Pour évaluer le temps jusqu'à une première ordonnance de docetaxel :

- L'issue est le temps écoulé à partir du diagnostic du CPRCm jusqu'à recevoir une première ordonnance du docetaxel.

Précisions sur la variable "temps"

- Pour un patient ayant eu une ordonnance de docetaxel, la variable "temps" est calculée en soustrayant la date de diagnostic du CPRCm (date index) de la date de la première ordonnance de docetaxel.
- Pour un patient n'ayant pas eu d'ordonnance de docetaxel, la variable "temps" est calculée en soustrayant la date de diagnostic du CPRCm de la date de la dernière visite, et le patient est censuré (lors des analyses statistiques).
- Si la date de l'ordonnance correspondait à la date de diagnostic des métastases, le temps serait égal à zéro.
- Si le diagnostic était posé à la dernière journée de l'étude, le temps serait de 0 et le patient serait censuré (ce cas n'est pas survenu dans cette étude, car la date de dernier diagnostic posé était le 16 décembre 2015 et la date de fin de la collecte de données était le 10 mai 2016).
- L'exposition d'intérêt est la période durant laquelle le patient a eu son diagnostic du CPRCm (avant ou après 2012).
- Le traitement d'intérêt est le docetaxel.

- La date index est la date de diagnostic du CPRCm.
4. Pour décrire l'utilisation des thérapies osseuses (le dénosumab ou l'acide zolédronique) et ses déterminants :
- L'issue est de recevoir une ordonnance d'une thérapie osseuse (le dénosumab ou l'acide zolédronique) entre le diagnostic du CPRCm et la fin du suivi.
 - L'exposition d'intérêt est la période durant laquelle le patient a eu son diagnostic du CPRCm (avant ou après 2012).
 - Les médicaments d'intérêt sont : l'acide zolédronique (Zometa®) et le dénosumab (Xgeva®).
 - Les covariables potentiellement confondantes (variables d'ajustement) sont:
 - La date du diagnostic du CPRCm (avant ou après le 1^{er} février 2012);
 - La présence de symptômes (douleur) au diagnostic du CPRCm (oui ou non);
 - L'âge au diagnostic du CPRCm (< 80 ans, > 80 ans);
 - L'étendue des métastases au diagnostic du CPRC (osseuses, ganglionnaires, viscérales);
 - Le type d'assurance dont bénéficie le patient (assurance publique ou privée);
 - La référence à un oncologue durant la phase de CPRCm (avant ou après le diagnostic);
 - La présence de comorbidités cardiaques, chroniques ou autres au diagnostic du CPRCm.
5. Pour évaluer le temps jusqu'à la première ordonnance d'une thérapie osseuse:
- L'issue est le temps écoulé à partir du diagnostic du CPRCm jusqu'à recevoir une première ordonnance du le dénosumab ou de l'acide zolédronique.

Précisions sur la variable "temps"

- Pour un patient ayant eu une ordonnance d'une thérapie osseuse, la variable "temps" est calculée en soustrayant la date de diagnostic du CPRCm (date index) de la date de la première ordonnance du dénosumab ou de l'acide zolédronique.
- Pour un patient n'ayant pas eu d'ordonnance d'une thérapie osseuse, la variable "temps" est calculée en soustrayant la date de diagnostic du CPRCm de la date de la dernière visite, et le patient est censuré (lors des analyses statistiques).
- Si la date de l'ordonnance correspondait à la date de diagnostic des métastases, le temps serait égal à zéro.
- L'exposition d'intérêt est la période durant laquelle le patient a eu son diagnostic du CPRCm (avant ou après 2012).
- Les traitements d'intérêt sont : l'acide zolédronique (Zometa®) et le dénosumab (Xgeva®).
- La date index est la date de diagnostic du CPRCm.

Les variables complémentaires

La liste de toutes les variables collectées dans le cadre de ce projet est présentée en annexe (Tableau XV). En résumé, cinq catégories principales de variables ont été collectées :

- Variables démographiques : numéro du dossier, date de naissance, type d'assurance, date de la dernière visite, date de décès, le cas échéant, cause de décès.
- Variables spécifiques au diagnostic et au traitement du CP : date du diagnostic, APS initial, Score de Gleason initial (clinique et pathologique), stade clinique, métastases au diagnostic, traitement initial, traitement de

sauvetage, privation androgénique, antiandrogène. Pour tous les traitements, les dates de début et de fin ont été collectées.

- Variables spécifiques au diagnostic et au traitement du CPRCm : date de diagnostic du CPRC et du CPRCm, critères diagnostics (APS, métastases et symptômes), statut métastatique au diagnostic du CPRC, tous les traitements primaires reçus durant le CPRCm ainsi que leurs dates de début et de fin, l'APS prétraitement, les métastases prétraitement, le statut ECOG prétraitement, les symptômes prétraitements, les mesures biochimiques prétraitement (testostérone, hémoglobine, ALP, LDH), les types de progression (APS, métastases, symptômes) et leurs dates, et les raisons qui ont mené à l'arrêt des traitements, les tests d'imagerie médicale effectués entre le début et la fin des chaque traitement.
- Variables reliées à l'utilisation des thérapies osseuses : dates de début et de fin des thérapies osseuses, leurs noms, la présence ou non des effets indésirables, notamment de l'ostéonécrose de la mâchoire, la référence pour un examen dentaire avant de débiter une la thérapie osseuse.

6. Analyses statistiques

Cette section décrit les analyses statistiques utilisées pour répondre à chaque objectif.

1. Pour décrire l'usage du docetaxel, de l'abiraterone, de l'enzalutamide et des thérapies osseuses (l'acide zolédronique et le dénosumab), les statistiques descriptives (moyennes, écarts-types, intervalles de confiance à 95 %, médianes, intervalles interquartiles, pourcentages) ont été utilisées.
 - Les statistiques descriptives ont également été utilisées pour décrire les caractéristiques de la cohorte étudiée (caractéristiques des patients).
 - La comparaison entre les deux groupes de patients (diagnostiqués avant et après 2012) a été faite avec le test de Chi-2 pour les variables catégorielles et le test T pour les variables continues.

- Tous les tests statistiques ont été bilatéraux avec un seuil de significativité de 5 %.
2. Pour évaluer le temps jusqu'à la première ordonnance de docetaxel ou d'une thérapie osseuse (le dénosumab ou l'acide zolédronique), la méthode de Kaplan-Meier et le test de log-rank ont été utilisés.
 - a. L'événement d'intérêt étant d'avoir une première ordonnance de l'un de ces traitements.
 - b. La date index étant le diagnostic du CPRCm.
 - c. L'exposition d'intérêt était la période de diagnostic du CPRCm (avant ou après 2012)
 3. Pour identifier les déterminants de l'usage du docetaxel, de l'abiraterone, de l'enzalutamide, et des thérapies osseuses, la régression de Cox a été utilisée en ajustant pour les covariables potentiellement confondantes spécifiées dans la section 5 du présent chapitre (Issues, expositions et variables collectées)).

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel d'analyse statistique SAS (version 9.4 ; Institut SAS, Cary, Caroline du Nord).

7. Considérations éthiques

Avant de collecter les données des patients, l'approbation du comité d'éthique du CUSM a été obtenue.

Chapitre 5 : Résultats

Les résultats des études réalisées dans le cadre de ce projet de maîtrise sont présentés sous forme d'un manuscrit (qui est en révision pour soumission) qui traite des objectifs primaires (section 5.1) et de tableaux (et graphiques) de résultats qui traitent des objectifs secondaires (section 5.2).

Le manuscrit

Lahcene H., Aprikian A. G., Vanhuyse M., Hu J., Bladou F., Prévost N., Cury F., Kassouf W., Perreault S., Dragomir A. **Impact of the introduction of abiraterone on metastatic castration-resistant prostate cancer treatment choice.**

Contribution des auteurs

J'ai rédigé toutes les sections du présent manuscrit, soit l'abrégé (avec ces quatre sections : introduction, methods, results, conclusion), l'introduction, la méthodologie (devis de l'étude, population à l'étude, considérations éthiques, collecte des données, covariables, issues, analyses statistiques), les résultats, la discussion et la conclusion. J'ai généré tous les résultats présentés dans le manuscrit. J'ai préparé les tableaux ainsi que les figures des résultats.

J'ai également collecté les données analysées dans ce manuscrit à partir des dossiers médicaux des patients, je les ai vérifiées et validées et j'ai fait les analyses finales par l'intermédiaire du logiciel SAS et j'ai interprété les résultats.

Pour ce qui est du rôle des coauteurs :

- Dr Aprikian, Dr Kassouf et Dr Bladou sont des urologues, Dr Cury, un radio-oncologue, Dre Vanhuyse, une médecin-oncologue.
- L'équipe médicale du Centre Universitaire de Santé McGill (Dr Aprikian, Dre Vanhuyse, Dr Cury, Dr Kassouf) a participé à la conception du projet avec Dre Dragomir, ma directrice de recherche. Ces médecins ont validé le projet sur le plan clinique, ils ont indiqué les variables cliniques nécessaires afin de répondre aux objectifs de mon projet de recherche. Ils nous ont également fourni les listes de patients admissibles au projet et ont facilité notre accès aux

dossiers médicaux des patients traités au Centre Universitaire de Santé McGill (CUSM).

- Dr Bladou exerce à l'Hôpital Général Juif (HGJ). Il nous a aidé à obtenir la liste des patients traités pour un cancer de la prostate à l'HGJ. Il nous a également facilité l'accès aux dossiers médicaux des patients afin de collecter les données.
- Noémie Prévost est la biostatisticienne qui travaille dans l'équipe de Dre Dragomir et qui a participé à cette étude. Elle a généré tous les résultats préliminaires de mon projet et elle a validé les processus par lesquels j'ai généré mes résultats finaux présentés dans ce manuscrit.
- Jason Hu est un étudiant au doctorat sous la supervision de Dre Dragomir. Il a participé initialement à la collecte de données.
- Dre Perreault est ma codirectrice de recherche, elle a participé à la révision du présent manuscrit.
- Dre Dragomir est ma directrice de recherche. Elle est l'investigatrice principale de cette étude. Elle a écrit le protocole de recherche qui a été soumis pour le financement au Réseau de Cancérologie Rossy, l'organisme de financement de l'étude. Elle a dirigé l'équipe multidisciplinaire énumérée ci-dessus afin de mettre en place l'étude (définir les questions de recherche, le devis de l'étude, les méthodes et analyses statistiques, etc.). Elle a assuré la disponibilité de toutes les ressources logistiques et scientifiques nécessaires pour la conduite de cette étude. Elle a également révisé et validé le présent manuscrit ainsi que tous mes résultats de recherche.
- Tous les coauteurs ont révisé le présent manuscrit.

Impact of the introduction of abiraterone on metastatic castration-resistant prostate cancer treatment choice

Halima Lahcene¹, Armen G. Aprikian^{2,4}, Marie Vanhuysse³, Jason Hu², Franck Bladou², Noémie Prévost⁴, Fabio Cury⁶, Wassim Kassouf^{2,4}, Sylvie Perreault¹ and Alice Dragomir^{1,2,4}

1. Faculty of Pharmacy, University of Montreal
2. Department of Surgery, Division of Urology, McGill University
3. Department of Oncology, Division of Medical Oncology, McGill University
4. Research Institute of the McGill University Health Center
5. Department of Oncology, Division of Radiation Oncology, McGill University

Keywords: metastatic castration-resistant prostate cancer, first-line treatment, abiraterone, enzalutamide, docetaxel, patterns of practice, current management, real-world data.

Corresponding author:

Alice Dragomir, MSc, PhD

Assistant professor

Surgery/Urology, McGill University

Scientist Health economics and Outcomes Research in Prostate Cancer

Research Institute of the McGill University Health Centre

Chercheur boursier FRQS- Junior 1

Phone: +1(514) 934-1934/45368

E-mail: alice.dragomir@mcgill.ca

Word count: 3954

Abstract

Introduction: Since 2004, docetaxel-based chemotherapy has been the cornerstone of the management of symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). In recent years, the therapeutic arsenal has expanded to involve alternative drugs such as abiraterone and enzalutamide. This study aimed to describe how real-world clinical practice was changed with the public funding of abiraterone for the management of mCRPC in Quebec.

Methods: We conducted a descriptive retrospective cohort study in two of the main McGill University hospitals. Hospital-based cancer registries were used to select patients treated for prostate cancer in medical oncology departments from January 1, 2010, to June 30, 2014. Then patients with a diagnosis of mCRPC were selected and defined the study cohort. Patients' medical charts were reviewed and mCRPC clinical data and treatments were extracted. The cohort was divided into two groups according to mCRPC diagnosis year. The cutoff year chosen was 2012 as it corresponded to the public reimbursement of abiraterone in docetaxel-refractory patients in Quebec. Descriptive statistics were used to describe docetaxel, abiraterone, and enzalutamide utilization before and after 2012. The Kaplan-Meier method and log-rank test were used to estimate time to receive a first prescription for docetaxel since mCRPC diagnosis before and after 2012. Cox regression was used to identify predictive factors of docetaxel, abiraterone, and enzalutamide use.

Results: In our cohort, 308 patients diagnosed with mCRPC were selected with 162 patients (53%) diagnosed before February 1, 2012 (pre-2012 group) and 146 patients (47%) diagnosed after February 1, 2012 (post-2012 group). The median age at mCRPC was 74.0 years old. In the pre-2012 group, patients received following treatments: docetaxel 82%, abiraterone 53%, and abiraterone or enzalutamide 54% versus 53%, 74% and 86%, respectively, in the post-2012 group. First-line drug use was 80%, 6.8% and 1.9% for docetaxel, abiraterone and enzalutamide, respectively, in the pre-2012 group in comparison with 44%, 42% and 6.2%, respectively, in the post-2012 group. At 12 months from diagnosis, 69 % of patients received a prescription for docetaxel in the pre-2012 group comparatively to 53% in the post-2012 group.

Patients with metastases at CRPC diagnosis: bone and lymph nodes ($HR_{adjusted}$: 2.4; 95%CI: 1.4–4.2) and visceral ($HR_{adjusted}$: 3.0; 95%CI: 1.6–5.6), and those referred to an oncologist prior to mCRPC development ($HR_{adjusted}$: 1.7; 95%CI: 1.1–2.4) were more likely to receive a prescription for docetaxel. Factors that decreased the likelihood of docetaxel utilization were age older than 80 at mCRPC diagnosis ($HR_{adjusted}$: 0.5; 95%CI: 0.3–0.7), mCRPC diagnosis after 2012 ($HR_{adjusted}$: 0.6; 95%CI: 0.4–0.8) and asymptomatic disease at mCRPC diagnosis ($HR_{adjusted}$: 0.5; 95%CI: 0.3–0.7). The likelihood of abiraterone or enzalutamide utilization was greater in patients who had bone and lymph nodes ($HR_{adjusted}$: 3.4; 95%CI: 2.0–5.8) and visceral metastases ($HR_{adjusted}$: 3.3; 95%CI: 1.8–6.3) at CRPC diagnosis, those older than 80 at mCRPC diagnosis ($HR_{adjusted}$: 1.6; 95%CI: 1.1–2.2), those diagnosed with mCRPC after 2012 ($HR_{adjusted}$: 5.5; 95%CI: 3.9–7.6), and those referred to an oncologist before mCRPC development ($HR_{adjusted}$: 1.5; 95% CI: 1.1–2.2).

Conclusion: The introduction of abiraterone (and enzalutamide) reduced first-line and overall docetaxel utilization and delayed time to its initiation. Extent of metastases, age at mCRPC diagnosis, year of mCRPC diagnosis, and referral to an oncologist before mCRPC development were common predictive factors of docetaxel and abiraterone (or enzalutamide) use.

Introduction

Prostate cancer (PCa) is the second most commonly diagnosed and the fifth deadliest cancer in men worldwide (1). In Canadian men, it accounted for 21% of new cancer cases and 10% of cancer-related deaths in 2016 (2). Since the 1940s, androgen deprivation therapy (ADT) has been the cornerstone of the treatment of advanced PCa (3-6). However, despite initial response to ADT, inevitably, all patients progress to a castration-resistant stage (CRPC) (4). The Canadian Urological Association (CUA) defines CRPC as PCa progression despite a castrate level of testosterone (<1.73 nmol/l) (7-9). This progression is characterized either by prostate-specific antigen (PSA) rise and/or appearance/progression of metastases (7, 10). During CRPC, patients often develop distant metastases (mCRPC) mainly to bones (90%), but also to lymph nodes and viscera (liver, lungs and brain)(11, 12).

Docetaxel-based chemotherapy has been the backbone of treatment of mCRPC since its approval in 2004 after it showed modest improvement in overall survival along with symptoms palliation compared to mitoxantrone (13, 14). However, since 2012, new therapeutic alternatives became available in Canada such as abiraterone and enzalutamide (hormonal agents), and radium-223 (radiopharmaceutical) as they improved overall survival in both docetaxel-refractory and docetaxel-naive patients (15-22).

In Quebec, abiraterone, an androgen biosynthesis inhibitor, was added to the public drug insurance plan's list of exception drugs for use in docetaxel-refractory mCRPC patients in February 2012; and in February 2014, the reimbursement criteria were extended to docetaxel-naive mCRPC patients (23, 24). However, patients who were deemed ineligible for docetaxel (due to medical reasons such as deteriorated health condition) could have abiraterone prior to February 2014 by means of the "exception patient" measure (25). Enzalutamide, an androgen receptor antagonist, was also added to the public drug insurance plan's list of exception drugs for use in docetaxel-refractory mCRPC patients in February 2014; and in March 2016, the reimbursement criteria were extended to docetaxel-naive mCRPC patients (23, 26). However, before its reimbursement by the public drug insurance plan, patients could have enzalutamide

by means of compassionate use programs offered by its manufacturer (Astellas Pharma) (27).

The integration of abiraterone and enzalutamide in the mCRPC treatment landscape was expected to delay time to docetaxel initiation, especially in patients with asymptomatic or minimally symptomatic disease (28). In addition, the availability of these oral and less toxic agents have allowed some patients in Quebec who are otherwise too frail to receive docetaxel, to receive systemic therapy that can prolong life and relieve symptoms (7, 29). Some retrospective studies have shown that the introduction of abiraterone and enzalutamide led to a decline in first-line docetaxel use and delayed time to its initiation among mCRPC patients (30-32). Nonetheless, to our knowledge, no Canadian study based on clinical data has evaluated the shift in docetaxel utilization in mCRPC management after the approval of these novel hormonal drugs (abiraterone and enzalutamide) in a real-world setting.

Our objective was to evaluate the impact of the introduction of abiraterone in 2012 in Quebec on overall and first-line docetaxel utilization as well as on time to initiate it in a real-world context. We also aimed to identify factors associated with docetaxel, abiraterone, and enzalutamide utilization.

Methods

Study design and population

We conducted an observational retrospective cohort study using data from patients' medical charts. Hospital-based cancer registries were used to identify patients (40 years and older) treated for PCa from January 2010 to June 2014 in the oncology departments of two of the main hospitals of McGill University in Quebec. Then patients with a diagnosis of mCRPC were selected and defined the study population (Fig.1: study flowchart). CRPC was defined as PCa progression despite a castrate level of testosterone (<1.73 nmol/l) characterized either by prostate-specific antigen (PSA) rise and/or appearance/progression of metastases in accordance with the CUA definition (7-9). Furthermore, the date of first evidence of metastases defined the entry into the mCRPC phase and was identified as the index date. Patients were followed until death

or loss to follow-up. The observation period was defined between the index date and the date of death, the date of last follow-up visit or the date of end of data collection, May 10, 2016.

The study cohort was divided into two groups according to patients' mCRPC diagnosis year using abiraterone's public reimbursement date in Quebec (February 1, 2012) as the cutoff. Thus, study groups were defined as follows: 1) Pre-2012 group: patients that were diagnosed with mCRPC before February 1, 2012; 2) Post-2012 group: patients that were diagnosed with mCRPC after February 1, 2012.

Data Collection

All relevant information was extracted from patients' electronic and hard copy medical files in both hospitals. General and demographic data such as date of birth, insurance status, comorbidities at mCRPC diagnosis, death date and cause was collected. Information on initial PCa diagnosis and initial clinical features (initial PSA, Gleason score, metastases) as well as initial treatments received was also extracted. Androgen deprivation therapy (ADT) use, antiandrogen (AA) use, CRPC diagnosis date and extent of metastases at CRPC diagnosis were collected in addition to treatments received prior to CRPC diagnosis.

Concerning the mCRPC phase, following data were collected: mCRPC diagnosis date and clinical features (PSA, extent of metastases, symptoms) as well as treatments received. For each line of treatment received, data on start date (prescription date), end date, duration, number of cycles when applicable, pretreatment symptoms, pretreatment ECOG status, pretreatment metastases, disease progression, treatment side effects, treatment end reason were collected.

Covariates

Age, symptoms (symptomatic vs asymptomatic) and comorbidities were identified at the index date (mCRPC diagnosis). Symptomatic patients are those whose pain required narcotic analgesics or palliative radiotherapy for relief. Asymptomatic ones are those whose pain required only non-narcotic analgesics, such as acetaminophen

for relief. Identified comorbidities at mCRPC diagnosis included cardiac disease (stroke, arteriopathy, myocardial infarction, and heart failure), chronic diseases (diabetes, hypertension, dyslipidemia, and renal failure) and others (glaucoma, gastrointestinal disorders, asthma, thyroid disorders, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, etc.). In addition, extent of metastases at CRPC diagnosis (none, only lymph nodes, only bone, bone and lymph nodes, visceral), year of mCRPC diagnosis (before or after 2012), referral to an oncologist (before/after mCRPC diagnosis), complete androgen blockade (CAB) prior to mCRPC (yes or no), insurance plans (public or private), and chemotherapy refusal or ineligibility (yes or no) were also considered as covariates.

Statistical Analyses

Descriptive statistics (means (95% confidence intervals; CI), medians (interquartile ranges; IQRs) and percentages) were used to describe the study population as well as docetaxel, abiraterone, and enzalutamide first-line and overall utilization. Study groups (pre- and post-2012) were compared using the Chi-square test for categorical variables and t-test for continuous variables. The Kaplan-Meier and log-rank test were used to assess time to receive a first prescription for docetaxel since the index date. Cox proportional hazard models were used to evaluate factors associated with time to receive a first prescription for docetaxel, abiraterone, and enzalutamide, adjusted for variables specified in the Covariates section.

All tests were two-sided with a significance threshold of 5%. All analyses were performed using the Statistical Analysis System Software (version 9.4; SAS Institute, Cary, North Carolina).

Ethics approval

Ethics approval for this study was obtained from the McGill University Health Centre Research Ethics Board before data was extracted from patients' charts.

Results

Study population

The characteristics of our study population are described in Table 1. Our cohort consisted of 308 patients treated for mCRPC with 162 patients (53%) diagnosed before February 1, 2012 (pre-2012 group) and 146 patients (47%) diagnosed after February 1, 2012 (post-2012 group).

At PCa diagnosis, 51% of patients had a PSA value > 20 ng/ml, 68% had a Gleason score \geq 8, and 38% had metastases in the pre-2012 group comparatively to 60%, 72%, and 53%, respectively in the post-2012 group ($p=0.18$, 0.68 , and 0.008 , respectively).

The mean time (95% CI) from ADT initiation to CRPC diagnosis was 47.7 months (40.3–55.1) in the pre-2012 group vs 33.5 months (27.3–39.7) in the post-2012 group ($p=0.004$). The median time (IQR) from ADT initiation to CRPC development was 31 months (14 - 64) in the pre-2012 group vs 17.5 months (9 - 44) in the pre-2012 group. In our cohort, all patients were referred to an oncologist with 24% of them referred before CRPC development in the pre-2012 group vs 40% in the post-2012 group ($p=0.002$).

At CRPC diagnosis, 92% of patients already had metastases in the pre-2012 group vs 90% in the post-2012 group ($p=0.62$). The median age (IQR) at mCRPC diagnosis was 73 (67–78) in the pre-2012 group vs 75 (67–82) in the post-2012 group.

After mCRPC diagnosis, patients were followed for a mean duration (95% CI) of 32.3 months (28.4-36.3) in the pre-2012 comparatively to 17.0 months (15.2-18.8) in the post-2012 group ($p<0.0001$); and for a median duration (IQR) of 26 months (12-45) in the pre-2012 group vs 15 months (8-24) in the post-2012 group.

With respect to death, 121 patients (75%) died from mCRPC and its related complications (severe pneumonia, septic shock, stroke, and cardiac surgery) in the pre-2012 group vs 79 (54%) in the post-2012 group ($p=0.0002$). The mean age (95% CI) at death was 74.9 (73.4 – 76.5) in the pre-2012 group vs 77.4 (75.1 – 79.7) in the

post-2012 group ($p=0.13$). The median age (IQR) at death was 75 (69–81) in the pre-2012 group vs 79 (68–86) in the post-2012 group.

Abiraterone and enzalutamide access modalities

A total of 193 patients (63%) received abiraterone during the entire observation period (85 patients in the pre-2012 group vs 108 patients in the post-2012 group); 120 of these (62%) received it after docetaxel (74 in the pre-2012 group vs 46 in the post-2012 group) and 73 (38%) prior to docetaxel (11 in the pre-2012 group vs 62 in the post-2012 group). Regarding the access modality, 147 patients (76%) had abiraterone through the public drug plan (54 in the pre-2012 group vs 93 in the post-2012 group), 20 patients (10%) had it through their private insurance (7 in the pre-2012 group vs 13 in the post-2012 group), 11 patients (5.7%) received it through the compassionate use program (10 in the pre-2012 group vs 1 in the post-2012 group), and 15 patients (7.8%) received it in a randomized clinical trial (14 in the pre-2012 group vs 1 in the post-2012 group). Among patients who received abiraterone through the public drug plan ($n=147$), 49 (33%) were "exception patients" (8 in the pre-2012 group vs 41 in the post-2012 group).

A total of 62 patients (20%) had enzalutamide during the observation period (17 patients in the pre-2012 group vs 45 in the post-2012 group). Regarding access modality, 23 patients (37%) had enzalutamide by means of the compassionate use program (7 in the pre-2012 group vs 16 in the post-2012 group), 31 (50%) received it through the public drug plan (7 in the pre-2012 group vs 24 in the post-2012 group), 6 (9.7%) received it through their private insurance (1 in the pre-2012 group vs 5 in the post-2012 group) and 2 (3.3 %) received it in a randomized clinical trial (2 in the pre-2012 group vs no patient in the post-2012 group).

Active treatments for mCRPC

Overall, 277 patients (90%) received at least one active treatment for mCRPC (docetaxel, abiraterone, enzalutamide), while 31 (10%) did not. In the pre-2012 group, 88 % ($n = 143$) of patients received active therapy for mCRPC and 12% ($n = 19$) did

not. Whereas in the post-2012 group, 92% (n = 134) of patients received active therapy for mCRPC and 8% (n = 12) did not (p=0.31).

Overall and first-line use of docetaxel, abiraterone and enzalutamide

First-line docetaxel, abiraterone and enzalutamide use is described in Fig. 2, and their overall utilization is described in Table 2.

In the pre-2012 group, 80% of patients (n = 129) received docetaxel as first-line and 82% (n = 133) received it overall; 6.8% (n = 11) received abiraterone as first-line and 53% (n = 85) received it overall; 1.9% (n = 3) received enzalutamide as first-line and 11% (n = 17) received it overall. Also, 88% (n = 142) had either abiraterone or docetaxel, 54% (n = 88) had either abiraterone or enzalutamide, 83% (n = 134) had either docetaxel or enzalutamide, and 88% (n = 143) had either abiraterone or docetaxel or enzalutamide. The mean duration (95% CI) of treatment was 5.5 months (4.6–6.4) with docetaxel, 14.2 months (11.4–17.0) with abiraterone, and 7.5 months (3.8 – 11.2) with enzalutamide. The median duration (IQR) of treatment was 4 months (3 – 6) with docetaxel, 10 months (5 – 19) with abiraterone and 5 months (3 – 10) with enzalutamide. The median number (IQR) of docetaxel cycles was 6 (5–8).

In the post-2012 group, there was a decline in docetaxel use and an increase in abiraterone and enzalutamide use as first-line and overall. Approximately, 44% (n = 64) of patients received docetaxel as first-line and 53% (n = 77) received it overall; 42% (n = 61) received abiraterone as first-line and 74% (n = 108) received it overall; and 6.2 % (n = 9) received enzalutamide as first-line and 31% (n = 45) used it overall. Also, 86% (n = 126) had either abiraterone or docetaxel, 86% (n = 126) had either abiraterone or enzalutamide, 63% (n = 92) had either docetaxel or enzalutamide, 92% (n = 134) had either abiraterone or docetaxel or enzalutamide. The mean duration (95% CI) of treatment was 3.6 months (2.9–4.3) with docetaxel, 10.9 months (9.3–12.5) with abiraterone and 4.0 months (3.1 – 4.9) with enzalutamide. The median duration (IQR) of treatment was 4 months (2 - 5) with docetaxel, 8 months (5 - 14) with abiraterone, and 3 months (1 - 6) with enzalutamide. The median number (IQR) of docetaxel cycles was 5 (3–8).

Time to receive a first prescription for docetaxel since mCRPC diagnosis

The median time (IQR) to receive a first prescription for docetaxel from mCRPC diagnosis was delayed in the post-2012 group comparatively to the pre-2012 group (11 months (2–41) vs 5 months (1–18), respectively, $p = 0.002$).

In the pre-2012 group, 56%, 69% and 80% of patients received a first prescription for docetaxel within 6 months, 12 months and 24 months of mCRPC diagnosis, respectively. Whereas in the post-2012 group, 43%, 53% and 61% of patients received a first prescription for docetaxel within 6 months, 12 months and 24 months of mCRPC diagnosis, respectively (Fig. 3).

Factors associated with docetaxel and abiraterone utilization

Patients were more likely to have docetaxel if they had bone and lymph node metastases ($HR_{adjusted}$: 2.4; 95% CI: 1.4-4.2) and visceral metastases ($HR_{adjusted}$: 3.0; 95% CI: 1.6-5.6) at CRPC diagnosis, and if they were referred to an oncologist prior to mCRPC development ($HR_{adjusted}$: 1.7; 95%CI: 1.1–2.4). However, patients who were diagnosed with mCRPC after 2012 ($HR_{adjusted}$: 0.6; 95%CI: 0.4-0.8), those who were older than 80 years old at mCRPC diagnosis ($HR_{adjusted}$: 0.5; 95%CI: 0.3–0.7), and those who were asymptomatic at mCRPC diagnosis ($HR_{adjusted}$: 0.5; 95%CI: 0.3–0.7) were less likely to have docetaxel.

Patients were more likely to have abiraterone if they were older than 80 years old at mCRPC diagnosis ($HR_{adjusted}$: 1.4; 95%CI: 1.0–2.1), diagnosed with mCRPC after 2012 ($HR_{adjusted}$: 4.2; 95%CI: 3.0–5.8), referred to an oncologist prior to mCRPC diagnosis ($HR_{adjusted}$: 1.4; 95%CI: 1.0-2.0), and had cardiac or chronic comorbidities at mCRPC diagnosis ($HR_{adjusted}$: 1.5; 95%CI: 1.1-2.0).

Discussion

This retrospective cohort study highlighted not only a downward shift in first-line and overall docetaxel utilization but also a delay of time to receive it after abiraterone was added to the list of reimbursed drugs for the management of mCRPC in Quebec in

2012. It also showed an increase in first-line and overall abiraterone utilization among mCRPC patients.

Having extensive metastases at CRPC diagnosis and referral to an oncologist prior to mCRPC development increased the probability of docetaxel, abiraterone, and enzalutamide utilization. Being diagnosed with mCRPC after 2012 and being older than 80 years old at mCRPC diagnosis increased the likelihood of having abiraterone and/or enzalutamide, and decreased the probability of having docetaxel. Furthermore, having cardiac or chronic comorbidities at mCRPC diagnosis increased the probability of having abiraterone and/or enzalutamide while they were not predictive of docetaxel utilization.

Moreover, after the introduction of abiraterone (and enzalutamide) in 2012, more mCRPC patients received life-prolonging therapy prior to death, although our sample size may have been inadequate to show a statistically significant difference between the pre-2012 and the post-2012 groups regarding active treatments use.

Our results are in concordance with several studies (28, 30-34) as we observed a decline in docetaxel utilization and an increase in abiraterone utilization as first-line and overall along with prolongation of time to receive a first prescription for docetaxel after abiraterone became available in Quebec in February 2012. The studies by Flaig T. et al. (30) and Ellis L. et al. (32) are the only ones that studied first-line mCRPC treatment choice changes after the introduction of novel therapies such as abiraterone and enzalutamide in the United States. Flaig T. and al. observed a decline in first-line docetaxel usage from 91% in 2010 to 15% in 2013 with an increase in first-line abiraterone usage from 30% in 2011 to 67% in 2013, after abiraterone approval by the FDA in 2011 for chemo-refractory patients (30). Additionally, Ellis L. et al. reported that 49% of patients received first-line abiraterone and 24% received first-line docetaxel in a cohort of patients diagnosed with mCRPC between September 2012 and July 2014 (after abiraterone approval by the FDA for use in chemo-naïve patients) (32). In other retrospective studies that aimed to identify the optimal treatment sequence for the management of mCRPC, abiraterone and docetaxel utilization rates were reported and

the same utilization patterns (increase in abiraterone utilization and decline in docetaxel utilization) were observed (28, 31, 33, 34) as in our study.

In our study, we found that age at mCRPC diagnosis was among the predictive factors of docetaxel, abiraterone, or enzalutamide utilization. As in our study, docetaxel and abiraterone and/or enzalutamide utilization was influenced by patient age in the study by Flaig T. et al. (30). Flaig T. et al. observed that docetaxel was used more frequently in younger patients and abiraterone was used more frequently in older patients(30). More precisely, docetaxel was used in 21% of patients older than 80 and in 50% of those younger than 80 in 2012 while in 2013, it was used only in 8% of patients older than 80 and in 22% of those younger than 80 (30). Flaig T. et al. also observed that abiraterone (and also enzalutamide) was used in 60% of patients older than 80 and in 38% of those younger than 80 in 2012 while in 2013, it was used in 79% of patients older than 80 and in 65% of those younger than 80 (30). In a population-based study on docetaxel utilization in men with CRPC, authors reported that factors that raised the probability of having docetaxel were age below 80 and low comorbidities(35). In our study, having chronic or cardiac comorbidities were not predictive of docetaxel utilization although our sample size may have been inadequate to identify this intuitive relationship.

In the 2013 Canadian clinical guidelines for the management of mCRPC, prescribing docetaxel or abiraterone in first-line depended on the presence of extensive metastases and symptoms. Docetaxel is recommended in symptomatic patients and abiraterone in asymptomatic ones (8). In addition, the Quebec drug plan reimbursed abiraterone in February 2012 for use in docetaxel-refractory patients with an ECOG performance status ≤ 2 regardless of their symptoms (24). Then, in February 2014, the reimbursement criteria were extended to asymptomatic or minimally symptomatic docetaxel-naive patients with an ECOG performance status ≤ 1 (26). Enzalutamide was reimbursed by the Quebec drug plan in February 2014 in docetaxel-refractory patients with an ECOG performance status ≤ 2 regardless of their symptoms. Then, in March 2015, the reimbursement criteria were extended to asymptomatic or minimally symptomatic docetaxel-naive patients with an ECOG performance status ≤ 1 (26). In

our study, being asymptomatic at mCRPC diagnosis decreased the likelihood of docetaxel utilization but did not have a significant impact on abiraterone (or enzalutamide) utilization. Considering our patients' selection period (2010 - 2014) and guidelines publication in late 2013 (August 2013), we could understand why being asymptomatic at mCRPC diagnosis was not significant as a predictive factor of abiraterone or enzalutamide usage in our study. Nevertheless, extent of metastases was a very strong predictor of docetaxel, abiraterone or enzalutamide utilization.

Our study provides insight into the impact of the introduction of abiraterone and enzalutamide on docetaxel utilization in both symptomatic and asymptomatic patients, with 24 (12%) of patients receiving abiraterone prior to docetaxel being asymptomatic, and 14 (23%) of patients receiving enzalutamide prior to docetaxel being asymptomatic.

Furthermore, in agreement with the literature (36, 37), we found that the availability of abiraterone as an alternative delayed time to docetaxel initiation. This could be due to the better tolerability profile with abiraterone (15, 20, 37) than with docetaxel (36), the easier route of administration, and less resource use within oncology centres coupled with the significant clinical benefit (20, 37). This could explain the longest duration of treatment with abiraterone versus docetaxel as observed in Flaig T. et al. study (30) and ours. However, it is also possible that some patients were treated unnecessarily long and could no longer receive docetaxel chemotherapy as the disease became too advanced.

Our study has several strengths. First, it is the first in Canada to assess the impact of abiraterone introduction on mCRPC management, especially on the standard of care (docetaxel) utilization in a real-world setting. Second, data was collected from individual patient medical charts. Thus, we were able to obtain a great amount of detailed and relevant clinical information that is not possible with the use of administrative databases at the population level. Even though enzalutamide was not publicly funded during the majority of the observation period, we were able to capture its use through compassionate use programs or in clinical trials before it was accepted for reimbursement by the Quebec drug plan in February 2014. Third, in our study, we

could identify with certitude mCRPC patients as we had confirmation of presence of metastases both in the clinical and imaging reports. Fourth, our study allowed us to have a better understanding of the contemporary management of mCRPC in a real-world university-based clinical practice and the incorporation of new therapies into practice.

Our study also has some limitations. First, the sample size is relatively small. Second, although patient medical charts constitute a very rich source of information, some information was not available consistently. For example, it was not possible to add the pretreatment global health status (ECOG performance status) to the multivariate models to identify predictive factors of docetaxel, abiraterone, and enzalutamide utilization. Moreover, the study evaluated patients treated in an academic setting at one university in Quebec and perhaps does not reflect the experience in the broader community.

Conclusion

This retrospective review of mCRPC treatment revealed that first-line and overall use of docetaxel became less frequent after the introduction of abiraterone for the management of mCRPC patients in 2012 in Quebec. Furthermore, abiraterone delayed time to initiation of docetaxel. In addition, the introduction of abiraterone (and enzalutamide) allowed more patients to receive active therapy for mCRPC. Extent of metastases, age, referral to an oncologist prior to mCRPC development, and year of mCRPC diagnosis were strong predictive factors of docetaxel and abiraterone utilization. Even though enzalutamide was not covered by the public drug plan during the majority of the observation period, a significant proportion of patients received it by means of the compassionate use program. Our results could provide useful insight on the real-world uptake and impact of novel therapies, such as abiraterone, enzalutamide and perhaps others in the future, on mCRPC management.

Funding sources

Dr. Dragomir obtained salary support from the Côté Sharp Family Foundation at the McGill University Health Center. Since June 2016, she is a Fonds de Recherche du

Québec – Santé (FRQS) Junior 1 Research Scholar. The McGill University ROSSY Cancer Network funded this research via a competitive grant.

Disclosures

Dr. Armen Aprikian has received honoraria as a consultant from Janssen Canada and Astellas Canada unrelated to work in this publication.

Unrelated to this study, Dr. Wassim Kassouf has received honoraria as a consultant from Astellas, Ferring, and Roche Canada.

Unrelated to this study, Dr. Marie Vanhuyse has received honoraria as a consultant from Astellas Canada, Janssen Canada and Sanofi.

References

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. Statistics CCSsACoC. Canadian Cancer Statistics 2016. Toronto (ON): 2016 0835-2976.
3. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1972;22(4):232-40.
4. Venugopal S, Anderson J. First-Line Hormonal Manipulation of Prostate Cancer. In: Bolla M, van Poppel H, editors. *Management of Prostate Cancer: A Multidisciplinary Approach.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 239-50.
5. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Translational Andrology and Urology.* 2015;4(3):365-80.
6. Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. *Oncogene.* 2013;32(49):5501-11.
7. Saad F, Chi KN, Finelli A, Hotte SJ, Izawa J, Kapoor A, et al. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Canadian Urological Association Journal.* 2015;9(3-4):90-6.
8. Saad F, Hotte S, Catton C, Drachenberg D, Finelli A, Fleshner N, et al. CUA-CUOG guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC): 2013 update. *Canadian Urological Association Journal.* 2013;7(7-8):231-7.
9. Saad F, Hotte SJ. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. *Canadian Urological Association Journal.* 2010;4(6):380-4.

10. Gomella LG. Effective testosterone suppression for prostate cancer: Is there a best castration therapy? *Reviews in Urology*. 2009;11(2):52-60.
11. Buroni FE, Persico MG, Pasi F, Lodola L, Nano R, Aprile C. Radium-223: Insight and Perspectives in Bone-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Anticancer research*. 2016;36(11):5719-30.
12. Hermanns T, Kuk C, Zlotta AR. Clinical Presentation, Diagnosis and Staging. In: Nargund VH, Raghavan D, Sandler HM, editors. *Urological Oncology*. London: Springer London; 2015. p. 697-717.
13. McKeage K. Docetaxel: a review of its use for the first-line treatment of advanced castration-resistant prostate cancer. *Drugs*. 2012;72(11):1559-77.
14. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(15):1502-12.
15. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;364(21):1995-2005.
16. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2012;367(13):1187-97.
17. Parker C, S. N, Heinrich D, al. E. Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). *J Clin Oncol*. 2012;30.
18. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.

19. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(3):213-23.
20. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The lancet oncology*. 2015;16(2):152-60.
21. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(5):424-33.
22. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2012;367(13):1187-97.
23. RAMQ. Liste des médicaments - dernière mise à jour le 3 février 2014 2014 [Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments.aspx>].
24. RAMQ. Liste des médicaments - dernière mise à jour le 1er février 2012. Quebec2012.
25. RAMQ. Le régime public d'assurance médicaments et les mesures des médicaments d'exception et du patient d'exception [Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/professionnels/Pages/assurance-medicaments-mesures-exception.aspx>].
26. RAMQ. Liste des médicaments [Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments.aspx>].
27. Hoffman-Censits J, Kelly WK. Practical guide to the use of enzalutamide. *Can J Urol*. 2014;21(2 Supp 1):64-9.

28. Sonpavde G, Bhor M, Hennessy D, Bhowmik D, Shen L, Nicacio L, et al. Sequencing of Cabazitaxel and Abiraterone Acetate After Docetaxel in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Multicenter Community-Based US Oncology Practices. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(4):309-18.
29. Rocha J, Aprikian AG, Vanhuyse M, Cury FL, Hu J, Prevost N, et al. Impact of abiraterone acetate with and without prior docetaxel chemotherapy on the survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a population-based study. *CMAJ Open*. 2017;5(1):E265-E72.
30. Flaig TW, Potluri RC, Ng Y, Todd MB, Mehra M. Treatment evolution for metastatic castration-resistant prostate cancer with recent introduction of novel agents: retrospective analysis of real-world data. *Cancer Medicine*. 2016;5(2):182-91.
31. Ellis LA, Lafeuille M-H, Gozalo L, Pilon D, Lefebvre P, McKenzie S. Treatment Sequences and Pharmacy Costs of 2 New Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *American health & drug benefits*. 2015;8(4):185-95.
32. Lorie Ellis M-HL, Laurence Gozalo, Patrick Lefebvre, Elisabetta Malangone-Monaco, Kathleen Wilson, Kathleen A. Foley, R. Scott McKenzie. Treatment patterns of new metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) therapies: Real-world evidence from three datasets. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(7).
33. Azad AA, Leibowitz-Amit R, Eigl BJ, Lester R, Wells JC, Murray RN, et al. A retrospective, Canadian multi-center study examining the impact of prior response to abiraterone acetate on efficacy of docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *The Prostate*. 2014;74(15):1544-50.
34. Maughan BL, Xhou XC, Suzman DL, Nadal R, Bassi S, Schweizer MT, et al. Optimal sequencing of docetaxel and abiraterone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *The Prostate*. 2015;75(15):1814-20.

35. Lissbrant IF, Garmo H, Widmark A, Stattin P. Population-based study on use of chemotherapy in men with castration resistant prostate cancer. *Acta Oncologica* (Stockholm, Sweden). 2013;52(8):1593-601.
36. Sonpavde G, Wang CG, Galsky MD, Oh WK, Armstrong AJ. Cytotoxic chemotherapy in the contemporary management of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *BJU international*. 2015;116(1):17-29.
37. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(2):138-48.

Table 1: Study population characteristics

	Pre-2012 group	Post-2012 group	Total cohort	P-value
	n = 162	n = 146	n = 308	
Age at mCRPC				0.10
Median [IQR]	73.0 [67.0–78.0]	75.0 [67.0–82.0]	74.0 [67.0–80.0]	
Mean [95% CI]	72.4 [71.1–73.7]	74.9 [73.3–76.4]	73.6 [72.6–74.6]	
Ethnic group, %				0.47
Caucasian	93.8	95.8	94.7	
Black	3.7	3.5	3.6	
Asian	2.5	0.7	1.7	
Public insurance, %	88.3	81.5	85.1	0.10
Co-morbidities, %	92.0	89.7	90.9	0.49
Cardiac or chronic diseases*	54.9	53.4	54.2	0.79
Others**	45.1	46.6	45.8	
Initial PSA, %				
≤ 20 ng/ml	49.5	40.2	44.7	0.18
> 20 ng/ml	50.5	59.8	55.3	
Median [IQR]	20.3 [9.1–47.0]	30.1 [11.5–98.5]	25.0 [10.0–75.0]	
Mean [95% CI]	150.1 [54.0–246.3]	200.7 [99.7–301.7]	174.6 [106.2–243.0]	0.37
Initial GS, %				0.68
≤ 7	32.5	27.8	30.2	
≥ 8	67.5	72.2	69.8	
Metastases at PCa diagnosis, %	37.7	52.7	44.8	0.008
Bone	54.1	70.1	63.0	0.05
High volume	21.2	42.6	34.5	0.04
Lymph nodes	65.6	40.3	51.5	0.003
Visceral	1.6	7.8	5.1	0.13 ⁺⁺
Initial PCa treatment, %				0.51
RP	22.9	16.4	19.8	
RT	11.1	7.5	9.4	
HM ⁺	45.7	54.8	50.0	
RT + HM	19.1	19.9	19.5	
AS	1.2	1.4	1.3	

Time from ADT initiation to CRPC, mo.				0.004
Median [IQR]	31 [14 - 64]	17.5 [9 - 44]	25 [12 - 57.5]	
Mean [95% CI]	47.7 [40.3–55.1]	33.5 [27.3–39.7]	42.3 [37.4–47.1]	
AA prior to mCRPC, %	71.6	58.2	65.3	0.01
Metastases at CRPC diagnosis, %	91.6	89.7	90.6	0.62
Bone	75.7	90.8	82.8	0.0008
High volume	48.2	33.6	40.7	0.02
Lymph nodes	46.0	40.1	43.4	0.36
Visceral	7.4	14.5	10.8	0.06
Asymptomatic disease at mCRPC diagnosis, %	73.5	77.4	75.3	0.42
Referral to an oncologist before mCRPC, %	23.5	39.7	31.2	0.002
Time to referral to an oncologist†, mo.				< 0.0001
Median [IQR]	3 [0 – 13]	1 [0 – 3]	2 [0 – 7]	
Mean [95% CI]	9.0 [6.0–12.0]	0.5 [-1.3–2.4]	4.5 [2.6–6.4]	
Length of follow-up§, mo.				< 0.0001
Median [IQR]	26 [12–45]	15 [8–24]	19 [11–33]	
Mean [95% CI]	32.3 [28.4–36.3]	17.0 [15.2–18.8]	25.1 [22.7–27.5]	

Abbreviations: mCRPC = metastatic castration-resistant prostate cancer; CI = confidence interval; IQR = interquartile range; PSA = prostate specific antigen; GS = Gleason score; PCa = prostate cancer; RP = radical prostatectomy; RT = radiotherapy; HM = hormonal manipulation; AS = active surveillance; ADT = androgen deprivation therapy; mo. = months; AA = antiandrogen.

* Cardiac or chronic diseases: stroke, myocardial infarction, heart failure, arteriopathy, hypertension, dyslipidemia, diabetes, renal failure, ** Others: gastrointestinal disorders, glaucoma, asthma, osteoarthritis, hernia, hypothyroidism, seizure, anemia, depression, Parkinson, hepatitis, DVT, gout, Alzheimer, osteoporosis, COPD, + HM: ADT alone, AA alone, ADT+AA (CAB), †: Time from CRPC diagnosis to referral to an oncologist. §: Length of follow-up = last visit date—mCRPC date, **: Fisher's Exact test.

Table 2: Docetaxel, abiraterone, and enzalutamide utilization in mCRPC cohort

	Pre-2012 group	Post-2012 group	Total cohort	p-value
	n = 162	n = 146	n = 308	
Docetaxel utilization				
Overall, n (%)	133 (82.1)	77 (52.7)	210 (68.2)	< 0.0001
Duration, months				< 0.0001
Mean [95% CI]	5.5 [4.6–6.4]	3.6 [2.9–4.3]	4.8 [4.2 – 5.5]	
Median [IQR]	4.0 [3.0–6.0]	4 [2–5]	4 [3 – 6]	
Number of docetaxel cycles				0.004
Mean [95% CI]	7.0 [6.2–7.7]	5.6 [4.8–6.3]	6.5 [5.9 – 7.1]	
Median [IQR]	6 [5–8]	5 [3–8]	6 [4 – 8]	
Abiraterone utilization				
Overall, n (%)	85 (52.5)	108 (74.0)	193 (62.7)	< 0.0001
Duration, months				< 0.0001
Mean [95% CI]	14.2 [11.4–17.0]	10.9 [9.3–12.5]	12.4 [10.8 – 13.9]	
Median [IQR]	10 [5–19]	8 [5–14]	9 [5 – 17]	
Abiraterone or docetaxel, n (%)	142 (87.7)	126 (86.3)	268 (87.0)	0.72
Abiraterone and docetaxel, n (%)	76 (46.9)	59 (40.4)	135 (43.8)	0.25
Abiraterone post docetaxel, n (%)	74 (87.1)	46 (42.6)	120 (62.2)	< 0.0001
Abiraterone prior to docetaxel, n (%)	11 (12.9)	62 (57.4)	73 (37.8)	< 0.0001
Symptomatic patients (“Exception patients”)*, n (%)	8 (9.4)	41 (38.0)	49 (25.4)	0.75**
Asymptomatic patients, n (%)	3 (3.5)	21 (19.4)	24 (12.4)	
Abiraterone or enzalutamide, n (%)	88 (54.3)	126 (86.3)	214 (69.5)	< 0.0001
Abiraterone and enzalutamide, n (%)	14 (8.6)	27 (18.5)	41 (13.3)	0.01
Enzalutamide utilization				
Overall, n (%)	17 (10.5)	45 (30.8)	62 (20.1)	< 0.0001
Duration, months				< 0.0001
Mean [95% CI]	7.5 [3.8 – 11.2]	4.0 [3.1 – 4.9]	5.0 [3.8 – 6.2]	
Median [IQR]	5 [3 – 10]	3 [1 – 6]	3 [2 – 6]	

Enzalutamide post docetaxel, n (%)	14 (82.4)	28 (62.2)	42 (67.7%)	0.13
Enzalutamide prior to docetaxel, n (%)	3 (17.6)	17 (37.8)	20 (32.3)	0.13
Symptomatic patients, n (%)	0 (0)	6 (13.3)	6 (9.7%)	1.00**
Asymptomatic patients, n (%)	3 (17.6)	11 (24.4)	14 (22.6%)	

Abbreviations: 95%CI = 95% confidence interval; IQR = interquartile range.

* "Exception patients" as before February 2014 or patients who refused or were ineligible for docetaxel after February 2014; ** Fisher's exact test.

Table 3: Multivariate models predicting docetaxel, abiraterone, and abiraterone or enzalutamide utilization since mCRPC diagnosis

Variable	Docetaxel		Abiraterone		Abiraterone or enzalutamide	
	Univariate HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)	Univariate HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)	Univariate HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
mCRPC diagnosis after 2012 (vs before 2012)	0.6 (0.4 – 0.8)	0.6 (0.4 – 0.8)	3.1 (2.3 - 4.1)	4.2 (3.0 - 5.8)	4.3 (3.2 - 5.8)	5.5 (3.9 - 7.6)
Metastases level at CRPC diagnosis						
No metastases (ref)	-	-	-	-	-	-
Lymph nodes only	1.7 (0.9 - 2.9)	1.2 (0.6 – 2.1)	1.4 (0.8 - 2.2)	2.0 (1.1 – 3.7)	1.6 (0.9 - 2.8)	2.6 (1.4 - 4.5)
Bone only	1.9 (1.2 - 3.2)	1.7 (1.0 – 2.8)	2.2 (1.5 - 3.2)	2.6 (1.6 – 4.4)	2.4 (1.5 - 3.7)	3.1 (1.9 - 5.1)
Bone and lymph node	2.8 (1.7 - 4.8)	2.4 (1.4 - 4.2)	1.8 (1.1 - 3.0)	2.1 (1.2 – 3.7)	2.6 (1.6 - 4.4)	3.4 (2.0 - 5.8)
Visceral	4.2 (2.2 - 7.7)	3.0 (1.6 – 5.6)	3.1 (1.8 - 5.6)	2.8 (1.4 – 5.3)	3.8 (2.1 - 7.1)	3.3 (1.8 – 6.3)
Age > 80 at mCRPC diagnosis (vs < 80)	0.5 (0.3 – 0.7)	0.5 (0.3 – 0.7)	1.4 (1.0 - 1.9)	1.4 (1.0 - 2.1)	1.6 (1.2 - 2.2)	1.6 (1.1 - 2.2)
Reference to an oncologist before mCRPC diagnosis (vs after)	1.5 (1.0 - 2.1)	1.7 (1.1 - 2.4)	1.8 (1.3 - 2.7)	1.4 (1.0 - 2.0)	1.6 (1.1 - 2.2)	1.5 (1.1 - 2.2)
Asymptomatic at mCRPC diagnosis (vs symptomatic)	0.5 (0.4 – 0.7)	0.5 (0.3 – 0.7)	0.7 (0.5 - 1.1)	0.7 (0.5 - 1.1)	0.7 (0.5 - 1.0)	0.8 (0.5 - 1.1)
Comorbidities at mCRPC diagnosis						
None or other comorbidities	-	-	-	-	-	-
Cardiac or chronic comorbidities	1.2 (0.9 – 1.5)	1.1 (0.9 – 1.5)	1.3 (1.0 – 1.8)	1.5 (1.1 – 2.0)	1.3 (1.0 – 1.7)	1.4 (1.1 – 1.9)
Having public insurance (vs private)	0.9 (0.6 - 1.3)	0.8 (0.5 - 1.1)	1.1 (0.7 - 1.6)	1.3 (0.9 - 2.0)	0.9 (0.6 - 1.4)	1.1 (0.8 - 1.7)
Having CAB prior to CRPC (yes vs no)	1.5 (1.1 - 2.0)	1.3 (0.9 - 1.8)	0.9 (0.6 - 1.1)	1.2 (0.9 - 1.6)	0.8 (0.6 - 1.1)	1.2 (0.9 – 1.7)
Docetaxel refusal or unfitnes (yes vs no)	-	-	1.2 (0.8 - 1.9)	0.9 (0.6 - 1.5)	1.2 (0.8 - 1.8)	1.0 (0.6 – 1.6)

Abbreviations: HR = hazard ratio; 95%CI = 95% confidence interval; CRPC = castration-resistant prostate cancer; mCRPC = metastatic castration-resistant prostate cancer; PCa = prostate cancer; CAB = complete androgen blockade; Ref = reference.

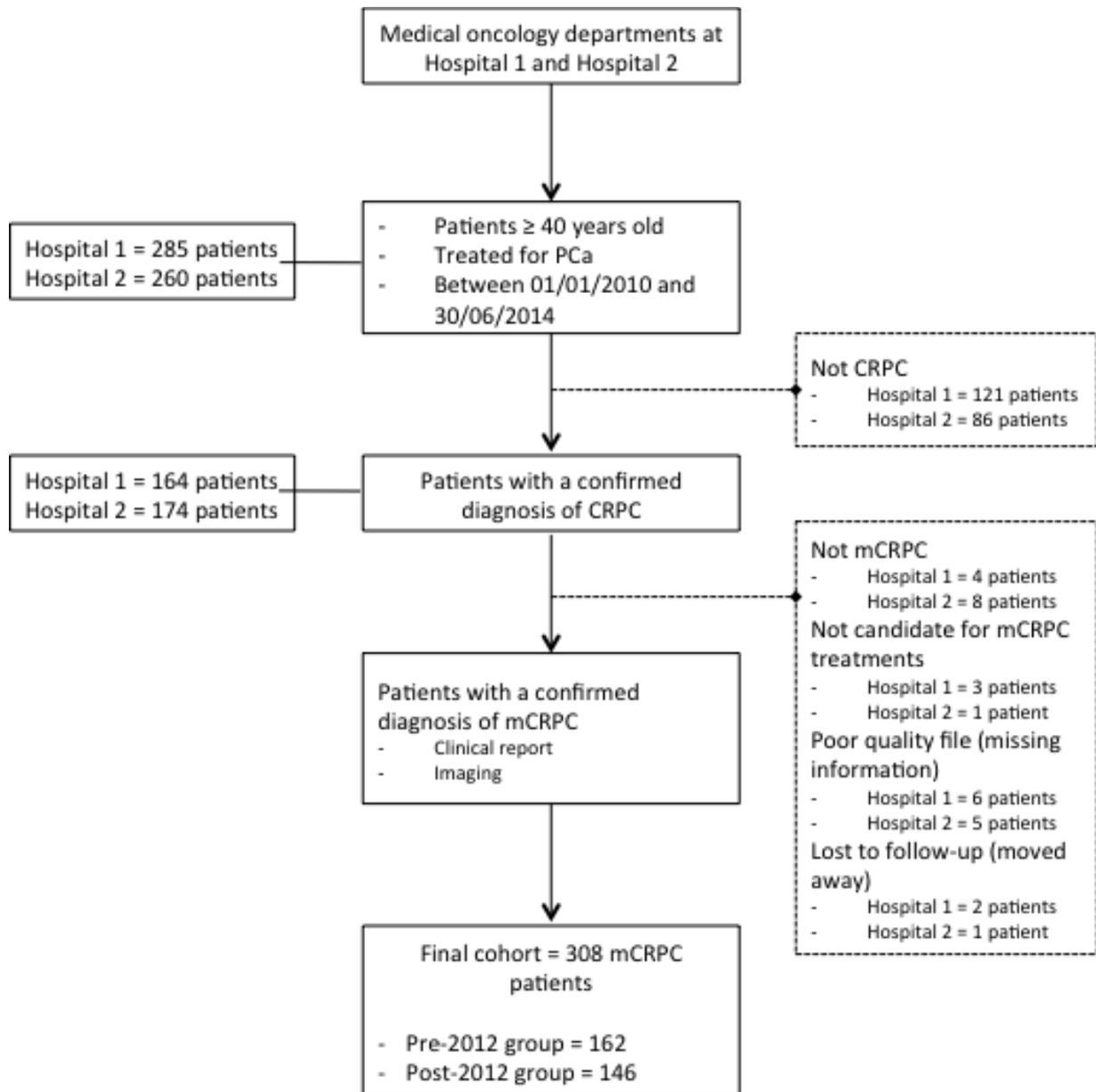
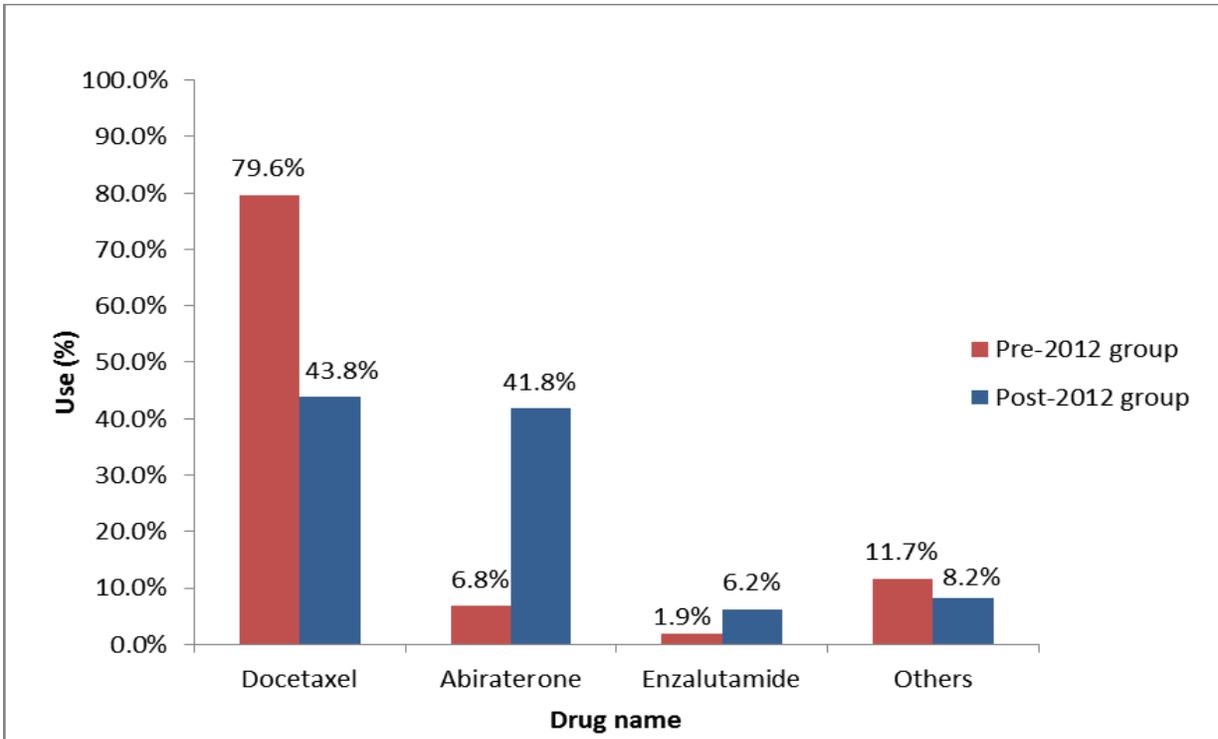


Fig. 1: Study flowchart



* Others: Antiandrogen, ketoconazole, vinorelbine, mitoxantrone, cabozantinib, sunitinib, zibotentan, estramustine, paclitaxel, and palliative care.

Fig. 2: First-line drug use according to mCRPC diagnosis year.

Les résultats additionnels (objectifs secondaires)

Utilisation des thérapies osseuses pour la prévention des complications squelettiques associées aux métastases osseuses

Dans notre cohorte, 274 patients (89 %) avaient des métastases osseuses (Tableau XIII). Parmi ceux-ci 225 (82 %) ont eu au moins une ordonnance d'une thérapie osseuse après le diagnostic du CPRCm (80 % dans le groupe diagnostiqué avant 2012 et 84 % dans le groupe diagnostiqué après 2012, $p = 0,38$).

Les deux thérapies osseuses les plus utilisées étaient le dénosumab (57 %) et l'acide zolédronique (37 %). Par ailleurs, l'utilisation du dénosumab était plus élevée dans le groupe diagnostiqué après 2012 (89 %) par rapport au groupe diagnostiqué avant 2012 (25 %), contrairement à l'utilisation de l'acide zolédronique qui était plus élevée chez les patients diagnostiqués avant 2012 (66 %) par rapport à ceux diagnostiqués après 2012 (8,9 %).

La durée moyenne de la thérapie osseuse était de 12,2 mois (IC 95 % : 10,4 – 14,1) dans le groupe diagnostiqué après 2012 comparativement à 17,4 mois (IC 95 % : 14,2 – 20,6) dans le groupe diagnostiqué avant 2012.

Tableau XIII : Utilisation des thérapies osseuses.

	Groupe diagnostiqué avant 2012	Groupe diagnostiqué après 2012	Cohorte totale	Valeur P
	n = 162	n = 146	n = 308	
Patients ayant des métastases osseuses, n (%)	141 (87,0)	133 (91,1)	274 (89,0)	0,26
Patients ayant eu une ordonnance d'une thérapie osseuse, n (%)	113 (80,1)	112 (84,2)	225 (82,1)	0,38
Durée du traitement avec une thérapie osseuse, mois				
Moyenne [IC 95 %]	17,4 [14,2–20,6]	12,2 [10,4–14,1]	14,8 [13,0–16,7]	<0,0001
Médiane [IIQ]	13 [4–25]	11 [4,5–17,5]	12 [4–20]	
Thérapie osseuse utilisée				<0,0001

Dénosumab, %	24,8	89,3	56,9
Acide zolédronique, %	65,6	8,9	37,3
Pamidronate, %	7,1	1,8	4,4
Non spécifiée, %	2,7	0	1,3

Abréviations: IC 95 % = intervalle de confiance à 95 %; IIQ = intervalle interquartile.

Déterminants de l'usage des thérapies osseuses

Les patients qui avaient des métastases osseuses (isolées, avec des métastases ganglionnaires et/ou avec des métastases viscérales) au diagnostic du CPRC, ceux qui étaient symptomatiques au diagnostic du CPRCm et ceux diagnostiqués avec le CPRCm après 2012 (après l'ajout du dénosumab à la liste de médicaments d'exception remboursés par le RGAM) avaient une plus grande probabilité d'avoir au moins une ordonnance d'une thérapie osseuse (Tableau XIV).

Tableau XIV : Déterminants de l'usage d'une thérapie osseuse

Variable	HR univarié (95 % CI)	HR ajusté (95 % CI)
Métastases au diagnostic du CPRC		
Pas de métastases (réf.)	-	-
Ganglionnaires seulement	0,7 (0,4 – 1,6)	0,8 (0,4 – 1,7)
Osseuses seulement	4,1 (2,6 – 6,9)	4,4 (2,6 – 7,5)
Osseuses et ganglionnaires	4,5 (2,5 – 7,9)	4,7 (2,6 – 8,4)
Viscérales	3,5 (1,8 – 6,8)	3,6 (1,8 – 7,2)
Diagnostic du CPRCm après 2012 (vs avant 2012)	1,5 (1,2 – 2,0)	1,5 (1,1 – 2,0)
Âge > 80 au diagnostic du CPRCm (vs < 80)	1,3 (1,0 – 1,7)	1,2 (0,9 – 1,6)
Référence à un oncologue avant le développement du CPRCm (vs après)	1,0 (0,7 – 1,5)	1,0 (0,7 – 1,4)
Maladie symptomatique au diagnostic du CPRCm (vs asymptomatique)	1,6 (1,2 – 2,2)	1,5 (1,1 – 2,1)
Comorbidités au diagnostic du CPRCm		
Pas de comorbidités ou autres (réf.)	-	-
Comorbidités cardiaques ou	1,0 (0,8 – 1,3)	1,0 (0,8 – 1,3)

chroniques		
Avoir une assurance publique (vs privée)	1,1 (0,7 – 1,6)	1,0 (0,7 – 1,5)

Abréviations : HR = hazard ratio; IC 95 % = interval de confiance à 95 % ; CPRC = cancer de la prostate résistant à la castration ; CPRCm = cancer de la prostate résistant à la castration métastatique; réf. = référence.

Temps jusqu'à une première ordonnance d'une thérapie osseuse à partir du diagnostic du CPRCm avant et après 2012

La Figure 7 illustre le temps jusqu'à la première ordonnance d'une thérapie osseuse à partir du diagnostic du CPRCm.

Dans cette cohorte, 47 %, 62 % et 74 % des patients ont eu une ordonnance d'une thérapie osseuse dans les 6 mois, 12 mois et 24 mois suivant le diagnostic du CPRCm. Le temps médian (IIQ) pour recevoir une ordonnance était de 8 mois (1 – 25) à partir du diagnostic du CPRCm (pour la cohorte totale).

Dans le groupe diagnostiqué avec le CPRCm avant 2012, le temps médian (IIQ) pour avoir ordonnance d'une thérapie osseuse était de 12 mois (1 – 42) suivant le diagnostic du CPRCm. Dans ce même groupe, 39 %, 52 % et 67 % des patients ont eu une ordonnance d'une thérapie osseuse à 6 mois, 12 mois et 24 mois du diagnostic du CRPCm.

Dans le groupe diagnostiqué avec le CPRCm après 2012, le temps médian (IIQ) pour avoir ordonnance d'une thérapie osseuse était de 5 mois (1 – 12) suivant le diagnostic du CPRCm. Dans ce même groupe, 56 %, 76 % et 83 % des patients ont eu une ordonnance d'une thérapie osseuse à 6 mois, 12 mois et 24 mois du diagnostic du CRPCm.

Ainsi, après l'ajout du dénosumab à la liste de médicaments d'exception remboursés par le RGAM plus de patients ont eu une ordonnance d'une thérapie osseuse et le temps médian jusqu'à recevoir une ordonnance de celle-ci était raccourci.

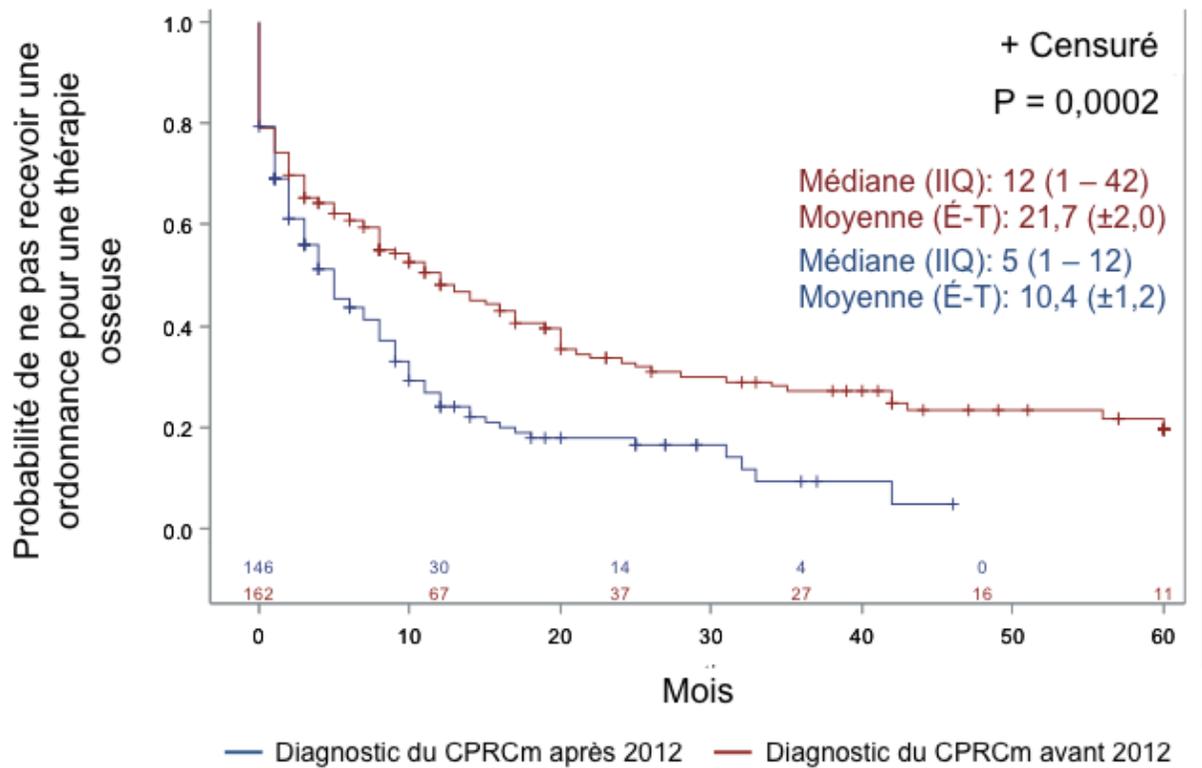


Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier décrivant le temps jusqu'à la première ordonnance d'une thérapie osseuse à partir du diagnostic du CPRCm.

Chapitre 6 : Discussion

Une partie des résultats a été discutée dans le manuscrit présenté dans le chapitre 5 à la section 1, notamment pour ce qui a trait aux objectifs primaires. La section qui suit reprend une partie de la discussion présentée dans le manuscrit et traite des résultats des objectifs secondaires (présentés dans la section 2 du chapitre 5).

Rappel des constats de l'étude

Dans notre étude, nous avons constaté que :

- L'utilisation du docetaxel a diminué et le temps jusqu'à la première ordonnance de celui-ci a été prolongé après que l'abiraterone et l'enzalutamide sont devenus disponibles au Québec.
- L'utilisation de l'abiraterone et de l'enzalutamide était supérieure dans le groupe diagnostiqué après 2012.
- Les déterminants principaux de l'usage de ces trois traitements étaient : la période de diagnostic du CPRCm, la présence et l'étendue des métastases au diagnostic du CPRC, la référence à un oncologue avant le développement du CPRCm, l'âge au diagnostic du CPRCm, l'absence de symptômes au diagnostic du CPRCm et la présence de comorbidités cardiaques ou chroniques au diagnostic du CPRCm.
- L'utilisation des thérapies osseuses (pour la prévention des complications squelettiques associées aux métastases osseuses) a également augmenté après 2012, et le temps jusqu'à la première ordonnance de celles-ci a été raccourci après que le dénosumab est devenu disponible au Québec.
- Les déterminants de l'usage d'une thérapie osseuse chez la population étudiée étaient : la période de diagnostic du CPRCm, la présence et l'étendue des métastases au diagnostic du CPRC et la présence de symptômes au diagnostic du CPRCm.

Utilisation du docetaxel, de l'abiraterone et de l'enzalutamide

Usage global

Dans la population étudiée, l'utilisation globale du docetaxel (peu importe l'intention de traitement) a diminué de 29 %, celle de l'abiraterone a augmenté de 22 % et celle de l'enzalutamide a augmenté de 20 % chez les patients diagnostiqués avec le CPRCm après 2012 par rapport à ceux diagnostiqués avant 2012 ($p < 0,0001$ pour les trois comparaisons).

Ceci démontre que l'intégration de l'abiraterone et de l'enzalutamide, qui font essentiellement partie de la même classe pharmacologique (traitements hormonaux), dans l'arsenal thérapeutique du CPRCm a réduit le recours au docetaxel.

Nous ne pouvons pas comparer nos résultats avec la littérature, car aucune étude observationnelle n'a évalué l'impact de l'introduction de l'abiraterone (ou de l'enzalutamide) sur l'utilisation globale du docetaxel. Toutefois, dans la littérature, l'utilisation du docetaxel chez les patients atteints du CPRCm était qualifiée de sous-optimale de manière générale, et ce avant et après l'introduction des nouvelles molécules thérapeutiques comme l'abiraterone et l'enzalutamide(193-196).

Usage en première intention

Nos résultats démontrent une baisse de l'utilisation du docetaxel et une hausse de l'utilisation de l'abiraterone et de l'enzalutamide en première intention. Dans le groupe diagnostiqué avec le CPRCm avant 2012, 80 % ont eu le docetaxel, 6,8 % ont eu l'abiraterone et 1,9 % ont eu l'enzalutamide en 1^{re} intention. Alors que dans le groupe diagnostiqué après 2012, 44 % des patients ont eu le docetaxel, 42 % ont eu l'abiraterone et 6,2 % ont eu l'enzalutamide en 1^{re} intention.

Ces mêmes tendances ont été observées dans la littérature. Dans une étude américaine évaluant le changement des pratiques cliniques pour la gestion du CPRCm aux États-Unis après l'introduction de l'abiraterone, de l'enzalutamide, du cabazitaxel et du sipuleucel-T, les auteurs ont observé que l'utilisation du docetaxel en 1^{re} intention est passée de 91 % en 2010 à 60 % en 2011, à 45 % en 2012 puis à

15 % en 2013 (28). En contrepartie, l'utilisation de l'abiraterone en 1^{re} intention a augmenté de 30 % en 2011 (approbation de l'abiraterone post-docetaxel par la FDA) à 40 % en 2012 (approbation de l'abiraterone sans docetaxel préalable par la FDA) puis à 67 % en 2013 (28). L'utilisation de l'enzalutamide en 1^{re} intention, quant à elle, est passée de 0 % en 2012 à 9 % en 2013 (28).

La diminution de l'utilisation du docetaxel en 1^{re} intention après la mise en marché de l'abiraterone et de l'enzalutamide pourrait être expliquée par différentes raisons :

- D'abord, dans les essais cliniques randomisés, en plus de leur efficacité thérapeutique, l'abiraterone et l'enzalutamide avaient des profils de tolérabilité acceptables (128, 130).
- De plus, l'administration de ces deux thérapies orales est plus facile et nécessite moins de visites à l'hôpital, contrairement au docetaxel qui est administré par voie intraveineuse (28, 165, 171, 193, 194, 202).
- Par ailleurs, avant l'approbation de l'abiraterone et de l'enzalutamide, les lignes directrices de l'Association des urologues du Canada (de 2010) recommandaient l'utilisation du docetaxel en première intention indépendamment de la présence ou de l'absence des symptômes (24). Or, dans les versions subséquentes (2013 et 2015), la présence des symptômes cliniques est devenue l'un des facteurs à considérer lors du choix des traitements. En effet, les dernières lignes directrices (2015) recommandent l'utilisation de l'abiraterone ou de l'enzalutamide en 1^{re} intention chez les patients qui sont asymptomatiques ou minimalement symptomatiques (12, 25). À noter que dans notre cohorte, la majorité des patients étaient asymptomatiques au diagnostic du CPRCm (74 % des patients diagnostiqués avant 2012 et 77 % de ceux diagnostiqués après 2012).

Durées de traitement avec le docetaxel, l'abiraterone et l'enzalutamide

Nous avons remarqué que la durée de traitement était plus longue avec l'abiraterone (surtout) et l'enzalutamide qu'avec le docetaxel indépendamment de l'année du diagnostic du CPRCm (avant ou après 2012). Ceci pourrait être attribué à trois raisons

principales : soit à l'efficacité prouvée de ces deux médicaments (abiraterone et enzalutamide) (128, 129, 134, 135), à leurs profils d'innocuité qui sont meilleurs que celui du docetaxel (28, 128, 129, 134, 135), ainsi qu'à leur mode d'administration oral qui est plus pratique et plus accepté par les patients (le docetaxel est administré par voie intraveineuse) (208). Des résultats similaires ont été observés dans la littérature, soit des durées de traitement plus longues avec l'abiraterone et l'enzalutamide qu'avec le docetaxel (28).

Déterminants de l'usage du docetaxel, de l'abiraterone (et de l'enzalutamide)

Déterminants de l'usage du docetaxel

Dans notre étude, les facteurs associés à une probabilité plus élevée d'utiliser le docetaxel que de ne pas le faire étaient : d'avoir des métastases osseuses ou ganglionnaires ($HR_{ajusté}$: 2,4; IC 95 % : 1,4 – 4,2), avoir des métastases viscérales ($HR_{ajusté}$: 3,0; IC 95 % : 1,6 – 5,6) au diagnostic du CPRC, et être référé à un oncologue avant le développement du CPRCm ($HR_{ajusté}$: 1,7; IC 95 % : 1,1 – 2,4). Toutefois, les facteurs associés à une probabilité plus faible d'utiliser le docetaxel que de ne pas le faire étaient : d'être diagnostiqué avec le CPRCm après 2012 ($HR_{ajusté}$: 0,6; IC 95 % : 0,4 – 0,8), d'être asymptomatique au diagnostic du CPRCm ($HR_{ajusté}$: 0,5; IC 95 % : 0,3 – 0,7), et d'avoir plus que 80 ans au diagnostic du CPRCm ($HR_{ajusté}$: 0,5; IC 95 % : 0,3 – 0,7).

Avant 2012, le docetaxel était la seule option thérapeutique offrant un avantage de survie chez les patients atteints de CPRCm. Alors qu'après 2012, l'abiraterone, l'enzalutamide ainsi que les autres nouvelles molécules sont devenues disponibles et ont réduit la nécessité d'avoir un recours immédiat à la chimiothérapie, surtout chez les patients qui sont asymptomatiques. Par ailleurs, dans l'étude TAX-327, une diminution de la qualité de vie était observée chez les patients asymptomatiques à l'initiation de la chimiothérapie. Dû à ceci, il est préférable de retarder la chimiothérapie jusqu'au développement des symptômes (123).

Dans notre cohorte, la majorité des patients étaient asymptomatiques au diagnostic du CPRCm (74 % dans le groupe diagnostiqué avec le CPRCm avant 2012 et 77 % dans celui diagnostiqué après 2012).

Donc, la disponibilité de l'abiraterone et de l'enzalutamide ainsi qu'avoir une cohorte essentiellement asymptomatique au départ pourraient expliquer pourquoi être asymptomatique au diagnostic du CPRCm et être diagnostiqué avec le CPRCm après 2012 étaient associés à une plus faible probabilité d'utiliser le docetaxel dans notre étude.

De plus, être plus âgé que 80 ans au diagnostic du CPRCm diminuerait la probabilité d'avoir le docetaxel, car plus le patient vieillit, plus il devient fragile et plus son état de santé général se détériore. Le docetaxel devient alors contre-indiqué pour lui, car les risques associés au traitement dépasseraient les bénéfices. En effet, une étude américaine a démontré que l'âge était un facteur important dans le choix des traitements pour le CPRCm(28). Dans cette étude, une diminution substantielle de l'usage du docetaxel avec l'âge a été observée, notamment après que l'abiraterone est devenu disponible aux Etats-Unis. Dans cette étude, 91 % des patients ont reçu le docetaxel indépendamment de leur âge en 2010. Puis en 2012, l'utilisation du docetaxel a baissé jusqu'à 21 % chez les patients âgés de plus que 80 ans et à 50 % chez les patients âgés de moins que 80 ans (28).

En se basant sur les résultats de l'étude TAX-327, Armstrong et autres (124) ont établi un nomogramme pronostique pour les patients avec un CPRCm afin d'aider les cliniciens dans la prise de décision quant au meilleur moment pour débiter le docetaxel, et ce sur la base de plusieurs paramètres cliniques(119). Parmi les facteurs qui favorisaient l'initiation du docetaxel, il y avait la présence de métastases hépatiques, de deux ou plus sites métastatiques, la présence de symptômes cliniques et un état de santé général en détérioration (évalué par le l'échelle de Karnofsky ≤ 70) (119).

Dans une autre étude, un âge avancé, un état de santé global détérioré, l'absence de symptômes, la présence d'autres traitements, le refus des patients de la

chimiothérapie et le faible taux de référence à un oncologue ou la référence tardive à celui-ci ont été identifiés comme facteurs associés à l'utilisation sous-optimale du docetaxel chez les patients atteints du CPRCm (194).

Déterminants de l'usage de l'abiraterone, et de l'abiraterone ou de l'enzalutamide

L'abiraterone et l'enzalutamide font partie de la même catégorie de médicaments, soit des traitements qui ciblent les androgènes, mais avec des mécanismes d'action différents.

Dans notre cohorte, 63 % (n = 193) des patients ont eu l'abiraterone, 20 % (n = 62) ont eu l'enzalutamide et 69 % (n = 214) ont eu soit l'un, soit l'autre.

Les facteurs qui ont augmenté la probabilité d'avoir une ordonnance de l'abiraterone et/ou de l'enzalutamide étaient similaires.

Dans notre étude, les facteurs associés à une probabilité plus élevée d'utiliser l'abiraterone ou l'enzalutamide que de ne pas le faire étaient : d'avoir des métastases osseuses et ganglionnaires (HR_{ajusté}: 3,4; IC 95 % : 2,0 – 5,8) et viscérales (HR_{ajusté}: 3,3; IC 95 % : 1,8 – 6,3) au diagnostic du CPRC, d'avoir plus de 80 ans au diagnostic du CPRCm (HR_{ajusté}: 1,6; IC 95 % : 1,1 – 2,2), d'être diagnostiqué avec le CPRCm après 2012 (HR_{ajusté}: 5,5; IC 95 % : 3,9 – 7,6), d'être référé à un oncologue avant le développement du CPRCm (HR_{ajusté}: 1,5; IC 95 % : 1,1 – 2,2), et d'avoir des comorbidités cardiaques ou chroniques au diagnostic du CPRCm (HR_{ajusté}: 1,4; IC 95 % : 1,1 – 1,9).

Une étude américaine a démontré que l'utilisation de l'abiraterone à long terme est sécuritaire chez les patients ayant des comorbidités cardiovasculaires (dont le diabète, l'hypertension et la dyslipidémie) et également chez les patients très âgés et fragiles(209).

Par ailleurs, une autre étude américaine (28) a démontré que l'âge était un facteur important dans le choix des traitements pour le CPRCm. Dans cette étude, l'utilisation de l'abiraterone a augmenté à 60 % en 2012 puis à 79 % en 2013 chez les patients

âgés de plus que 80 ans (28). De même, l'utilisation de l'enzalutamide était supérieure chez les patients âgés de plus que 80 ans que chez ceux âgés de moins que 80 ans (28).

Être référé à un oncologue avant de développer le CPRCm augmente la probabilité d'utiliser l'abiraterone (ou l'enzalutamide), car au moment présent, ces professionnels de la santé sont les plus susceptibles de prescrire et administrer les traitements systémiques pour le CPRCm tels l'abiraterone, l'enzalutamide et le docetaxel.

La probabilité d'utiliser l'abiraterone ou l'enzalutamide était supérieure chez les patients diagnostiqués avec le CPRCm après 2012 par rapport à ceux diagnostiqués après 2012, car ces deux traitements sont devenus disponibles après 2012. Le RGAM a ajouté l'abiraterone à sa liste de médicaments d'exception en février 2012 chez les patients réfractaires aux docetaxel, en février 2014 chez les patients asymptomatiques n'ayant jamais eu le docetaxel ou par la mesure du patient d'exception (une mesure assez compliquée pour décourager les médecins de l'utiliser) avant février 2014 (dans notre cohorte, 25 % (n = 49) des patients ayant utilisé l'abiraterone (n = 193) ont bénéficié de cette mesure). Quant à l'enzalutamide, il a été ajouté à la liste de médicaments d'exception du RGAM pour utilisation après docetaxel en février 2014 et avant docetaxel (chez les patients asymptomatiques) en mars 2016. Cependant, les patients pouvaient l'avoir avant ces dates par le biais des programmes d'usage compassionnel offert par la compagnie pharmaceutique fabricante (Astellas Pharma).

Selon les lignes directrices canadiennes de 2013 et de 2015 (12, 25), l'abiraterone et l'enzalutamide devraient être utilisés en première intention de traitement chez les patients dont la maladie est asymptomatique ou minimalement symptomatique. Toutefois, dans nos analyses univariées, être asymptomatique au diagnostic du CPRCm n'avait pas un impact significatif sur la probabilité d'avoir l'abiraterone ($HR_{univarié} : 0,7$; IC 95 % : 0,5 – 1,1) ou celle d'avoir l'abiraterone ou l'enzalutamide ($HR_{univarié} : 0,7$; IC 95 % : 0,5 – 1,0). Ceci pourrait être expliqué par la taille de l'échantillon analysé qui est relativement faible et qui n'a donc pas permis de démontrer un effet significatif, et aussi par le court laps de temps entre la fin du suivi

des patients (soit à cause du décès ou d'une perte au suivi ou de la fin de la collecte des données en mai 2016) et l'ajout de l'abiraterone (février 2014) et de l'enzalutamide (mars 2016) à la liste de médicaments d'exception remboursés par le RGAM pour utilisation chez les patients asymptomatiques n'ayant jamais eu le docetaxel.

Temps jusqu'à la première ordonnance de docetaxel à partir du diagnostic du CPRCm avant et après 2012

Dans l'essai clinique randomisé menant à l'approbation de l'abiraterone chez les patients qui n'ont jamais eu la chimiothérapie (COU-AA-302) (129, 130), l'abiraterone a retardé l'initiation du docetaxel de 8,4 mois par rapport au placebo (25,2 mois vs 16,8 mois avec le placebo, HR : 0,58 ; IC95% : 0,49 – 0,69, $p < 0,001$) (129, 130).

Nos résultats s'alignent avec ceux de l'étude COU-AA-302, même si les caractéristiques de notre population et de celle étudiée dans l'essai clinique randomisé COU-AA-302 diffèrent. En effet, dans notre cohorte, après l'introduction de l'abiraterone en 2012, le temps jusqu'à la première ordonnance de docetaxel a été retardée de 5,7 mois en moyenne (18,9 mois [É-T.: $\pm 1,7$] dans le groupe diagnostiqué après 2012 vs 13,2 mois [É-T. : $\pm 1,4$] dans le groupe diagnostiqué avant 2012, $p = 0,002$).

Dans notre cohorte, un peu plus de patients étaient asymptomatiques dans le groupe diagnostiqué avec le CPRCm après 2012 (77 % vs 74% de ceux diagnostiqués avant 2012, $p=0,42$), ce qui pourrait expliquer pourquoi le temps jusqu'à la première ordonnance de docetaxel a été prolongé.

Utilisation des thérapies osseuses chez les patients ayant des métastases osseuses

Dans la littérature, l'utilisation des thérapies osseuses (l'acide zolédronique et le dénosumab) chez les patients atteints de métastases osseuses secondaires au CP et à d'autres types de cancers est qualifiée comme étant sous-optimale (29, 30, 147,

203, 204). Cependant, dans notre cohorte, 82 % des patients ayant des métastases osseuses ont eu une au moins une ordonnance d'une thérapie osseuse (80 % dans le groupe diagnostiqué avant 2012 vs 84 % dans celui diagnostiqué après 2012).

Une explication potentielle du fait que 18 % des patients ayant des métastases osseuses n'ont pas eu d'ordonnance d'une thérapie osseuse (20 % dans le groupe diagnostiqué avant 2012 vs 16 % dans celui diagnostiqué après 2012, $p = 0,38$) pourrait être que ces patients n'étaient pas admissibles ou ont refusé d'avoir une thérapie osseuse, mais que ceci n'a pas été mentionné explicitement dans le dossier médical.

Déterminants de l'usage d'une thérapie osseuse

Dans les analyses multivariées, trois facteurs étaient associés avec l'utilisation d'une thérapie osseuse, soit la présence de métastases osseuses au diagnostic du CPRC ($HR_{ajusté}$: 4,4; IC 95 % : 2,6 – 7,5), être symptomatique au diagnostic du CPRCm ($HR_{ajusté}$: 1,5; IC 95 % : 1,1 – 2,1) et être diagnostiqué avec le CPRCm après 2012 ($HR_{ajusté}$: 1,5; IC 95 % : 1,1 – 2,0).

En effet, avoir des métastases osseuses augmenterait la probabilité d'avoir des thérapies osseuses, car ces dernières sont indiquées chez les patients avec métastases osseuses et ont été approuvées afin de prévenir les complications squelettiques associées à ces dernières (l'acide zolédronique en juin 2005 et le dénosumab en février 2012).

Par ailleurs, parmi les patients qui ont reçu une ordonnance d'une thérapie osseuse, plus de la moitié avaient reçu le dénosumab (57 %), qui était ajouté à la liste de médicaments d'exception du RGAM le 1^e février 2012. Ceci pourrait expliquer pourquoi les patients diagnostiqués avec le CPRCm après 2012 avaient une plus grande probabilité d'avoir une thérapie osseuse.

Dans la littérature, un âge avancé (> 80 ans) était associé à une faible probabilité d'avoir la thérapie osseuse (30). Cependant, dans notre étude, avoir plus que 80 ans

au diagnostic n'avait pas un impact significatif ($HR_{\text{ajusté}} : 1,2$; IC 95 % : 0,9 – 1,6) sur la probabilité de recevoir une ordonnance d'une thérapie osseuse.

Temps jusqu'à une première ordonnance d'une thérapie osseuse

Dans notre cohorte, après l'introduction du dénosumab en 2012, le temps jusqu'à la première ordonnance d'une thérapie osseuse a été raccourci de 11,3 mois en moyenne (10,4 mois [É-T. : $\pm 1,2$] dans le groupe diagnostiqué après 2012 vs 21,7 mois [É-T. : $\pm 2,0$] dans le groupe diagnostiqué avant 2012, $p = 0,0002$). Ceci pourrait être expliqué par différentes raisons :

- D'abord, l'acide zolédronique est à utiliser avec précaution chez les patients ayant des troubles de la fonction rénale (210, 211), qui est naturellement atténuée avec l'âge(212). Dans notre cohorte, la majorité des patients sont assez âgés (âge médian [IIQ] au diagnostic du CPRCm : 74.0 [67.0–80.0]). Ceci pourrait expliquer pourquoi, il y avait un plus long laps de temps entre le diagnostic du CPRCm et la prescription d'une thérapie osseuse avant la mise en marché du dénosumab.
- Une autre raison serait que la sensibilisation des médecins à utiliser ces thérapies préventives plus tôt dans le cursus thérapeutique du patient aurait augmenté au fil du temps, car si les métastases osseuses demeurent non-traitées, environ 50 % des patients expérimenteraient une complication squelettique (fracture pathologique, compression de la moelle épinière, etc.) à l'intérieur de deux ans du diagnostic du CPRCm(146). De plus avoir une complication squelettique augmente l'incidence des complications squelettiques subséquentes(146).

Forces et faiblesses

Forces

Notre étude a plusieurs forces :

1. Il s'agit de la première étude canadienne à décrire l'usage, et ses déterminants, du docetaxel, de l'abiraterone et de l'enzalutamide dans un milieu hospitalier réel.
2. Il s'agit également de la première étude canadienne à décrire l'utilisation des thérapies osseuses (le dénosumab et l'acide zolédronique) pour la prévention des complications squelettiques chez les patients atteints du CPRCm dans un contexte réel.
3. La source de données constitue une autre force majeure de l'étude.

Les données recueillies proviennent des dossiers médicaux des patients. Ces derniers contiennent souvent beaucoup d'informations sur l'histoire médicale du patient du diagnostic initial du CP au diagnostic du CPRCm puis au décès, le cas échéant, ou à la dernière visite de suivi.

Contrairement aux bases de données administratives (comme la base de données de la RAMQ), les dossiers médicaux des patients permettent d'avoir des informations sur des facteurs pouvant être confondants et nécessitant des ajustements lors des analyses statistiques comme l'étendue des métastases, la présence ou l'absence de douleurs (symptômes) ainsi que leur intensité au diagnostic du CPRCm, etc.

Parmi les informations cliniques disponibles dans les dossiers médicaux, nous distinguons : les résultats des tests de laboratoire (APS et testostérone), les rapports d'imagerie médicale (informent sur les métastases), les traitements reçus peu importe la couverture du patient (assurance publique, privée), les traitements reçus dans des essais cliniques ou dans le cadre des programmes d'usage compassionnel offerts par les fabricants, des informations sur les comorbidités des patients, sur son état de santé général, sur ses symptômes, etc.

4. Minimisation de différents biais :

Un biais est une erreur systématique qui cause une distorsion de l'estimé (le HR)(213). Autrement dit, il y aurait une différence entre ce qui est estimé dans l'étude et la vraie valeur dans la population, ce qui réduit la validité de l'étude(213).

Les biais sont dus à des problèmes méthodologiques qui surviennent lors de la sélection des participants à l'étude, de la collecte des données ou lors des analyses (quand certaines variables confondantes ne sont pas prises en compte)(9).

4.1. Absence du biais de rappel (de mémorisation) : Il s'agit d'un biais d'information qui survient lors de la collecte des données, notamment quand celle-ci fait appel à la mémoire(213).

Dans notre étude, il n'y avait pas de biais de rappel, car les données analysées étaient recueillies à partir des informations documentées dans les dossiers médicaux des patients et non pas à partir des questionnaires administrés aux patients ou aux médecins traitants.

4.2. Minimisation du biais de sélection : ce type de biais survient lorsque la méthodologie utilisée pour sélectionner la population à l'étude (l'échantillon) favorise la sélection des sujets qui ont une probabilité d'avoir l'événement d'intérêt différente de celle de la population (les participants diffèrent des non participants). Ainsi, la population étudiée serait différente de la population source ou cible, ce qui limiterait la validité externe de l'étude (l'extrapolation des résultats sur la population cible)(213).

Dans notre étude, pour les deux périodes analysées (avant/après 2012), la même méthodologie a été utilisée pour sélectionner les participants à l'étude. De plus, la sélection des patients s'est faite principalement sur la base d'un critère unique qui est d'avoir le CPRCm. Les patients étaient exclus si:

- Ils n'avaient pas le CPRCm (n=219) : exclure ces patients ne causerait pas un biais de sélection, car l'étude est restreinte à une phase spécifique de la maladie, soit le CPRCm. En plus, les médicaments d'intérêt (le docetaxel,

l'abiraterone, l'enzalutamide, le dénosumab et l'acide zolédronique) ne sont approuvés et remboursés que pour le traitement du CPRCm.

- Ils étaient diagnostiqués avec le CPRCm en fin de vie et n'étaient pas admissibles à recevoir un traitement systémique pour leur maladie : exclure ces patients (n=4) pourrait causer un biais de sélection (qui serait minime à cause du nombre de patients exclus), car ici, l'utilisation des traitements d'intérêt ne pourrait avoir lieu à cause de l'état de santé détérioré des patients. Ces patients auraient pu être gardés dans la cohorte, mais censurés lors des analyses statistiques tout en considérant un ajustement pour l'état de santé des patients.
- Ils avaient des dossiers incomplets : il n'est pas clair si exclure ces patients (n=11) constituerait un biais de sélection ou non, car dû au manque d'informations dans leurs dossiers médicaux, il n'était pas possible de savoir s'ils avaient développé le CPRCm ou non. Toutefois, si les patients exclus diffèrent de ceux retenus entre les deux groupes (diagnostiqué avant ou après 2012), il pourrait y avoir un biais de sélection.
- Ils étaient perdus au suivi : certes ces patients (n=3) avaient un diagnostic du CPRC, mais ils étaient perdus de vue avant d'avoir une évidence de métastases.

4.3. Minimisation du biais de l'enquêteur : il s'agit d'un biais d'information qui survient quand l'information est recueillie différemment selon le groupe auquel les sujets appartiennent(213).

Cependant dans notre étude, un protocole de collecte des données a été suivi rigoureusement et de manière consistante pour tous les patients recrutés.

La division de la cohorte en deux groupes (diagnostiqué avant 2012 vs après 2012) a été faite ultérieurement au moment des analyses et non pas au moment de la collecte des données.

4.4. Minimisation du biais de confusion : c'est un biais qui survient lors de l'analyse des données lorsqu'une variable (facteur confondant) liée à la fois à l'exposition et à l'issue d'intérêt n'est pas prise en compte dans l'étude de la relation entre l'exposition et l'événement (soit par la stratification, l'ajustement, ou la randomisation)(213).

Dans notre étude, nous avons ajusté pour plusieurs variables confondantes (mesurables) lors des analyses multivariées, ceci réduirait le biais de confusion, sans l'éliminer complètement, car seule la randomisation permet ceci autant pour les facteurs mesurables que pour les facteurs non mesurables.

4.5. Minimisation du biais de confusion par la sévérité de la maladie :

Cette étude a été restreinte à un groupe spécifique de patients, soit ceux atteints de CPRCm, ceci éliminerait le biais de confusion par la sévérité de la maladie, car tous les patients sont au même stade de la maladie. Mais ceci ne réduit pas le biais de confusion lié à la sévérité du CPRCm en tant que tel.

4.6. Minimisation du biais d'indication : Il s'agit d'un cas particulier du biais de confusion. Il survient lorsqu'un médicament donné est prescrit préférentiellement à des individus ayant un risque plus élevé d'avoir l'événement d'intérêt ou quand des variables reliées au patient, comme son état de santé général ou la sévérité de la maladie, affectent le choix d'un traitement (213).

Dans le cas des patients atteints du CPRCm, l'usage du docetaxel en première intention est indiqué chez les patients dont la maladie est symptomatique et l'usage de l'abiraterone ou de l'enzalutamide en première intention est indiqué chez les patients ayant une maladie asymptomatique. Ceci pourrait entraîner un biais de prescription préférentielle.

Dans nos analyses multivariées, nous avons tenu compte de ceci en ajustant pour la présence ou l'absence de symptômes au diagnostic de la phase du CPRCm spécifiquement.

De plus, dans notre étude, tous les patients analysés avaient le CPRCm et la sélection de ces patients a été faite indépendamment de la période de diagnostic (avant/après 2012), ce qui élimine le biais d'indication.

Faiblesses

Notre étude présente également différentes faiblesses :

1. La taille de l'échantillon étudié est relativement faible (n=308). Ceci affecterait la puissance statistique de l'étude ainsi que la précision des estimations et limiterait la portée des résultats.

Par exemple, dans notre étude seulement 62 patients ont eu une ordonnance de l'enzalutamide, qui a été approuvée par Santé Canada en 2013 puis remboursée par le RGAM en 2014 seulement.

2. Un biais de survie sélective (de prévalence) est également possible à cause des durées de suivi inégales des patients appartenant aux deux sous-groupes analysés (groupe diagnostiqué avec le CPRCm avant 2012 et celui diagnostiqué après 2012).

La durée maximale de suivi dans le groupe diagnostiqué avant 2012 serait de 13 ans (le 23 octobre 2003 correspond à la date de diagnostic la plus ancienne) et la durée maximale de suivi pour le groupe diagnostiqué après 2012 (à partir du 1^e février 2012) serait de 4 ans.

Ainsi, dans le groupe diagnostiqué avant 2012, il y aurait une sur-représentation des survivants. Les patients qui survivent plus longtemps seraient des meilleurs répondants (pourraient avoir des durées de traitements plus longues) et auraient peut-être une maladie moins agressive.

Cependant, nous pensons que l'impact du suivi inégal serait substantiel s'il s'agissait d'une étude évaluant la survie des patients traités avec le docetaxel ou l'abiraterone,

mais comme il s'agit d'une étude descriptive de l'usage des médicaments, l'impact du suivi inégal serait moins inquiétant.

Pour éviter ces problèmes, nous avons ajusté pour la sévérité du CPRCm (mesurée par la présence ou l'absence de symptômes au diagnostic du CPRCm), car aucun autre ajustement pour la sévérité de la maladie (maladie à progression lente, modérée, rapide) n'était possible.

3. La période de la sélection initiale des patients atteints du CP (2010 – 2014) ne permet pas d'évaluer adéquatement l'utilisation de l'abiraterone chez les patients asymptomatiques vs chez ceux qui sont symptomatiques (mais qui l'ont eu comme patients d'exception).
4. Dans notre étude, nous avons ajusté pour un bon nombre de variables potentiellement confondantes ou prédictives. Cependant, il n'était pas possible d'ajuster pour le statut de performance ECOG (représente l'état de santé général des patients et pourrait influencer la décision de prescrire ou non un traitement agressif comme la chimiothérapie). Ceci est dû au fait que cette variable était manquante dans plusieurs dossiers indépendamment du moment de diagnostic du CPRCm.
5. Il y aurait également un possible biais d'information à cause de la qualité des informations disponibles dans les dossiers médicaux des patients. La qualité des données disponibles dans les dossiers médicaux constitue l'une des limites des études de terrain (qu'il est difficile de contrôler).

Toutefois, nous pensons que le biais d'information présent dans notre étude est non différentiel, car il n'y avait pas de différence dans la collecte des données entre les deux groupes étudiés (groupe avant 2012 et groupe après 2012).

Généralisabilité et validité externe

La validité externe réfère à la capacité à généraliser ou à extrapoler les résultats d'une étude faite sur un échantillon d'une population source sur l'ensemble d'une population cible(214, 215).

L'échantillon analysé dans notre étude provient de deux centres hospitaliers du Québec. Les pratiques cliniques pourraient différer légèrement entre les deux centres hospitaliers, mais nous pensons que ces différences ne seraient pas majeures.

Nous croyons que notre échantillon est représentatif de la population source (les patients atteints du CPRCm traités dans les deux centres hospitaliers affiliés à l'université McGill). Toutefois, nous ne pouvons pas affirmer avec certitude que notre échantillon est représentatif de la population cible (l'ensemble des hommes résidents du Québec atteints du CPRCm).

En effet, nous pensons que les patients traités pour le CPRCm au sein d'un hôpital académique ne devraient pas différer de ceux traités pour la même maladie au sein d'un hôpital communautaire en termes de caractéristiques de la maladie en question et des traitements que ces patients devraient recevoir. Mais, nous ne pouvons pas affirmer que les approches thérapeutiques et que les pratiques cliniques sont semblables entre les deux types d'hôpitaux. En effet, il se pourrait que l'usage de ces médicaments soit plus faible dans les hôpitaux communautaires, car les patients auraient moins accès aux ECRs ou à l'usage par compassion. Nous ne pouvons également pas affirmer que la pratique clinique dans les hôpitaux affiliés à l'université McGill est représentative de la pratique clinique dans l'ensemble du Québec.

Il faudrait peut-être refaire le projet sur échantillon provenant d'un hôpital communautaire au Québec, puis comparer les résultats pour pouvoir dire si les résultats de notre étude sont généralisables sur l'ensemble des patients traités pour le CPRCm au Québec.

Perspectives futures

Nos résultats décrivent l'utilisation du docetaxel, de l'abiraterone, de l'enzalutamide, de l'acide zolédronique, et du dénosumab dans un milieu académique (hôpitaux affiliés à l'Université McGill).

Pour pouvoir valider ces résultats, il serait pertinent de conduire une étude similaire dans d'autres hôpitaux québécois, voire dans d'autres hôpitaux provinciaux. Ceci permettrait aussi de voir si les pratiques cliniques sont consistantes à travers le Québec, et si elles sont similaires entre les provinces.

Par ailleurs, afin de mieux faire l'évaluation de l'usage, notamment en première intention de traitement, il serait préférable de choisir des patients diagnostiqués avec le CPRCm avant et après le remboursement public de l'abiraterone chez les patients asymptomatiques n'ayant jamais eu de docetaxel préalable (le 1^e février 2014) et ajuster pour la durée de suivi dans les analyses multivariées.

Pour valider encore plus nos résultats, il serait souhaitable de refaire les analyses, mais en utilisant la base de données de la RAMQ (qui informe sur les expositions) ou de faire des analyses croisées avec les systèmes de la pharmacie (les dossiers pharmaceutiques des patients).

Chapitre 7 : Conclusion

Cette étude a démontré que l'introduction de l'abiraterone (et de l'enzalutamide) a entraîné une diminution de l'utilisation du traitement standard précédent pour le CPRCm, la chimiothérapie docetaxel. L'abiraterone a réduit l'utilisation du docetaxel de manière globale et en première intention de traitement. De plus, l'abiraterone a retardé le temps jusqu'à recevoir une ordonnance du docetaxel.

Nous avons également trouvé qu'être diagnostiqué avec le CPRCm avant 2012, qu'avoir des métastases extensives (osseuses et ganglionnaires, et viscérales), qu'être plus jeune que 80 ans au diagnostic du CPRCm, qu'être symptomatique au diagnostic du CPRCm et qu'être référé à un oncologue avant le développement du CPRCm augmentent la probabilité de l'usage du docetaxel.

La probabilité de l'usage de l'abiraterone (et de l'enzalutamide) était supérieure chez les patients diagnostiqués avec le CPRCm après 2012, ayant des métastases extensives (osseuses et ganglionnaires, et viscérales), plus âgés que 80 ans au diagnostic du CPRCm, ayant des comorbidités cardiaques ou chroniques au diagnostic du CPRCm et référés à un oncologue avant le développement du CPRCm.

Ce projet a révélé que la majorité des patients atteints du CPRCm ont reçu au moins une ordonnance d'une thérapie osseuse durant leur parcours thérapeutique. Les facteurs associés avec une probabilité plus élevée d'avoir une ordonnance d'une thérapie osseuse étaient d'avoir des métastases osseuses au diagnostic du CPRC, être symptomatique au diagnostic du CPRCm et être diagnostiqué avec le CPRCm après 2012.

Bibliographie

1. Statistics CCSsACoC. Canadian Cancer Statistics 2016. Toronto (ON): 2016 0835-2976.
2. Djavan B, Bostanci Y, Kazzazi A. Epidemiology, Screening, Pathology and Pathogenesis. In: Nargund VH, Raghavan D, Sandler HM, editors. Urological Oncology. London: Springer London; 2015. p. 677-95.
3. Philippou Y, Dev H, Sooriakumaran P. Diagnosis and Screening. Prostate cancer: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. 16-33.
4. Canadian CS. Types of cancer survival statistics [Available from: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/prognosis-and-survival/types-of-cancer-survival-statistics/?region=on>].
5. Canadian CS. Survival statistics for prostate cancer 2016 [Available from: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/prostate/prognosis-and-survival/survival-statistics/?region=on>].
6. Bell N, Gorber SC, Shane A, Joffres M, Singh H, Dickinson J, et al. Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. Canadian Medical Association Journal. 2014;186(16):1225-34.
7. American CS. Survival rates for prostate cancer 2016 [Available from: <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-survival-rates>].
8. Buroni FE, Persico MG, Pasi F, Lodola L, Nano R, Aprile C. Radium-223: Insight and Perspectives in Bone-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Anticancer research. 2016;36(11):5719-30.
9. Venugopal S, Anderson J. First-Line Hormonal Manipulation of Prostate Cancer. In: Bolla M, van Poppel H, editors. Management of Prostate Cancer: A Multidisciplinary Approach. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 239-50.
10. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. International journal of clinical practice. 2011;65(11):1180-92.
11. Saad F, Ivanescu C, Phung D, Lorient Y, Abhyankar S, Beer TM, et al. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017.
12. Saad F, Chi KN, Finelli A, Hotte SJ, Izawa J, Kapoor A, et al. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada. 2015;9(3-4):90-6.
13. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 2004;351(15):1502-12.
14. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. Journal of Clinical Oncology. 1996;14(6):1756-64.
15. D'Amico AV. US Food and Drug Administration Approval of Drugs for the Treatment of Prostate Cancer: A New Era Has Begun. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(4):362-4.
16. RAMQ. Liste des médicaments 2014 [Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments.aspx>].

17. Canada H. Drugs and Health Products: Summary Basis of Decision (SBD) Documents: Drugs [Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/index-eng.php>.
18. RAMQ. Liste des médicaments - dernière mise à jour le 1er février 2012. Quebec2012.
19. RAMQ. Liste des médicaments - dernière mise à jour le 3 février 2014. Quebec2014.
20. RAMQ. Liste des médicaments [Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments.aspx>.
21. RAMQ. Le régime public d'assurance médicaments et les mesures des médicaments d'exception et du patient d'exception [Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/professionnels/Pages/assurance-medicaments-mesures-exception.aspx>.
22. Hoffman-Censits J, Kelly WK. Practical guide to the use of enzalutamide. *Can J Urol*. 2014;21(2 Supp 1):64-9.
23. RAMQ. Liste des médicaments fournis en établissements [Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments-etablissements.aspx>.
24. Saad F, Hotte SJ. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2010;4(6):380-4.
25. Saad F, Hotte S, Catton C, Drachenberg D, Finelli A, Fleshner N, et al. CUA-CUOG guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC): 2013 update. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2013;7(7-8):231-7.
26. Mottet N, Briers E., Bolla M., Cornford P., De Santis M., Henry A., Joniau S., Lam T, Mason M. D., Matveev V., Van der Poel H., Van der Kwast T.H., Rouvière O., Wiegel T. EAU - ESTRO - SIOG guidelines on prostate cancer 2016.
27. Cookson MS, Lowrance WT, Murad MH, Kibel AS. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment. *The Journal of urology*. 2015;193(2):491-9.
28. Flaig TW, Potluri RC, Ng Y, Todd MB, Mehra M. Treatment evolution for metastatic castration-resistant prostate cancer with recent introduction of novel agents: retrospective analysis of real-world data. *Cancer Medicine*. 2016;5(2):182-91.
29. Freedland SJ, Richhariya A, Wang H, Chung K, Shore ND. Treatment patterns in patients with prostate cancer and bone metastasis among US community-based urology group practices. *Urology*. 2012;80(2):293-8.
30. Popa Ioana GG, Azizi Mounsif, Schiffmann Jonas, Trudeau Vincent, Hanna Nawar, Saad Fred, Perrotte Paul, Trinh Quoc-Dien, Karakiewicz Pierre I, Sun Maxine Patterns of Use of Bone Targeted Therapy in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients: A Population Based Study. *AUA 2017; Boston2017*.
31. Carter HB. Management of low (favourable)-risk prostate cancer. *BJU international*. 2011;108(11):1684-95.
32. Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2009;6(2):87-95.
33. Gann PH. Risk Factors for Prostate Cancer. *Reviews in Urology*. 2002;4(Suppl 5):S3-S10.
34. Darves-Bornoz A, Park J, Katz A. *Prostate Cancer Epidemiology*. Prostate cancer: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. 1-15.

35. Hermanns T, Kuk C, Zlotta AR. Clinical Presentation, Diagnosis and Staging. In: Nargund VH, Raghavan D, Sandler HM, editors. *Urological Oncology*. London: Springer London; 2015. p. 697-717.
36. Massie CE, Lynch A, Ramos-Montoya A, Boren J, Stark R, Fazli L, et al. The androgen receptor fuels prostate cancer by regulating central metabolism and biosynthesis. *The EMBO Journal*. 2011;30(13):2719-33.
37. Popiolek M, Rider JR, Andr n O, Andersson S-O, Holmberg L, Adami H-O, et al. Natural History of Early, Localized Prostate Cancer: A Final Report from Three Decades of Follow-up. *European urology*. 2013;63(3):428-35.
38. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies. *The Canadian journal of urology*. 2008;15(1):3866-71.
39. Ost P, Decaestecker K, Lambert B, Fonteyne V, Delrue L, Lumen N, et al. Prognostic factors influencing prostate cancer-specific survival in non-castrate patients with metastatic prostate cancer. *Prostate*. 2014;74(3):297-305.
40. Luo J, Beer TM, Graff JN. Treatment of Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30(4):336-44.
41. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(8):737-46.
42. Caffo O. [Treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer]. *Recenti progressi in medicina*. 2015;106(1):35-9.
43. Crawford ED, Bennett CL, Andriole GL, Garnick MB, Petrylak DP. The utility of prostate-specific antigen in the management of advanced prostate cancer. *BJU international*. 2013;112(5):548-60.
44. Cheetham PJ. Markers in Prostate Cancer. *Prostate cancer: John Wiley & Sons, Ltd*; 2014. p. 49-71.
45. Izawa JI, Klotz L, Siemens DR, Kassouf W, So A, Jordan J, et al. Prostate cancer screening: Canadian guidelines 2011. *Canadian Urological Association Journal*. 2011;5(4):235-40.
46. Dickinson J, Shane A, Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Singh H, et al. Trends in prostate cancer incidence and mortality in Canada during the era of prostate-specific antigen screening. *CMAJ Open*. 2016;4(1):E73-9.
47. Tabayoyong W, Abouassaly R. Prostate Cancer Screening and the Associated Controversy. *Surg Clin North Am*. 2015;95(5):1023-39.
48. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(13):981-90.
49. Fleshner K, Carlsson SV, Roobol MJ. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nat Rev Urol*. 2017;14(1):26-37.
50. Li J, Berkowitz Z, Hall IJ. Decrease in Prostate Cancer Testing Following the US Preventive Services Task Force (USPSTF) Recommendations. *J Am Board Fam Med*. 2015;28(4):491-3.

51. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Brousseau G, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *The Prostate*. 2004;59(3):311-8.
52. Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, Margreiter M, Taneja SS, Lepor H, et al. Screening for Prostate Cancer: A Review of the ERSPC and PLCO Trials. *Reviews in Urology*. 2009;11(3):127-33.
53. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – Prostate Cancer Mortality at 13 Years of Follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.
54. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg Randomised Prostate Cancer Screening Trial. *The lancet oncology*. 2010;11(8):725-32.
55. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(13):1310-9.
56. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(1).
57. Moyer VA obotUSPSTF. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2012;157(2).
58. RA WAWRERTIDAAVRBDDCGIAKDCS. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *Cancer journal for clinicians*. 2010;60(2).
59. USPSTF. Draft Recommendation Statement - Prostate Cancer: Screening 2017 [Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementDraft/prostate-cancer-screening1>].
60. H. Ballentine Carter PCA, Michael J. Barry, Ruth Etzioni, Stephen J. Freedland, Kirsten Lynn Greene, Lars Holmberg, Philip Kantoff, Badrinath R. Konety, Mohammad Hassan Murad, David F. Penson and Anthony L. Zietman. EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER: AUA GUIDELINE 2013 [Available from: <https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Prostate-Cancer-Detection.pdf>].
61. Network NCC. Prostate cancer early detection 2016 [Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf].
62. Parker C. GS, Heidenreich A., Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26(5).
63. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux GdéedQ. Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi: Cancer de la prostate. 2015.
64. cancer PccI. Lignes directrices pour le dépistage du cancer de la prostate : Analyse de l'environnement. Toronto: 2016.
65. Tawfik A. Prostate-Specific Antigen (PSA)-Based Population Screening for Prostate Cancer: An Economic Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2015;15(11):1-37.
66. Cordeiro ER, Anastasiadis A, Westendarp M, de la Rosette JJMCH, de Reijke TM. Posttherapy Follow-up and First Intervention. *Prostate cancer: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. 211-29.*

67. Vickers AJ, Brewster SF. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *British journal of medical & surgical urology*. 2012;5(4):162-8.
68. Oxley J. Understanding the Histopathology. *Prostate cancer*: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. 34-48.
69. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A, Berney DM. Staging of prostate cancer. *Histopathology*. 2012;60(1):87-117.
70. Tombal B, Lecouvet F. Diagnosis and Management of Metastatic Prostate Cancer. *Prostate cancer*: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. 245-64.
71. Prabhudesai SG, Jacques AET, Sahdev A. Non-Interventional Imaging in Genitourinary Cancer. In: Nargund VH, Raghavan D, Sandler HM, editors. *Urological Oncology*. London: Springer London; 2015. p. 85-134.
72. Richenberg J. Imaging. *Prostate cancer*: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. 72-115.
73. D'Amico AV, Wang RW, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 1998;280(11).
74. Smith NJ, Cross WR. Counseling the Patient with Newly Diagnosed Prostate Cancer, Stage by Stage. *Prostate cancer*: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. 116-35.
75. Koontz BF, Lee WR. External Beam Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. In: Nargund VH, Raghavan D, Sandler HM, editors. *Urological Oncology*. London: Springer London; 2015. p. 731-42.
76. Mir MC, Stephenson AJ. Expectant Management of Localized Prostate Cancer. In: Nargund VH, Raghavan D, Sandler HM, editors. *Urological Oncology*. London: Springer London; 2015. p. 719-30.
77. Klotz L. Active surveillance for men with low-risk, clinically localized prostate cancer 2016 [Available from: <http://www.uptodate.com/contents/active-surveillance-for-men-with-low-risk-clinically-localized-prostate-cancer?topicKey=ONC%2F6922&elapsedTimeMs=4&view=print&displayedView=full>].
78. Boccon-Gibod L. Active Surveillance in the Management of Low-Risk Prostate Cancer. *Prostate cancer*: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. 136-44.
79. Ali A, Tewari A. Radical Surgery. *Prostate cancer*: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. 145-69.
80. Nargund VH. Surgical Aspects of Prostate Cancer Management. In: Nargund VH, Raghavan D, Sandler HM, editors. *Urological Oncology*. London: Springer London; 2015. p. 799-805.
81. Conibear J, Hoskin PJ. Radiation Therapy in the Management of Prostate Cancer. *Prostate cancer*: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. 170-90.
82. Dorff TB, Pinski J. The Hormonal Management of Metastatic Prostate Cancer. In: Nargund VH, Raghavan D, Sandler HM, editors. *Urological Oncology*. London: Springer London; 2015. p. 817-33.
83. Paller CJ, Antonarakis ES. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Design, Development and Therapy*. 2011;5:117-24.
84. Moreira DM, Howard LE, Sourbeer KN, Amarasekara HS, Chow LC, Cockrell DC, et al. Predictors of Time to Metastasis in Castration-resistant Prostate Cancer. *Urology*. 2016;96:171-6.
85. Labrie F. Mechanism of action and pure antiandrogenic properties of flutamide. *Cancer*. 1993;72(S12):3816-27.

86. John H. Observations on certain parts of the animal oeconomy. 1 ed. London: Bibliotheca Osterreichiana; 1786.
87. Miyamoto H, Rahman MM, Chang C. Molecular basis for the antiandrogen withdrawal syndrome. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2004;91(1):3-12.
88. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology*. 2003;61(2, Supplement):3-7.
89. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson B-E, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU international*. 2008;102(11):1531-8.
90. Labrie F, Dupont A, Bélanger A, Emond J, Monfette G. Simultaneous administration of pure antiandrogens, a combination necessary for the use of luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1984;81(12):3861-3.
91. Thompson IM. Flare Associated with LHRH-Agonist Therapy. *Rev Urol*. 2001;3 Suppl 3:S10-4.
92. Trump DL, Havlin KH, Messing EM, Cummings KB, Lange PH, Jordan VC. High-dose ketoconazole in advanced hormone-refractory prostate cancer: endocrinologic and clinical effects. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7(8):1093-8.
93. Siegel A, Ryan CJ. Approaches Targeting Androgen Synthesis (CYP 17 Inhibitors). In: Saad F, Eisenberger MA, editors. *Management of Castration Resistant Prostate Cancer*. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 95-105.
94. Loriaut Y, Massard C, Fizazi K. Resistance to Chemical Castration: Second-Line Hormonal Treatment. In: Bolla M, van Poppel H, editors. *Management of Prostate Cancer: A Multidisciplinary Approach*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 251-9.
95. Lau Y-K, Chadha MK, Litwin A, Trump DL. A dramatic, objective antiandrogen withdrawal response: case report and review of the literature. *Journal of Hematology and Oncology*. 2008;1:21-.
96. Schellhammer PF, Venner P, Haas GP, Small EJ, Nieh PT, Seabaugh DR, et al. Prostate Specific Antigen Decreases After Withdrawal of Antiandrogen Therapy with Bicalutamide or Flutamide in Patients Receiving Combined Androgen Blockade. *The Journal of urology*. 1997;157(5):1731-5.
97. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, et al. Antiandrogen Withdrawal Alone or in Combination With Ketoconazole in Androgen-Independent Prostate Cancer Patients: A Phase III Trial (CALGB 9583). *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(6):1025-33.
98. Bobby C, Liaw WKO. Is Docetaxel Chemotherapy a New Standard of Care for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer? . *THE AMERICAN JOURNAL OF HEMATOLOGY/ONCOLOGY*. 2015;11(9):17-20.
99. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10024):1163-77.
100. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *International journal of clinical practice*. 2011;65(11):1180-92.

101. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(14):1314-25.
102. Saad F, Chi KN, Finelli A, Hotte SJ, Izawa J, Kapoor A, et al. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Canadian Urological Association Journal*. 2015;9(3-4):90-6.
103. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(7):1148-59.
104. Hong JH, Kim IY. Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Korean Journal of Urology*. 2014;55(3):153-60.
105. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The lancet oncology*. 2012;13(10):983-92.
106. Gartrell BA, Saad F. Abiraterone in the management of castration-resistant prostate cancer prior to chemotherapy. *Therapeutic Advances in Urology*. 2015;7(4):194-202.
107. Shah S, Ryan C. Abiraterone acetate for castration resistant prostate cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2010;19(4):563-70.
108. Savage N. Metastasis: Resistance fighters. *Nature*. 2015;528(7582):S128-S9.
109. Cheng HH, Lin DW, Yu EY. Advanced Clinical States in Prostate Cancer. *Urologic Clinics of North America*. 2012;39(4):561-71.
110. Bubendorf L SA, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser TC, Mihatsch MJ. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Human pathology*. 2000;31(5):578-83.
111. Oefelein MG, Agarwal PK, Resnick MI. Survival of patients with hormone refractory prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2004;171(4):1525-8.
112. Pezaro C, Omlin A, Bianchini D, de Bono J. New Therapies in Hormone Relapsed Disease. *Prostate cancer: John Wiley & Sons, Ltd*; 2014. p. 265-86.
113. Pharmacopia US. Novantrone: mitoxantrone for injection - product monograph. IARC monographs.
114. Sanofi-Aventis C. Monographie du produit: Taxotere (docetaxel pour injection). 2016.
115. van Soest RJ, de Morrée ES, Sternberg CN, de Wit R. Cytotoxic Chemotherapy (Taxanes and Taxane Combinations). In: Saad F, Eisenberger MA, editors. *Management of Castration Resistant Prostate Cancer*. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 107-19.
116. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(15):1513-20.
117. Meulenbeld HJ, Hamberg P, de Wit R. Chemotherapy in patients with castration-resistant prostate cancer. *European Journal of Cancer*. 45:161-71.
118. van Soest RJ, de Wit R. Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer: results from the STAMPEDE and CHAARTED trials. *BMC Medicine*. 2015;13:304.

119. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(2):149-58.
120. El-Amm J, Aragon-Ching JB. The changing landscape in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2013;5(1):25-40.
121. Hamberg P, Verhagen PC, de Wit R. When to start cytotoxic therapy in asymptomatic patients with hormone refractory prostate cancer? *Eur J Cancer*. 2008;44(9):1193-7.
122. Cassinello J, Climent MA, Gonzalez del Alba A, Mellado B, Virizuela JA, Spanish Society for Medical O. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(12):1060-6.
123. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, de Wit R, Eisenberger M, Tannock, et al. Treatment of Hormone-Refractory Prostate Cancer with Docetaxel or Mitoxantrone: Relationships between Prostate-Specific Antigen, Pain, and Quality of Life Response and Survival in the TAX-327 Study. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(9):2763.
124. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang Y-CO, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. A Contemporary Prognostic Nomogram for Men with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer: A TAX327 Study Analysis. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(21):6396.
125. Bourke S, Burns RM, Gaynor C. Challenges in generating costs and utilisation rates associated with castration-resistant prostate cancer. 2014. 2014.
126. Kapil Dev Mehta HB. Abiraterone: A review of its pharmacokinetics, pharmacodynamic profile and clinical efficacy. *urology and nephrology open access journal*. 2016;3(3).
127. Han CS, Patel R, Kim IY. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of abiraterone acetate for treating metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2015;11(6):967-75.
128. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;364(21):1995-2005.
129. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The lancet oncology*. 2015;16(2):152-60.
130. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(2):138-48.
131. Feldman JL, Rathkopf D, Morris MJ. The Androgen Receptor as a Therapeutic Target for Castration-Resistant Prostate Cancer. In: Saad F, Eisenberger MA, editors. *Management of Castration Resistant Prostate Cancer*. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 77-94.
132. Rodriguez-Vida A, Galazi M, Rudman S, Chowdhury S, Sternberg CN. Enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015;9:3325-39.
133. Pharma A. Xtandi: monographie de produit. Ontario (Canada): 2016 188577.
134. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(5):424-33.

135. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2012;367(13):1187-97.
136. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
137. Frenette G, Raghavan D. Principles of Chemotherapy for Genitourinary Cancer. In: Nargund VH, Raghavan D, Sandler HM, editors. *Urological Oncology*. London: Springer London; 2015. p. 277-97.
138. Dragomir A, Dinea D, Vanhuysse M, Cury FL, Aprikian AG. Drug costs in the management of metastatic castration-resistant prostate cancer in Canada. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:252.
139. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(3):213-23.
140. Barroso-Sousa R, Drake CG. The Emerging Role of Immunotherapy in Castrate-Resistant Prostate Cancer. In: Saad F, Eisenberger MA, editors. *Management of Castration Resistant Prostate Cancer*. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 121-37.
141. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(5):411-22.
142. Yoo S, Choi SY, You D, Kim C-S. New drugs in prostate cancer. *Prostate international*. 2016;4(2):37-42.
143. Gartrell BA, Saad F. Bone-Targeted Therapy: Rationale and Current Status. In: Saad F, Eisenberger MA, editors. *Management of Castration Resistant Prostate Cancer*. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 139-53.
144. Gartrell BA, Coleman R, Efstathiou E, Fizazi K, Logothetis CJ, Smith MR, et al. Metastatic Prostate Cancer and the Bone: Significance and Therapeutic Options. *European urology*. 2015;68(5):850-8.
145. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):879-82.
146. So A, Chin J, Fleshner N, Saad F. Management of skeletal-related events in patients with advanced prostate cancer and bone metastases: Incorporating new agents into clinical practice. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2012;6(6):465-70.
147. T. Le Bret AC, M. Cavo, P.J. Woll, C. Deleplace, C. Kennedy, P. Schoen, C. Jackisch. The use of bisphosphonates in the management of bone involvement from solid tumours and haematological malignancies – a European survey. *European Journal of Cancer Care*. 2016.
148. Pharma CN. Zometa pour injection: monographie du produit. 2016.
149. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(19):1458-68.
150. Canada A. Xgeva (denosumab): monographie du produit. 2016.

151. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, et al. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(8):745-55.
152. Institute NC. FDA approval for denosumab 2013 [Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-denosumab>].
153. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet*. 2011;377(9768):813-22.
154. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence-Based Guideline. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2011;79(4):965-76.
155. Hoegler D. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer. *Current Problems in Cancer*. 1997;21(3):129-83.
156. Santé OMDL. Soins palliatifs 2015 [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs402/fr/>].
157. Jeyakumar J, Feuer DJ. Palliative Care in Urological Cancer. In: Nargund VH, Raghavan D, Sandler HM, editors. *Urological Oncology*. London: Springer London; 2015. p. 311-22.
158. Valenca LB, Sweeney CJ, Pomerantz MM. Sequencing current therapies in the treatment of metastatic prostate cancer. *Cancer treatment reviews*. 2015;41(4):332-40.
159. van Dodewaard-de Jong JM, Verheul HM, Bloemendal HJ, de Klerk JM, Carducci MA, van den Eertwegh AJ. New Treatment Options for Patients With Metastatic Prostate Cancer: What Is The Optimal Sequence? *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(4):271-9.
160. Yu EY, Oh WK. The metastatic castration-resistant prostate cancer treatment paradigm: more choices, more questions. *Asian J Androl*. 2014;16(3):331-3.
161. Perletti G, Monti E, Marras E, Cleves A, Magri V, Trinchieri A, et al. Efficacy and safety of second-line agents for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. A systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl*. 2015;87(2):121-9.
162. Maughan BL, Luber B, Nadal R, Antonarakis ES. Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study. *Prostate*. 2017;77(1):33-40.
163. CARE. CARE Guidance: Treatment Considerations for mCRPC. 2015.
164. Maughan BL, Antonarakis ES. Androgen pathway resistance in prostate cancer and therapeutic implications. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2015;16(10):1521-37.
165. Maughan BL, Xhou XC, Suzman DL, Nadal R, Bassi S, Schweizer MT, et al. Optimal sequencing of docetaxel and abiraterone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *The Prostate*. 2015;75(15):1814-20.
166. Zhang T, Zhu J, George DJ, Armstrong AJ. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2015;16(4):473-85.
167. Cheng HH, Gulati R, Azad A, Nadal R, Twardowski P, Vaishampayan UN, et al. Activity of enzalutamide in men with metastatic castration resistant prostate cancer is affected by prior treatment with abiraterone and/or docetaxel. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2015;18(2):122-7.
168. Sonpavde G, Bhor M, Hennessy D, Bhowmik D, Shen L, Nicacio L, et al. Sequencing of Cabazitaxel and Abiraterone Acetate After Docetaxel in Metastatic Castration-Resistant Prostate

Cancer: Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Multicenter Community-Based US Oncology Practices. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(4):309-18.

169. Sonpavde G, Wang CG, Galsky MD, Oh WK, Armstrong AJ. Cytotoxic chemotherapy in the contemporary management of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *BJU international*. 2015;116(1):17-29.

170. de Bono JS, Smith MR, Saad F, Rathkopf DE, Mulders PF, Small EJ, et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *European urology*. 2017;71(4):656-64.

171. Azad AA, Leibowitz-Amit R, Eigl BJ, Lester R, Wells JC, Murray RN, et al. A retrospective, Canadian multi-center study examining the impact of prior response to abiraterone acetate on efficacy of docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *The Prostate*. 2014;74(15):1544-50.

172. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E, Brindley C, Lennard Gold G, Shnider B, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *Journal of Chronic Diseases*. 1960;11(1):7-33.

173. Karnofsky DA BJ. Evaluation of chemotherapeutic agents. In: MacLeod CM, editor. *The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer*. New York: Columbia Univ. Press; 1949. p. 191-205.

174. North SA. Assessing the utility of cabazitaxel in mCRPC. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2016;10(3-4):111-2.

175. Ribal MJ, Martínez-Salamanca JI, García Freire C. Current Patterns of Management of Advanced Prostate Cancer in Routine Clinical Practice in Spain. *Prostate cancer*. 2015;2015:186740.

176. oncologie Ccdire. Rôle de l'infirmière pivot en oncologie. 2008.

177. Symonds P, Lord KWE, Mitchell AJ. Life After Urological Cancer – Psychological Issues. In: Nargund VH, Raghavan D, Sandler HM, editors. *Urological Oncology*. London: Springer London; 2015. p. 323-35.

178. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2005;9 Suppl 2:S51-63.

179. Doyle C, Kushi LH, Byers T, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Grant B, et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(6):323-53.

180. Lo C, Calzavara A, Kurdyak P, Barbera L, Shepherd F, Zimmermann C, et al. Depression and use of health care services in patients with advanced cancer. *Canadian Family Physician*. 2013;59(3):e168-e74.

181. Canada S. Comment les médicaments sont examinés au Canada? 2015 [Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/feuilles-information/comment-medicaments-sont-examines-canada.html>].

182. Canada S. Programme d'accès spécial - médicaments 2015 [Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/acces-special/medicaments/programme-acces-special-medicaments-1.html>].

183. FDA. Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use —Questions and Answers - Guidance for Industry 2016 [Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm351261.pdf>].
184. Canada S. Ligne directrice à l'intention de l'industrie et des praticiens - Programme d'accès spécial - médicaments 2013 [Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/acces-special/medicaments/ligne-directrice-intention-industrie-praticiens-programme-acces-special-medicaments-sante-canada-2008.html>].
185. Society AC. Compassionate Drug Use 2016 [Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/clinical-trials/compassionate-drug-use.html>].
186. FDA. Expanded Access (Compassionate Use) 2017 [Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ExpandedAccessCompassionateUse/default.htm>].
187. ACMTS. À propos de l'ACMTS 2017 [Available from: <https://www.cadth.ca/fr/a-propos-de-acmts>].
188. Brad Millson ST, Yvonne Zhang, Wendy Dobson-Belaire, Brett Skinner. L'ACCÈS AUX NOUVEAUX MÉDICAMENTS DANS LES RÉGIMES PUBLICS D'ASSURANCE MÉDICAMENTS : au Canada et dans des pays comparables. 2016.
189. INESSS. À PROPOS DE L'INSTITUT 2017 [Available from: <https://www.inesss.qc.ca/a-propos/a-propos-de-linstitut.html>].
190. INESSS. MÉDICAMENTS D'EXCEPTION [Available from: <https://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/processus-et-criteres-devaluation/medicaments-dexception.html>].
191. LégisQuébec. A-29.01 - Loi sur l'assurance médicaments 2017 [Available from: <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/A-29.01>].
192. RAMQ. Info-Assurance médicaments. 2012.
193. Lorie Ellis M-HL, Laurence Gozalo, Patrick Lefebvre, Elisabetta Malangone-Monaco, Kathleen Wilson, Kathleen A. Foley, R. Scott McKenzie. Treatment patterns of new metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) therapies: Real-world evidence from three datasets. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(7).
194. Zielinski RR, Azad AA, Chi KN, Tyldesely S. Population-based impact on overall survival after the introduction of docetaxel as standard therapy for metastatic castration resistant prostate cancer. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2014;8(7-8):E520-3.
195. Harris V, Lloyd K, Forsey S, Rogers P, Roche M, Parker C. A population-based study of prostate cancer chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23(10):706-8.
196. Engel-Nitz NM, Alemayehu B, Parry D, Nathan F. Differences in treatment patterns among patients with castration-resistant prostate cancer treated by oncologists versus urologists in a US managed care population. *Cancer management and research*. 2011;3:233-45.
197. Renouf D, Kennecke H, Gill S. Trends in chemotherapy utilization for colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2008;7(6):386-9.
198. Ragnhammar P, Brorsson B, Nygren P, Glimelius B, Care SB-gS CoTAiH. A prospective study of the use of chemotherapy in Sweden and assessment of the use in relation to scientific evidence. *Acta Oncol*. 2001;40(2-3):391-411.

199. Chatterjee S, Chen L, Tergas AI, Burke WM, Hou JY, Hu JC, et al. Utilization and Outcomes of Chemotherapy in Women With Intermediate-Risk, Early-Stage Ovarian Cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(6):992-1002.
200. Vinod SK, Hui AC, Esmaili N, Hensley MJ, Barton MB. Comparison of patterns of care in lung cancer in three area health services in New South Wales, Australia. *Intern Med J*. 2004;34(12):677-83.
201. Ng W, Delaney GP, Jacob S, Barton MB. Estimation of an optimal chemotherapy utilisation rate for breast cancer: setting an evidence-based benchmark for the best-quality cancer care. *Eur J Cancer*. 2010;46(4):703-12.
202. Ellis LA, Lafeuille M-H, Gozalo L, Pilon D, Lefebvre P, McKenzie S. Treatment Sequences and Pharmacy Costs of 2 New Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *American health & drug benefits*. 2015;8(4):185-95.
203. Oster G, Lamerato L, Glass AG, Richert-Boe KE, Lopez A, Chung K, et al. Use of intravenous bisphosphonates in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems. *Support Care Cancer*. 2014;22(5):1363-73.
204. Hagiwara M, Delea TE, Cong Z, Chung K. Utilization of intravenous bisphosphonates in patients with bone metastases secondary to breast, lung, or prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2014;22(1):103-13.
205. Le Bret T, Casas A, Cavo M, Woll PJ, Deleplace C, Kennedy C, et al. The use of bisphosphonates in the management of bone involvement from solid tumours and haematological malignancies - a European survey. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016.
206. CARE. Onco-Times: Results of the CARE MCRPC Needs Assessment. 2015.
207. Feifer A. Assessment of urologists experience with abiraterone acetate and with a real-world trial: Results obtained from a Canadian Observational Study in Metastatic Cancer of the Prostate (COSMiC). *ASCO Genitourinary Cancers - Prostate cancer*2017.
208. Borner M, Scheithauer W, Twelves C, Maroun J, Wilke H. Answering patients' needs: oral alternatives to intravenous therapy. *Oncologist*. 2001;6 Suppl 4:12-6.
209. Zobniw CM, Causebrook A, Fong MK. Clinical use of abiraterone in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Research and Reports in Urology*. 2014;6:97-105.
210. McDermott RS, Kloth DD, Wang H, Hudes GR, Langer CJ. Impact of zoledronic acid on renal function in patients with cancer: Clinical significance and development of a predictive model. *J Support Oncol*. 2006;4(10):524-9.
211. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *The New England journal of medicine*. 2003;349(17):1676-9; discussion -9.
212. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(4):302-7.
213. Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie. Bordeaux1998. Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie.
214. Green LW, Glasgow RE. Evaluating the relevance, generalization, and applicability of research: issues in external validation and translation methodology. *Eval Health Prof*. 2006;29(1):126-53.
215. Thomson HJ, Thomas S. External validity in healthy public policy: application of the RE-AIM tool to the field of housing improvement. *BMC Public Health*. 2012;12:633.

Annexes

Tableau XV : Liste des variables collectées durant le projet

Variable	Étiquette	Codification
MRN	Numéro de dossier du patient	
Site	Site où le patient est traité	1 : MUHC, 2 : HGJ
Race	Ethnie	1 : caucasien, 2 : noir, 3 : asiatique
DOB	Date de naissance	
Insurance	Type d'assurance médicale	1 : privée, 2 : RAMQ
Comorbidities	Comorbidités	0 : non, 1 : oui
Comorbidities type	Types de comorbidités	1 : AVC, 2 : artériopathie, 3 : infarctus du myocarde, 4 : diabète, 5 : hypertension, 6 : dyslipidémie, 7 : insuffisance rénale, 8 : insuffisance cardiaque, 9 : combinaison d'au moins deux de 1 à 8, 10 : autres comorbidités
Initial PSA	APS au diagnostic (ng/ml)	
Initial clinical T stage	Stade tumoral initial	1: T1a, 2: T1b, 3: T1c, 4: T2a, 5: T2b, 6: T2c, 7: T3a, 8: T3b. 9: T4, 10: T3, 11: T1, 12: T2, 13: T4a, 14: T4b
Initial Gleason 1	Score de Gleason initial	
Initial pathological T stage	Stade tumoral après la prostatectomie radicale	1 : T1a, 2: T1b, 3: T1c, 4: T2a, 5: T2b, 6: T2c, 7: T3a, 8: T3b. 9: T4, 10: T3, 11: T1, 12: T2, 13: T4a, 14:T4b
Initial Gleason 2	Score de Gleason après la prostatectomie radicale	
Image tests	Tests d'imagerie médicale initiale ou de biopsie	1 : densité minérale osseuse, 2 : scintigraphie osseuse, 3 : rayon X, 4 :

		CT scan, 5 : MRI, 6 : TRUS + biopsie, 7 : ultrason, 8 : biopsie, 9 : TURP + biopsie, 10 : échocardiogramme et doppler, 11 : TEP
Initial mets	Métastases au diagnostic	0 : non, 1 : oui
Initial bone mets	Métastases osseuses initiales	0 : non, 1 : oui
Initial bone mets volume	Ampleur des métastases (selon le nombre de lésions)	1 : haut volume (> 4 lésions osseuses ou lésion viscérale), 2 : bas volume (< 4 lésions osseuses)
Initial lymph nodes	Métastases ganglionnaires initiales	0 : non, 1 : oui
Initial visceral mets	Métastases viscérales initiales	0 : non, 1 : oui
Initial liver mets	Métastases hépatiques initiales	0 : non, 1 : oui
Initial lung mets	Métastases pulmonaires initiales	0 : non, 1 : oui
Initial brain mets	Métastases au cerveau initiales	0 : non, 1 : oui
Initial tx	Traitement initial pour le CP	1 : prostatectomie radicale, 2 : radiothérapie, 3 : radiothérapie + privation androgénique, 4 : radiothérapie + orchidectomie, 5 : surveillance active, 6 : privation androgénique, 7 : privation androgénique + antiandrogène, 8 : prostatectomie radicale + antiandrogène + privation

		androgénique, 9 : orchidectomie, 10 : chimiothérapie + privation androgénique, 11 : antiandrogène, 12 : cystoprostatectomie, 13 : prostatectomie radicale + privation androgénique, 14 : l'observation vigilante, 15 : radiothérapie + privation androgénique + chimiothérapie, 16 : radiothérapie + antiandrogène + privation androgénique, 17 : radiothérapie + antiandrogène, 18 : orchidectomie + privation androgénique, 19 : orchidectomie + antiandrogène, 20 : orchiectomie + prostatectomie radicale, 21 : prostatectomie radicale + antiandrogène.
Initial tx start	Date de début du traitement initial	
Initial tx end	Date de fin du traitement initial	
Initial radiotherapy type	Type de radiothérapie initiale	1 : brachythérapie (BT), 2 : radiothérapie transcutanée (EBRT), 3 : BT + EBRT
Initial ADT type	Type de privation androgénique médicale	1 : agoniste de la LHRH, 2 : antagoniste de la LHRH
Initial ADT name	Nom du médicament utilisé	1 : zoladex, 2 : lupron, 3 : triptorelin 4 : degarelix, 5 : orchidectomie, 6 : buserelin, 7 : superfact, 8 : combinaison

Initial ADT start	Date de début de la privation androgénique	
Initial ADT end	Date de fin de la privation androgénique	
Initial ADT continuous or intermittent	privation androgénique continue ou intermittente	1 : continue, 2 : intermittente, 3 : les deux
Salvage therapy	Traitement de sauvetage	0 : non, 1 : oui
Salvage therapy start	Date de début	
Salvage therapy end	Date de fin	
Salvage therapy type	Type du traitement de sauvetage	1 : radiothérapie, 2 : prostatectomie radicale
AA pre CRPC	Utilisation des antiandrogènes	0 : non, 1 : oui
AA name	Nom de l'antiandrogène	1 : bicalutamide, 2 : flutamide, 3 : nilutamide, 4 : cyprotérone
Mets pre CRPC	Métastases avant le CPRC	0 : non, 1 : oui
CRPC date	Date de CRPC	
CRPC criteria	Critères diagnostiques du CPRC	1 : APS, 2 : métastases, 3 : symptômes (sx), 4 : APS + mets, 5 : APS + sx, 6 : mets + sx, 7 : APS + mets + sx
Mets at CRPC	Métastases au diagnostic du CPRC	0 : non, 1 : oui
bone mets at	Métastases osseuses au	0 : non, 1 : oui

CRPC	diagnostic du CPRC	
bone mets volume at CRPC	étendue des métastases osseuses (selon le nombre de lésions)	1 : haut volume (> 4 lésions osseuses ou lésion viscérale), 2 : bas volume (< 4 lésions osseuses)
lymph nodes at CRPC	Métastases ganglionnaires au diagnostic du CPRC	0 : non, 1 : oui
visceral mets at CRPC	Métastases viscérales au diagnostic du CPRC	0 : non, 1 : oui
liver mets at CRPC	Métastases hépatiques au diagnostic du CPRC	0 : non, 1 : oui
lung mets at CRPC	Métastases pulmonaires au diagnostic du CPRC	0 : non, 1 : oui
brain mets at CRPC	Métastases au cerveau au diagnostic du CPRC	0 : non, 1 : oui
Tx at CRPC	Traitements au CRPC	1 : kétoconazole, 2 : abiraterone, 3 : docetaxel, 4 : vinorelbine, 5 : cabazitaxel, 6 : enzalutamide, 7 : prednisone seule, 8 : mitoxantrone, 9 : dexaméthasone, 10 : bicalutamide, 11 : nilutamide, 12 : retrait des androgènes, 13 : cyprotérone, 14 : zibotentan, 15 : observation, 16 : cabozantinib, 17 : sunitinib, 18 : soins palliatifs, 19 : flutamide + kétoconazole, 20 : paclitaxel, 21 : inhibiteur de l'endoteline, 22 : vinoblastine + estramustine, 23 : flutamide, 24 : figitimumab, 25 : autres (tamoifen, megace, metformin, ARN-

		509)
Tx start	Date de début du traitement	
Tx end	Date de fin du traitement	
Tx cycles	Nombre de cycle de chimiothérapie	
Pre tx sx	Symptômes prétraitement	1 : symptomatique, 2 asymptomatique
Pre tx ECOG	Statut de performance prétraitement	Varie de 0 à 4
Pre tx Mets	Métastases prétraitement	0 : non, 1 : oui
Pre tx bone mets	Métastases osseuses prétraitement	0 : non, 1 : oui
Pre tx bone mets volume	Ampleur des métastases (selon le nombre de lésions)	1 : haut volume (> 4 lésions osseuses ou lésion viscérale), 2 : bas volume (< 4 lésions osseuses)
Pre tx lymph nodes	Métastases ganglionnaires prétraitement	0 : non, 1 : oui
Pre tx visceral mets	Métastases viscérales prétraitement	0 : non, 1 : oui
Pre tx liver mets	Métastases hépatiques prétraitement	0 : non, 1 : oui
Pre tx lung mets	Métastases pulmonaires prétraitement	0 : non, 1 : oui
Pre tx brain mets	Métastases au cerveau prétraitement	0 : non, 1 : oui
Pre tx PSA	APS prétraitement (µg/l)	
Pre Tx testo	Testostérone prétraitement (nmol/l)	
Pre tx ALP	Alkalyne phosphatase prétraitement (IU/l)	

Pre tx LDH	Lactate déshydrogénase prétraitement (IU/l)	
Pre tx HB	Hémoglobine prétraitement (g/l)	
Pre tx serum albumin	Albumine sérique prétraitement (g/l)	
Tx side effects	Effets secondaires	0 : non, 1 : oui
Tx side effects type	Types d'effets indésirables	1 : neutropénie fébrile, 2 : anémie/transfusion, 3 : autres, 4 : 2 + 3
Tx end reason	Raison de fin du traitement	1 : pas de mention, 2 : progression de la maladie, 3 : APS, 4 : mets, 5 : sx, 6 : toxicité, 7 : APS + mets, 8 : APS + sx, 9 : APS + toxicité, 10 : mets + sx, 11 : mets + toxicité, 12 : sx + toxicité, 13 : APS + mets + sx, 14 : APS + mets + tox, 15 : APS + mets+ sx + tox, 16 : mets + sx + tox, 17 : pas de bénéfice clinique, 18 : bonne réponse, 19 : maladie stable, 20 : complétion des cycles de chimiothérapie planifiés, 21 : décision du patient, 22 : décision du médecin, 23 : refus de l'assurance de prolonger l'autorisation, 24 : décès, 25 : travail dentaire, 26 : APS + tox + sx, 27 : perte au suivi, 28 : ECOG > 3 patient très fragile
Tx ER visit 30	Visite aux urgences durant	0 : non, 1 : oui

days	le premier mois de traitement	
Tx IPO 1 st mo	Infirmière pivot durant le 1 ^e mois de traitement	0 : non, 1 : oui
Tx IPO 2nd mo	Infirmière pivot durant le 2 ^e mois de traitement	0 : non, 1 : oui
Tx IPO 3 rd mo	Infirmière pivot durant le 3 ^e mois de traitement	0 : non, 1 : oui
IPO mCRPC	Infirmière pivot durant le CPRCm	0 : non, 1 : oui
PSY mCRPC	Psychologue durant CPRCm	0 : non, 1 : oui
Nutri with chemo	Nutritionniste lors de la chimiothérapie	0 : non, 1 : oui
Chemo refusal or unfit	Refus ou non-admissibilité à la chimiothérapie	1 : non admissible, 2 : refus
RCT during CRPC	Participation dans un ECR	0 : non, 1 : oui
RCT type	Type de l'ECR	1 : abiraterone avant docetaxel, 2 : docetaxel, 3 : abi post docetaxel, 4: cabazitaxe, 5 : enzalutamide, 6 : autres, 7 : plusieurs
oncologist	Nom de l'oncologue traitant	Confidentiel
radiooncologist	Nom du radio-oncologue traitant	Confidentiel
Urologist	Nom de l'urologue traitant	Confidentiel
Referring MD	Nom du référent	Confidentiel
Oncologist first visit	Date de 1 ^{re} visite avec un oncologue	

Radiooncologist first visit	Date de 1 ^{re} visite avec un radio-oncologue	
Pal RT	radiothérapie palliative	0 : non, 1 : oui
Pal RT start	Date de début de la radiothérapie	
Pal RT end	Date de fin de la radiothérapie	
Pal RT type	Type de radiothérapie palliative	1 : EBRT, 2 : BT
Pal RT fraction	Type de fractionnement	1 : une seule fraction, 2 : plusieurs fractions
Pal RT fraction number	Nombre de fractions	
Pal RT emergency visits during 1st month	Visite aux urgences durant le premier mois de traitement	0 : non, 1 : oui
Pal RT site	Site de la radiothérapie palliative	1 : colonne vertébrale, 2 : ganglion lymphatique, 3 : hanche, 4 : épaule, 6 : dos, 6 : cerveau, 7 : vessie, 8 : fémur, 9 : plusieurs, 10 : bras, 11 : humérus, 12 : ilium, 13 : sacrum, 14 : scapula, 15 : sternum, 16 : pelvis, 17 : foie, 18 : jambe, 19 : clavicule, 20 : penis, 22 : aine, 23 : poumon, 24 : cou, 25 : côte, 26 : prostate
Pal RT reason	Raison de la radiothérapie palliative	1 : douleur, 2 : métastase au cerveau, 3 : compression de la colonne, 4 : hématurie, 5 : diminution de la taille

		des mets, 6 : nouvelle métastase
Pal RT refusal	Refus de la radiothérapie	0 : non, 1 : oui
BTTx	Thérapie osseuse	0 : non, 1 : oui
BTTx type	Type de thérapie osseuse	1 : dénosumab, 2 : acide zolédronique, 3 : clodronate, 4 : dénosumab + acide zolédronique, 5 : autres (pamidronate)
Dental exam pre tx	Examen dentaire prétraitement	0 : non, 1 : oui
BTTx start	Date de début	
BTTx end	Date de fin	
Ostéonécrose de la mâchoire		0 : non, 1 : oui
BTTx side effects	Effets secondaires	0 : non, 1 : oui
BTTx emergency visits during 1st month	Visite aux urgences durant le premier mois de traitement	0 : non, 1 : oui
BTTx stop side effects	Arrêt de la thérapie osseuse à cause des effets indésirables	0 : non, 1 : oui
Last visit	Date de la dernière visite	
Death	décès	0 : non, 1 : oui
Death cause	Cause du décès	1 : CP, 2 : autres