

Approches pratiques de la prise en charge du cancer de la prostate métastatique non traité par castration ou sensible à la castration

Octobre 2020

Sous la direction de :

D^r Ricardo Rendon, FRCSC

D^r Alan So, FRCSC



Association
des **U**rologues
du Canada

La voix de l'urologie au **Canada**

cua.org

Ce livret a été réalisé grâce au financement d'Astellas Pharma Canada, Inc. sous forme de subvention à l'éducation.

Sous la direction de :

D^r Ricardo Rendon, FRCSC

Professeur, Département d'urologie

Régie de la santé de la Nouvelle-Écosse et Université Dalhousie

Directeur, Équipe d'oncologie génito-urinaire

Programme de la Régie de la santé de la Nouvelle-Écosse contre le cancer

Vice-président, Éducation, Association des urologues du Canada

D^r Alan So, FRCSC

Professeur agrégé

Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique

Directeur, Groupe sur les tumeurs génito-urinaires, BC Cancer

Directeur de recherche, Programme d'uro-oncologie de l'Université de la Colombie-Britannique

Chargé de recherche principal

Vancouver Prostate Centre

Contributeurs

D^r Jack Barkin, FRCSC

Professeur clinicien

Division d'urologie, Université de Toronto

Urologue

Hôpital Humber River

Hôpital général de Toronto, Toronto (Ontario)

D^r Geoffrey Gotto, MSP, FRCSC

Professeur agrégé de clinique

Départements de chirurgie et d'oncologie, Université de Calgary

Uro-oncologue

Institut d'urologie du sud de l'Alberta, Calgary (Alberta)

D^r Troy Sitland, FRCSC

Professeur adjoint

Division d'urologie, Université Dalhousie

Urologue

L'Hôpital de Moncton

PDG de l'AUC

Tiffany Pizioli, MBA

Association des urologues du Canada

185, avenue Dorval, bureau 401

Dorval (Québec) Canada H9S 5J9

Approches pratiques de la prise en charge du cancer de la prostate métastatique non traité par castration ou sensible à la castration

Ce document est protégé par les droits d'auteur. Tous les droits sont réservés par l'éditeur, qu'il s'agisse de la totalité ou d'une partie du matériel, en particulier les droits de traduction, réimpression, réutilisation des illustrations, citation, diffusion, reproduction sur microfilms ou de toute autre manière physique, et transmission ou stockage et récupération d'information, adaptation électronique ou logicielle, ou par une méthodologie similaire ou non connue aujourd'hui ou qui sera développée par la suite. Sont dispensés de cette réserve légale de brefs extraits utilisés lors de revues ou d'analyses scientifiques ou dans du matériel fourni dans le but précis d'être saisis et exécutés sur un système informatique, en vertu des dispositions de la *Loi sur le droit d'auteur* sur les lieux occupés par l'éditeur, dans sa version actuelle, et la permission d'utilisation doit toujours être obtenue auprès de l'Association des urologues du Canada (AUC). La permission d'utiliser ce matériel peut être obtenue directement auprès du Bureau corporatif de l'AUC, en communiquant avec Denise Toner à l'adresse denise.toner@cua.org; ou par l'entremise de Copibec, Société québécoise de gestion collective des droits de reproduction, sise au 606, rue Cathcart, bureau 810, Montréal (Québec) Canada H3B 1K9, téléphone : 514 288-1664 ou 1 800 717-2022 (sans frais). Les violations sont passibles de poursuites en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur*.

L'utilisation de noms descriptifs généraux, de noms enregistrés, de marques de commerce, de marques de service, etc., dans cette publication n'implique pas, même en l'absence d'une déclaration spécifique, que ces noms sont exemptés des lois et règlements de protection pertinents et donc gratuits et libres de droits. Bien que les conseils et l'information contenus dans ce manuel soient considérés véridiques et exacts à la date de publication, ni les auteurs ni les réviseurs et ni l'éditeur n'assument de responsabilité légale en cas d'erreurs ou d'omissions. L'éditeur ne donne aucune garantie, expresse ou implicite, en ce qui concerne le matériel contenu dans le présent document.

Toute utilisation de l'information contenue dans ce manuel est à la discrétion du lecteur. L'éditeur décline expressément toute responsabilité découlant directement ou indirectement de l'application de toute information contenue dans ce manuel.

© 2020, Association des urologues du Canada

Association des urologues du Canada
185, avenue Dorval, bureau 401
Dorval (Québec) H9S 5J9

www.cua.org

L'Association des urologues du Canada est la Voix de l'urologie au Canada. Sa mission est de représenter tous les urologues canadiens et leur servir de porte-parole, et de favoriser le dévouement de tous les membres de la profession envers les plus hautes normes possible de soins urologiques pour les Canadiens et les Canadiennes.

Table des matières

Introduction	5
Prise en charge du cancer de la prostate métastatique non traité par castration ou sensible à la castration (CPNCm/CPSCm)	7
Évolution de la maladie	7
Définitions et terminologie	8
Algorithme de prise en charge d'un CPSCm diagnostiqué récemment	9
Traitement par privation androgénique	10
Stadification du cancer de la prostate diagnostiqué récemment	11
Établissement du pronostic	12
Consultation multidisciplinaire	13
Traitement du CPSCm diagnostiqué récemment	14
Application des recommandations aux cas de référence	18
L'imagerie pendant le traitement du CPSCm	22
Considérations pour le séquençage des traitements	22
Principaux essais cliniques sur le CPNCm et le CPSCm	23
Essais cliniques	23
Essai ARCHES	24
Essai CHAARTED	25
Essai ENZAMET	26
Essai GETUG-AFU 15	27
Essai HORRAD	28
Essai LATITUDE	29
Essai STAMPEDE	30
Essai TITAN	33
Profils des traitements médicamenteux	35
Évaluation initiale	35
Les traitements du cancer de la prostate	36
Acétate d'abiratéron + prednisone	36
Apalutamide	38
Enzalutamide	40
Docétaxel	42
Traitements ciblant les os	44
Alendronate	44
Denosumab	46
Acide zolédronique	48

Suite à la page suivante

Table des matières (suite)

Prise en charge des effets toxiques courants des traitements	51
Santé des os	51
Fatigue	52
Maladies cardiovasculaires : stratégies de prévention	53
Hypertension	53
Anomalies des tests de la fonction hépatique	54
Éruptions cutanées	55
Effets toxiques neurocognitifs	56
Ressources	57
Indice fonctionnel ECOG	57
Classification du fardeau d'un CPNCm/CPSCm	57
L'outil d'évaluation du risque de fractures FRAX®	57
Acronymes et abréviations	58
Références	60

Introduction

Au cours des cinq dernières années, de récents essais cliniques ont permis de mettre en lumière des traitements pouvant prolonger la vie des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique non traité par castration ou sensible à la castration (CPNCm/CPSCm). Dans certains de ces essais, la stratification des patients selon le volume tumoral et la catégorie de risque a des répercussions sur la prise en charge clinique de la maladie. En réponse à ces avancées, le Groupe canadien d'oncologie urologique (CUOG) a publié en février 2020, conjointement avec l'Association des urologues du Canada (AUC), un guide de pratique (So AI *et al.* *Can Urol Assoc J* 2020;14(2):17-23) afin de contribuer à l'optimisation des soins cliniques chez cette population de patients.

Le manuel *Approches pratiques de la prise en charge du cancer de la prostate métastatique non traité par castration ou sensible à la castration* est dans la lignée du guide de pratique publié récemment. Il a pour objet de fournir une vue d'ensemble des aspects pratiques de la prise en charge des patients tout au long de leur traitement : évaluation des patients, options de traitement ainsi que surveillance et prise en charge des effets toxiques des traitements, notamment. Les renseignements présentés dans le présent manuel ne constituent pas des recommandations absolues; il s'agit plutôt d'alimenter des discussions avec le patient et l'équipe multidisciplinaire, tant au sujet des traitements à court et à long terme qu'au sujet de la prise en charge du patient.

Le statut d'approbation par Santé Canada des produits mentionnés ci-après reflète les indications d'utilisation de ces produits au moment de la publication du manuel. Veuillez consulter les monographies des différents produits (accessibles par la *Base de données sur les produits pharmaceutiques* de Santé Canada) pour en connaître les indications d'utilisation actuelles. L'Association des urologues du Canada entend mettre à jour le contenu du présent manuel au fur et à mesure de l'évolution des traitements et de la mise en marché de nouveaux agents thérapeutiques. Nous serons heureux de recevoir vos commentaires à ce sujet, puisqu'ils nous permettront de nous assurer que ce manuel constitue une ressource utile dans l'exercice de votre profession.

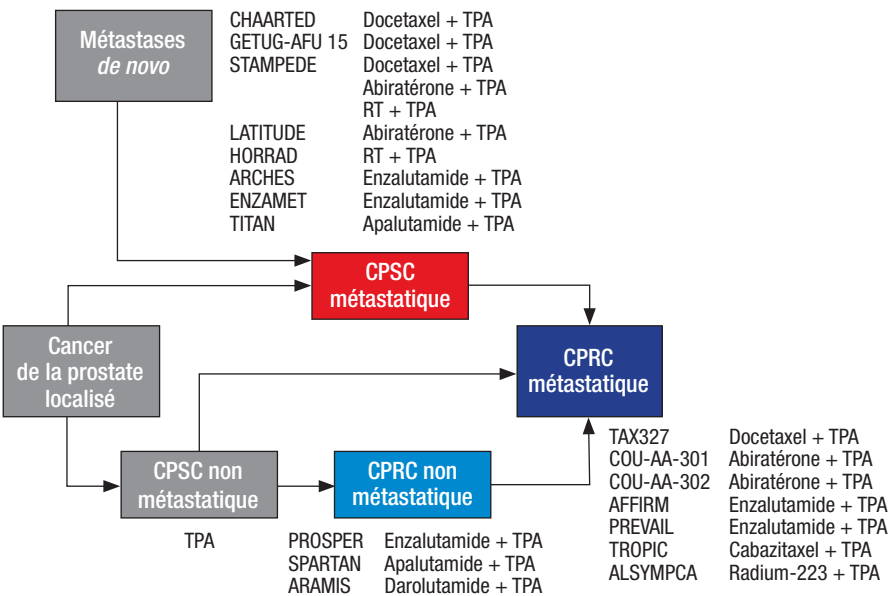
CPNCm
CPSCm

Prise en charge du cancer de la prostate métastatique non traité par castration ou sensible à la castration

Évolution de la maladie

Au fil des dernières décennies, la recherche clinique a permis de mieux définir les différentes phases de l'évolution du cancer de la prostate. Cette redéfinition a entraîné d'importantes modifications dans le mode d'évaluation du cancer de la prostate de stade avancé, sa stadification, son traitement et la surveillance de son évolution. Les dernières avancées thérapeutiques ont non seulement permis de rallonger la durée globale de survie, mais aussi mis en lumière l'importance de se fixer des objectifs intermédiaires, comme celui de retarder l'évolution d'un cancer de la prostate d'un état sensible à la castration (que l'on appelle habituellement un cancer de la prostate hormonosensible) vers un état de résistance à la castration.

Le continuum du cancer de la prostate : évolution et essais cliniques



D'après Aggarwal RR *et al. Oncology* (Williston Park) 2017;31(6):467-74.

CPRC : cancer de la prostate résistant à la castration; CPSC : cancer de la prostate sensible à la castration.

Définitions et terminologie : CPNC, CPSC, CPHS

La terminologie utilisée dans les essais cliniques et la littérature médicale évolue au fil des avancées de la recherche clinique sur les stratégies de traitement du cancer de la prostate métastatique. Les stades de la maladie ont été décrits selon le moment et la durée d'exposition à un TPA ou le moment de l'orchidectomie, ainsi que selon la réponse de la maladie à la castration chimique ou chirurgicale. Un certain manque d'uniformité subsiste, mais les concepts généraux sont présentés ci-dessous.

Cancer de la prostate non traité par castration (CPNC)

- Aucun traitement actuel ou passé par TPA ou orchidectomie (aucune suppression de la testostérone)
- Réponse à la castration chimique ou chirurgicale attendue

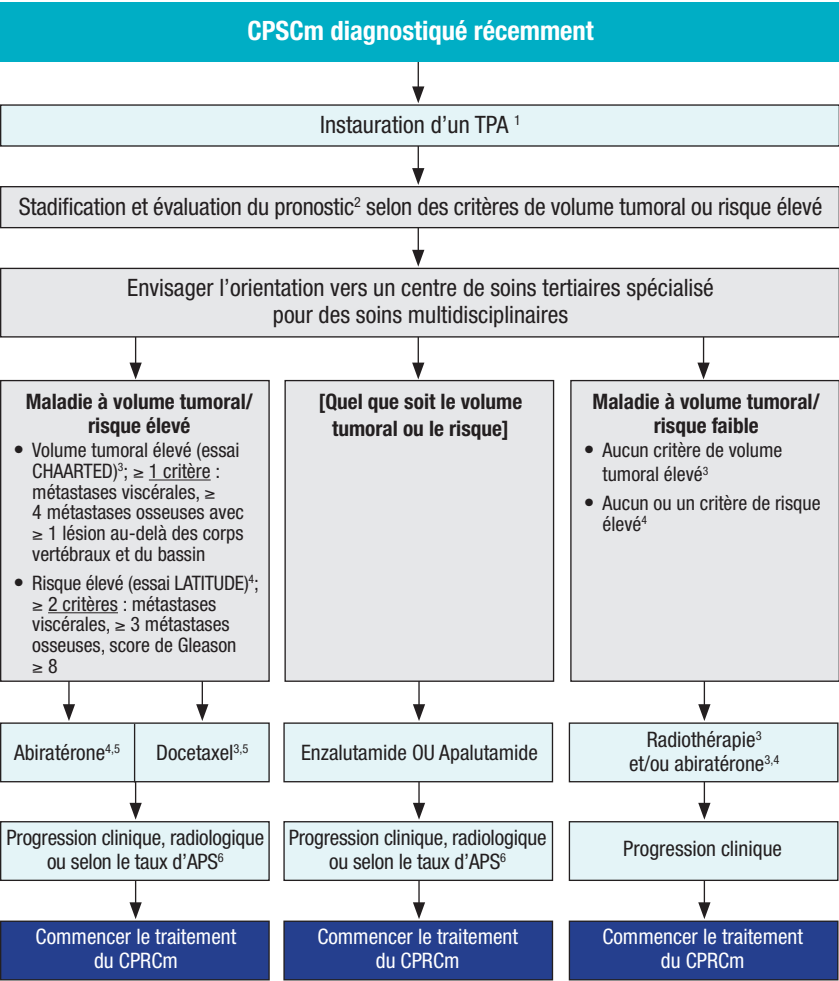
Cancer de la prostate sensible à la castration (CPSC)

- Aucun antécédent de TPA (castration chimique ou chirurgicale) OU aucune preuve de progression de la maladie sous TPA pendant une période donnée en cas de maladie localisée
 - TPA pour CPSCm instauré récemment (p. ex. dans les 6 derniers mois)
 - TPA antérieur administré pour le traitement d'un cancer de la prostate localisé pendant une période donnée (p. ex. 2 ou 3 ans) sans progression de la maladie
- Réactif à la castration chimique ou chirurgicale (c.-à-d. réactif à la suppression de testostérone)

Cancer de la prostate hormonosensible (CPHS)

- Les essais utilisant le terme « CPHS » portaient sur des populations de patients semblables à celles des essais sur le « CPSC », excepté le fait que le TPA était autorisé en cas de cancer métastatique sans progression de la maladie.

Algorithme de prise en charge d'un CPSCm diagnostiqué récemment



D'après So Al *et al. Can Urol Assoc J* 2020;14(2)17-23.

1. Vérifier que le taux de testostérone a atteint le taux associé à la castration.
2. Envisager la vérification des taux de phosphatase alcaline comme facteur pronostique (Gravis *et al. Eur Urol* 2015;68:196-204).
3. Patients repérés selon les critères de l'essai CHAARTED (Sweeney *et al. N Engl J Med* 2015;373:737-46).
4. Patients repérés selon les critères de l'essai LATITUDE (Fizazi *et al. N Engl J Med* 2017;377:352-60).
5. Au besoin, proposer un autre agent thérapeutique aux patients ne pouvant recevoir ni le docetaxel, ni l'abiraterone pour des raisons médicales ou par choix personnel.
6. La progression selon le taux d'APS est définie par les critères du PCWG2.

Traitement par privation androgénique (TPA)

- **Guide de pratique : Un TPA doit être amorcé dans les cas récemment diagnostiqués de CP métastatique (données de niveau 1, forte recommandation).**
- **Guide de pratique : Le TPA continu est la norme de soins pour le CP métastatique; un TPA intermittent peut être envisagé chez certains patients.**
- La progression du cancer de la prostate est due en grande partie à la signalisation des récepteurs des androgènes; la testostérone joue un rôle prépondérant dans le CPNCm *de novo*.
- Le TPA constitue la première étape dans la prise en charge d'un CPNCm :
 - Castration chirurgicale (orchidectomie)
 - Agents pharmacologiques (agonistes de l'hormone de libération de la gonadotrophine [GnRH] ou antagonistes de la GnRH).
- Vérifier que le taux de testostérone a atteint le taux associé à la castration
 - Certaines données portent à croire que le taux de testostérone a une valeur pronostique (un taux < 0,7 nmol/L est associé à de meilleurs résultats); cependant, peu de données appuient le fait qu'un changement de forme de TPA pour abaisser ce taux permet d'obtenir de meilleurs résultats.
 - Par ailleurs, ces données ne s'appliquent qu'au TPA administré seul, et non en association avec des traitements ciblant l'axe androgènes-récepteurs androgéniques.
- Un traitement précoce est associé à une amélioration de la survie et à une diminution du taux de complications squelettiques par rapport à un traitement différé; il peut être nécessaire en cas d'utilisation d'autres agents par voie générale.
- Un TPA continu doit être utilisé, et il est obligatoire lorsqu'il est administré en concomitance avec des traitements du CPNCm par voie générale.
- Un TPA intermittent (dont les cycles sont fonction des valeurs du taux d'APS) ne devrait être utilisé que chez certains patients qui devront être suivis de près (p. ex. faible volume, importantes affections concomitantes, bonne réponse avec un nadir du taux d'APS < 0,2 ng/mL après l'instauration du TPA).
- Surveiller l'apparition d'effets secondaires.

Stadification du cancer de la prostate diagnostiqué récemment

- **Guide de pratique :** Dans les cas récemment diagnostiqués, il faut procéder à la stadification du CP par tomodensitométrie (TDM) de l'abdomen et du pelvis et scintigraphie osseuse (au ^{99m}Tc -MDP) chez les hommes présentant des caractéristiques associées à un risque élevé : **APS > 20 ng/mL, score de Gleason > 7, stade clinique T3 ou supérieur (données de niveau 3, forte recommandation).**
- Effectuer un examen clinique et une évaluation des caractéristiques de la maladie pour en déterminer le stade.
- Imagerie classique pour la stadification :
 - scintigraphie osseuse au méthylène diphosphonate marqué au technétium ^{99m}Tc -MDP) pour vérifier la présence de métastases osseuses;
 - TDM abdomino-pelvienne pour vérifier la présence de lymphadénopathie et de métastases viscérales.
- Une TDM du thorax peut être envisagée chez les patients atteints d'une maladie à risque élevé, car les poumons constituent le siège le plus fréquent des métastases viscérales.
- Le rôle de la tomographie par émission de positrons (TEP)/TDM ciblant l'APS membranaire (APSM) n'est à l'heure actuelle pas bien défini à ce stade de la maladie.

Établissement du pronostic

- **Guide de pratique : Les patients ayant reçu un diagnostic de CP métastatique doivent être classés comme étant à volume élevé/risque élevé ou à faible volume/faible risque selon les résultats de l'imagerie classique et de la biopsie du cancer de la prostate pour l'établissement du pronostic (données de niveau 2, faible recommandation).**
- La classification décrite ci-dessus se fonde sur les critères prospectifs définis pour les essais CHAARTED et LATITUDE.
- Effectuer un examen clinique et une évaluation des caractéristiques de la maladie pour établir un pronostic et déterminer les options thérapeutiques à utiliser.
- Caractéristiques indicatrices des pronostics les plus défavorables (données probantes principales : essais SWOG8894 et GETUG-AFU 15) :
 - Tumeur du squelette appendiculaire (lésions osseuses dans la poitrine, dans le crâne et/ou aux extrémités)
 - Moins bon indice fonctionnel
 - Taux d'APS > 65 ng/mL
 - Score de Gleason ≥ 8
 - Taux de phosphatase alcaline élevé
 - Douleur de forte intensité
 - Anémie
 - Taux de lactate déshydrogénase (LDH) élevé
- Le fardeau de la maladie (défini selon des critères radiologiques ou selon le taux d'APS) et les tumeurs de haut grade (score de Gleason ≥ 8) laissent présager un pronostic plus sombre.

Essai	Classification selon le fardeau de la maladie ou le risque	
Essai CHAARTED	Volume élevé = répondant à <u>≥ 1 critère</u> : • Métastases viscérales • ≥ 4 lésions osseuses avec ≥ 1 lésion au-delà des corps vertébraux et du bassin	Volume faible = ne répondant à <u>aucun des critères de volume élevé</u> (tous les autres CPNCm/CPSCm)
Essai LATITUDE	Risque élevé = répondant à <u>≥ 2 critères</u> : • Métastases viscérales • ≥ 3 lésions osseuses • Score de Gleason ≥ 8	Risque faible = répondant à <u>< 2 critères de risque élevé</u> : • Métastases viscérales • ≥ 3 lésions osseuses • Score de Gleason ≥ 8

• Remarque :

- Seuls les patients présentant un CPSC associé à un risque élevé pouvaient être recrutés pour l'essai LATITUDE.
- Les analyses exploratoires et *a posteriori* de l'essai STAMPEDE ont été fondées sur les critères des essais CHAARTED et LATITUDE.
- Les patients ayant participé aux essais ARCHES et ENZAMET ont été stratifiés (volume faible vs élevé) selon les critères de l'essai CHAARTED.
- L'essai TITAN comprenait une analyse préspecifiée selon le volume, adaptée selon les définitions de l'essai CHAARTED.

Consultation multidisciplinaire

- **Guide de pratique : Les hommes atteints de CPNCm/CPSCm doivent être évalués par une équipe multidisciplinaire dans la mesure du possible (données de niveau 3, forte recommandation).**
- Discuter des options de traitement dans un cadre multidisciplinaire
 - Il peut être nécessaire d'obtenir l'avis d'un urologue, d'un oncologue médical et d'un radio-oncologue afin de fournir des soins optimaux aux patients.
- Les patients dont la maladie est à faible risque peuvent être traités dans un établissement local si l'équipe soignante accepte d'instaurer le traitement.
- S'il n'existe pas d'établissement local adéquat pour la prise en charge, envisager l'orientation du patient vers un centre de soins tertiaires spécialisé et mettre en place une stratégie de prise en charge conjointe, au besoin.
- Envisager l'inclusion des patients dans des essais cliniques quand c'est possible.

Traitement du CPSCm diagnostiqué récemment

Les pages suivantes décrivent les décisions de prise en charge aux différentes étapes de l'algorithme de traitement du CPSCm. Les cas de référence ont été créés selon des profils de patients fréquemment rencontrés en pratique clinique afin de favoriser l'application des recommandations. Pour chaque catégorie de patients, les choix de traitements existants sont passés en revue, puis un résumé de prise en charge de quatre cas de référence est exposé.

Cas de référence

1^{er} cas de référence : CPNCm/CPSCm, maladie métastatique à volume élevé et/ou à risque élevé

2^e cas de référence : CPNCm/CPSCm, maladie métastatique à faible volume et/ou à faible risque

3^e cas de référence : CPNCm/CPSCm, quel que soit le volume tumoral ou le risque

4^e cas de référence : CPNCm/CPSCm, traité antérieurement par chimiothérapie

Patients atteints d'un CPSCm diagnostiqué récemment à volume tumoral/risque élevé

CPSCm à volume tumoral élevé

- **Guide de pratique : Le docetaxel (75 mg/m² toutes les trois semaines pendant six cycles) en concomitance avec le TPA est une option chez les hommes atteints de CPNCm/CPSCm présentant un bon indice fonctionnel et un cancer métastatique à volume élevé, défini comme suit : présence de métastases viscérales, ou quatre lésions osseuses ou plus dont au moins une est située au-delà des corps vertébraux et du bassin (données de niveau 1, forte recommandation).**
- Données probantes principales : essais évaluant l'utilisation de l'association docetaxel + TPA par rapport au TPA seul pour le traitement d'un CPNCm/CPSCm
 - Essai CHAARTED : dans l'ensemble, amélioration de la SG (volume tumoral élevé et faible) sous docetaxel + TPA; selon les analyses par sous-groupes, ce bienfait s'est maintenu chez les patients présentant une maladie à volume tumoral élevé.
 - Analyse *a posteriori* de l'essai GETUG-AFU 15 : tendance non significative vers une meilleure SG dans la population à volume tumoral élevé.
 - Analyse commune des essais CHAARTED et GETUG-AFU 15 par Gravis *et al.*, 2018 : confirmation du bienfait en cas de maladie à volume tumoral élevé.
 - Analyse *a posteriori* non spécifiée au préalable de l'essai STAMPEDE : la SG n'était pas significative sur le plan statistique pour les maladies à volume tumoral élevé ou faible.
 - Méta-analyse des essais CHAARTED, GETUG-AFU 15 et STAMPEDE : bienfait de l'ajout du docetaxel au TPA pour le traitement d'un CPNCm/CPSCm.

CPSCm à risque élevé

- **Guide de pratique : On peut aussi envisager une chimiothérapie à base de docetaxel chez les patients atteints de CPNCm/CPSCm « à risque élevé » (définis comme répondant à au moins deux des critères suivants : score de Gleason de 8 à 10, métastases viscérales et trois métastases osseuses ou plus) et ayant un bon indice fonctionnel (données de niveau 1, forte recommandation).**
- Données probantes principales : selon l'essai STAMPEDE, l'association docetaxel + TPA présente des avantages en matière de survie par rapport à un TPA seul chez les patients présentant une maladie métastatique à risque élevé.
- **Guide de pratique : L'acétate d'abiratéron (1 000 mg par jour) associé à la prednisone (5 mg par jour) et au TPA est une option pour les patients atteints de CPNCm présentant au moins deux des trois caractéristiques suivantes : score de Gleason ≥ 8 , présence de trois lésions ou plus à la scintigraphie osseuse ou présence de métastases viscérales mesurables (données de niveau 1, forte recommandation).**
- Données probantes principales : essais portant sur la comparaison de l'association abiratéron + prednisone + TPA par rapport à l'association placebo + TPA
 - Essai LATITUDE : l'association abiratéron + prednisone + TPA a entraîné une amélioration de la SG chez les patients présentant un CPNCm/CPSCm.
 - Analyse par sous-groupes de l'essai STAMPEDE : amélioration de la SG sous abiratéron + prednisone + TPA chez les patients présentant un CPNC métastatique (mais pas chez les patients présentant un CP à risque élevé localement avancé).

Patients atteints d'un CPSCm diagnostiqué récemment à volume tumoral/risque faible

- **Guide de pratique : Chez les patients présentant un cancer métastatique de faible volume, il faut envisager une radiothérapie externe dirigée vers la prostate (données de niveau 2, forte recommandation).**
- Données probantes principales : essais comparant l'association radiothérapie externe + TPA par rapport au TPA seul pour le traitement d'un CPNCm
 - Essai HORRAD : répercussions de la radiothérapie externe les plus positives en cas de CPNCm avec < 5 métastases et aucune douleur osseuse.
 - Essai STAMPEDE (volet consacré à la radiothérapie externe) : amélioration de la SG chez les patients présentant un faible fardeau métastatique au départ (d'après les critères de l'essai CHAARTED) avec la radiothérapie externe (selon une deuxième analyse).

Suite à la page suivante

- Confirmation par la méta-analyse STOPCAP des bienfaits d'une radiothérapie externe chez les hommes présentant < 5 métastases osseuses.
- Les avantages théoriques du traitement du CP primitif comprennent : la réduction des effets secondaires locaux dus à la progression de la maladie pendant le CPRCm, l'élimination d'une source de cytokines et de facteurs de croissance susceptibles d'induire la progression de la maladie, possibilité d'effets abscopaux.
- Envisager sérieusement l'orientation de ces patients vers un radio-oncologue.
- **Guide de pratique : Le docetaxel associé au TPA peut également être une option pour les patients atteints de CPNCm/CPSCm présentant un bon indice fonctionnel et une maladie à faible volume (données de niveau 2, faible recommandation).**
- Données probantes principales : essais évaluant l'utilisation de l'association docetaxel + TPA par rapport au TPA seul pour le traitement d'un CPNCm/CPSCm
 - Essai CHAARTED : dans l'ensemble, amélioration de la SG (quel que soit le volume tumoral) sous docetaxel + TPA; cependant, selon les analyses par sous-groupes, ce bienfait n'était pas présent chez les patients présentant une maladie à faible volume tumoral.
 - Analyse commune des essais CHAARTED et GETUG-AFU 15 par Gravis *et al.*, 2018 : confirmation de l'absence de bienfait en cas de maladie à faible volume tumoral.
 - Analyse *a posteriori* non spécifiée au préalable de l'essai STAMPEDE : la SG n'était pas significative sur le plan statistique pour les maladies à volume tumoral élevé ou faible.
 - Méta-analyse des essais CHAARTED, GETUG-AFU 15 et STAMPEDE : bienfait de l'ajout du docetaxel au TPA pour le traitement d'un CPNCm/CPSCm.
- **Guide de pratique : L'acétate d'abiratéron (1 000 mg par jour) associé à la prednisone (5 mg par jour) et au TPA peuvent être envisagés chez les patients atteints de CPNCm à faible volume (données de niveau 3, faible recommandation).**
- Données probantes principales :
 - Analyse par sous-groupes de l'essai STAMPEDE : amélioration de la SG sous abiratéron + prednisone + TPA chez les patients présentant un CPNC métastatique (mais pas chez les patients présentant un CP à risque élevé localement avancé); l'effet du fardeau tumoral n'a pas été rapporté.
 - L'analyse *a posteriori* de l'essai STAMPEDE selon les critères de l'essai CHAARTED (volume tumoral élevé ou faible) porte à croire à un avantage en cas de maladie à faible volume tumoral.

Suite à la page suivante

Traitement des patients atteints de CPNCm/CPSCm, quel que soit le volume tumoral ou le risque

- **Guide de pratique : L'enzalutamide (160 mg/jour) est une option de traitement pour les cas de CPNCm/CPSCm, quel que soit le volume de la maladie (données de niveau 1, forte recommandation).**
- **Guide de pratique : L'enzalutamide peut être envisagé chez les patients atteints de CPSCm ayant déjà été traités par une chimiothérapie à base de docetaxel (utilisation séquentielle) (données de niveau 1, faible recommandation).**
- Données probantes principales : selon l'essai ARCHES, l'association enzalutamide + TPA a amélioré la survie sans progression radiologique (SSPr) par rapport à l'association placebo-TPA chez les patients atteints de CPNCm/CPSCm.
 - Ce bienfait a été constaté quel que soit le volume tumoral, tant dans le sous-groupe de patients ayant reçu une chimiothérapie (jusqu'à 6 cycles de docetaxel) que dans celui des patients n'en ayant jamais reçu.
- **Guide de pratique : L'enzalutamide ne doit pas être utilisé en association (en concomitance) avec le docetaxel pour traiter le CPNCm/CPSCm (données de niveau 2, forte recommandation).**
- Données probantes principales : selon l'essai ENZAMET, l'association enzalutamide + TPA a amélioré la SG par rapport à l'association antiandrogène non stéroïdien + TPA chez les patients atteints de CPNCm/CPSCm.
 - Dans une analyse par sous-groupes, les bienfaits de l'enzalutamide n'ont été constatés que dans le groupe de patients chez lesquels aucune utilisation précoce du docetaxel n'avait été prévue.
- **Guide de pratique : L'apalutamide (240 mg) est une option de traitement pour les hommes atteints de CPNCm/CPSCm, quel que soit le volume de la maladie (données de niveau 1, forte recommandation).**
- Données probantes principales : selon l'essai TITAN, pour lequel les patients recrutés présentaient au moins 1 lésion osseuse, l'association apalutamide + TPA a entraîné une amélioration de la SSPr et de la SG par rapport au TPA seul, quel que soit le fardeau de la maladie, chez les patients atteints de CPNCm/CPSCm.

Prostatectomie radicale

- **Guide de pratique : La prostatectomie radicale pour traiter un CPNCm ne doit être réalisée que dans le cadre d'un essai clinique (opinion d'experts, forte recommandation).**
- Il existe peu de données appuyant l'utilisation de la prostatectomie radicale pour le traitement d'un CPNCm; des essais cliniques sont en cours pour évaluer ce traitement.
- Tant que les répercussions de la prostatectomie radicale dans cette situation n'auront pas été évaluées par des essais cliniques, l'ablation de la tumeur primitive n'est pas recommandée chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique.

Suite à la page suivante

Traitement d'un cancer oligométastatique

- **Guide de pratique : De nouvelles données probantes émergent sur le rôle de la radiothérapie dans le traitement des métastases distantes asymptomatiques, en particulier dans les cancers « oligométastatiques » à faible fardeau.**
- De nouvelles techniques d'imagerie peuvent être envisagées pour poser un tel diagnostic.
- Peu de données permettent de formuler des recommandations, mais plusieurs essais cliniques sont en cours.
- Une évaluation dans un cadre multidisciplinaire serait le meilleur moyen de déterminer au cas par cas les stratégies de prise en charge optimales.

Application des recommandations aux cas de référence

Principes généraux de prise en charge

- Administrer un traitement par voie générale en plus du TPA chez la plupart des patients.
- Réaliser une évaluation initiale complète chez les patients pouvant recevoir un traitement par voie générale en association avec un TPA (voir la section *Traitement médicamenteux*).
- Le choix du traitement dépend de plusieurs facteurs, notamment :
 - Les caractéristiques du patient (p. ex. espérance de vie, âge, affections concomitantes)
 - Les caractéristiques de la tumeur (p. ex. fardeau de la maladie)
 - Le risque de dédifférenciation des tumeurs neuroendocrines
 - Les attentes des patients
 - Leur qualité de vie
- Poursuivre le TPA durant tout le traitement.
- Les patients atteints de maladie métastatique *de novo* peuvent présenter une sensibilité aux hormones et une survie de moins longue durée par rapport aux patients atteints d'un cancer primitif évolutif avec métastases, ce qui porte à croire à une évolution plus agressive de la maladie.
- La chimiothérapie pourrait mieux convenir aux patients dont la maladie présente les caractéristiques suivantes :
 - Maladie métastatique à volume tumoral élevé et hétérogénéité des taux d'APS;
 - Métastases viscérales de volume élevé (en particulier les métastases au foie, indicatrices d'une dédifférenciation neuroendocrine potentielle).
- Nécessité d'obtenir des données complémentaires pour déterminer si l'association d'un traitement ciblant l'axe androgènes-récepteurs androgéniques avec une chimiothérapie présente des avantages.
- Dans le séquençage des traitements, utiliser de préférence des agents ayant un mode d'action différent de celui du traitement précédent.

Suite à la page suivante

- Envisager l'orientation du patient vers un centre de soins tertiaires spécialisé pour obtenir une consultation multidisciplinaire en GU.
- Orienter le patient vers un uro-oncologue s'il n'est pas possible d'obtenir une consultation multidisciplinaire.
- Encourager les patients à participer à des essais cliniques, puisque la maladie à un stade avancé est toujours incurable.

Premier cas de référence : CPNCm/CPSCm à volume et/ou risque élevé

Bon indice fonctionnel

- Les CPNCm/CPSCm à fardeau élevé peuvent être pris en charge de la même manière.
- Instaurer un TPA chez les hommes venant de recevoir un diagnostic de CP métastatique (niveau 1, forte).
- Proposer l'un des traitements suivants en association avec le TPA :
 - Docetaxel (niveau 1, forte), ou
 - Enzalutamide (niveau 1, forte), ou
 - Apalutamide (niveau 1, forte), ou
 - Abiratérone + prednisone (niveau 1, forte – en cas de risque élevé et de bon indice fonctionnel) (niveau 3, faible – en cas de volume tumoral élevé et de bon indice fonctionnel).
- Autres éléments à prendre en considération :
 - Certains cas de maladie à volume tumoral élevé peuvent aussi répondre aux critères de risque élevé (selon la définition de l'essai LATITUDE). Il est possible de proposer à ces patients l'association abiratérone + prednisone (niveau 1, forte).

Mauvais indice fonctionnel

- Selon les symptômes et l'espérance de vie, il est possible de proposer un TPA aux hommes venant de recevoir un diagnostic de CP métastatique et dont l'indice fonctionnel est mauvais (opinion d'experts).
- En association avec le TPA, il est possible de proposer un traitement par docetaxel, enzalutamide ou apalutamide, en particulier si le mauvais indice fonctionnel est la conséquence directe du cancer (opinion d'experts).
 - Remarque : même chez les patients atteints d'une maladie à volume tumoral élevé et dont l'indice fonctionnel est bon, l'utilisation de l'association abiratérone + prednisone en concomitance avec le TPA se fonde sur des données de niveau 3 (analyse *a posteriori* des résultats de l'essai LATITUDE).
- Administrer un TPA seul chez la minorité de patients dont le mauvais indice fonctionnel est dû à des facteurs indépendants du cancer et qui présentent d'importantes affections concomitantes.
- Proposer des soins palliatifs aux patients atteints d'un CPNCm/CPSCm dont l'indice fonctionnel est mauvais (indice fonctionnel ECOG de 3 ou 4).
- Autres éléments à prendre en considération :
 - En règle générale, les patients présentant un mauvais indice fonctionnel (indice fonctionnel ECOG de 3 ou 4) ont été exclus des essais cliniques.
 - Préférer les traitements par voie orale à une chimiothérapie par voie intraveineuse chez les patients dont l'indice fonctionnel est mauvais.

Deuxième cas de référence : CPNCm/CPSCm à volume et/ou risque faible

Bon indice fonctionnel

- Instaurer un TPA chez les hommes venant de recevoir un diagnostic de CP métastatique (niveau 1, forte).
- Envisager une radiothérapie externe dirigée vers la prostate, en particulier chez les patients présentant moins de 5 métastases sans douleur osseuse (niveau 2, forte).
- En association avec le TPA, proposer soit de l'enzalutamide (niveau 1, forte), soit de l'apalutamide (niveau 1, forte) aux hommes atteints d'un CPNCm/CPSCm, quel que soit le volume tumoral.
- Il est possible d'envisager l'utilisation de docetaxel en association avec le TPA chez les patients atteints d'un CPNCm/CPSCm dont l'indice fonctionnel est bon (niveau 2, faible).
- Il est possible d'envisager l'utilisation de l'association abiratérone + prednisone avec le TPA chez les patients atteints d'un CPNCm/CPSCm de faible volume (niveau 3, faible).
- Autres éléments à prendre en considération :
 - Envisager sérieusement la radiothérapie chez la plupart des patients à faible volume tumoral.
 - Chez certains patients semblant présenter une maladie plus agressive, il est possible d'envisager un traitement d'abiratérone + prednisone pendant 2 ans, conformément à l'essai STAMPEDE.

Mauvais indice fonctionnel

- Selon les symptômes et l'espérance de vie, il est possible de proposer un TPA aux hommes venant de recevoir un diagnostic de CP métastatique et dont l'indice fonctionnel est mauvais (opinion d'experts).
- En association avec le TPA, il est possible de proposer un traitement par enzalutamide ou apalutamide aux hommes atteints d'un CPNCm/CPSCm, en particulier si le mauvais indice fonctionnel est la conséquence directe du cancer (opinion d'experts).
- Proposer des soins palliatifs aux patients atteints d'un CPNCm/CPSCm dont l'indice fonctionnel est mauvais (indice fonctionnel ECOG de 3 ou 4) (opinion d'experts).
- Autres éléments à prendre en considération :
 - Le traitement de référence devrait comprendre un TPA; pondérer les avantages et les risques des traitements complémentaires par rapport à leurs effets en matière de survie.
 - En règle générale, les patients présentant un mauvais indice fonctionnel (indice fonctionnel ECOG de 3 ou 4) ont été exclus des essais cliniques.
 - Préférer les traitements par voie orale à une chimiothérapie par voie intraveineuse chez les patients dont l'indice fonctionnel est mauvais.

Troisième cas de référence : CPNCm/CPSCm, quel que soit le volume tumoral ou le risque

- Instaurer un TPA chez les hommes venant de recevoir un diagnostic de CP métastatique (niveau 1, forte).
- En association avec le TPA, proposer soit de l'enzalutamide (niveau 1, forte), soit de l'apalutamide (niveau 1, forte) aux hommes atteints d'un CPNCm/CPSCm, quel que soit le volume tumoral.
- Ne pas proposer d'enzalutamide en association (en concomitance) avec le docetaxel aux patients atteints d'un CPNCm/CPSCm (niveau 2, forte).
- Autres éléments à prendre en considération :
 - Ce cas de référence s'applique aux patients chez lesquels il est difficile ou impossible de catégoriser le volume ou le risque.

Quatrième cas de référence : CPNCm/CPSCm, traité antérieurement par chimiothérapie

- Il est possible d'envisager de proposer de l'enzalutamide aux patients atteints d'un CPSCm traité antérieurement par chimiothérapie à base de docetaxel (utilisation séquentielle après un maximum de 6 doses de docetaxel) (niveau 1, faible).
- Ne pas proposer d'enzalutamide en association (en concomitance) avec le docetaxel aux patients atteints d'un CPNCm/CPSCm (niveau 2, forte).
- Autres éléments à prendre en considération :
 - Envisager des mesures plus prudentes si le patient présente un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus.

L'imagerie pendant le traitement du CPSCm

Chez les patients atteints de CPSCm, on recommande de procéder à des épreuves d'imagerie de routine afin d'évaluer la réponse au traitement ainsi que la progression radiologique.

Modalité	Fréquence
Scintigraphie osseuse	• Au départ • Au nadir de l'APS • En cas de symptômes ou d'augmentation du taux d'APS • Répéter régulièrement pendant le traitement par voie orale afin d'évaluer son avantage clinique
TDM de l'abdomen/du pelvis ou IRM	
Radiographie ou TDM thoracique	

- Après l'instauration de l'hormonothérapie ou d'un traitement d'association enzalutamide + abiratérone, il est courant de constater un embrasement thérapeutique à la scintigraphie osseuse.
 - Si l'on détecte de nouvelles lésions alors qu'on constate une diminution du taux d'APS ou une réponse dans les tissus mous et aucune augmentation de la douleur locale, il est recommandé d'effectuer une scintigraphie osseuse de confirmation 8 à 12 semaines plus tard.
 - Si la maladie est stable selon la scintigraphie osseuse de confirmation, alors le traitement peut être poursuivi.
- Un tel embrasement thérapeutique peut également être observé avec d'autres techniques d'imagerie, comme la TDM et la TEP/TDM.

Considérations pour le séquençage des traitements

- Poursuivre le TPA pour maintenir le taux de testostérone au taux associé à la castration.
- Il est possible de proposer aux patients traités par abiratérone + prednisone un essai de la dexaméthasone.
- Étant donné les nombreux traitements médicamenteux actuellement sur le marché, les patients peuvent recevoir plusieurs traitements au fil de l'évolution de la maladie.
- Tenir compte des antécédents du patient en matière de traitement du cancer de la prostate.
- La séquence optimale des options de traitement n'est pas connue.
- Utiliser de préférence des agents ayant un mode d'action différent de celui du traitement précédent.
- Penser aux répercussions des profils de toxicité des traitements.

Principaux essais cliniques

Principaux essais cliniques

Essais cliniques sur le CPNCm et le CPSCm

CPNCm/CPSCm à volume/risque élevé

- Essai CHAARTED : docetaxel + TPA vs TPA seul
- Essai STAMPEDE (docetaxel) : docetaxel + TPA vs TPA seul
- Essai GETUG-AFU 15 : docetaxel + TPA vs TPA seul
- Essai LATITUDE : acétate d'abiratéronne + TPA vs placebo + TPA
- Essai STAMPEDE (abiratéronne) : abiratéronne + prednisolone + TPA vs TPA seul

CPNCm/CPSCm à volume/risque faible

- Essai STAMPEDE (radiothérapie) : RT + TPA vs TPA seul
- Essai HORRAD : radiothérapie externe + TPA vs TPA seul
- Essai LATITUDE : acétate d'abiratéronne + TPA vs placebo + TPA
- Essai STAMPEDE (abiratéronne) : abiratéronne + prednisolone + TPA vs TPA seul

Quel que soit le volume tumoral

- Essai ARCHES : enzalutamide + TPA vs placebo + TPA
- Essai ENZAMET : enzalutamide + TPA vs AANS + TPA
- Essai TITAN : apalutamide + TPA vs placebo + TPA

Les essais cliniques figurant dans les pages suivantes ont été classés par ordre alphabétique.

Les paramètres d'intérêt sont indiqués en bleu.

Essai ARCHES		NCT02677896
Phase et plan de l'essai - Essai multinational de phase III à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo mené chez des hommes atteints d'un CPHSm. - Critère d'évaluation principal : survie sans progression radiologique (SSPr).		
Population, N = 1150 - CPHSm (<i>de novo</i> ou rechute après un traitement local) - IF ECOG : 0 ou 1 - Admissibilité des patients ayant reçu un TPA et jusqu'à 6 cycles de docetaxel - Stratification par volume tumoral conformément aux critères de l'essai CHAARTED		Parmi les critères d'exclusion : Progression de la maladie sous TPA et/ou docetaxel avant la répartition aléatoire
Traitement/posologie - Enzalutamide (160 mg/jour) + TPA; n = 574 - Placebo + TPA; n = 576		
Critère d'évaluation principal SSPr médiane : NA vs 19,0 mois RRI : 0,39 (IC à 95 % : 0,30 à 0,50; $p < 0,001$)		Principaux critères d'évaluation secondaires - Temps écoulé avant la progression selon le taux d'APS : RRI : 0,19 (IC à 95 % : 0,13 à 0,26; $p < 0,001$) - TRO : 83,1 % vs 63,7 %; $p < 0,001$ - SG médiane : RRI : 0,81 (IC à 95 % : 0,53 à 1,25; $p = 0,3361$)
Principaux résultats par sous-groupes - Faible volume tumoral (n = 423) : SSPr, RRI : 0,25 (IC à 95 % : 0,14 à 0,46) - Volume tumoral élevé (n = 727) : SSPr, RRI : 0,43 (IC à 95 % : 0,33 à 0,57) - Pas de traitement antérieur par docetaxel (n = 945) : SSPr, RRI : 0,37 (IC à 95 % : 0,28 à 0,49) - Traitement antérieur par docetaxel (n = 205) : SSPr, RRI : 0,52 (IC à 95 % : 0,30 à 0,89)		
MI les plus courantes (> 20 %), tous grades confondus Bouffées de chaleur : 27,1 % vs 22,3 %	MI les plus courantes (> 5 %), de grade 3 et plus Aucune signalée	MI d'intérêt, tous grades - Convulsions : 0,3 % vs 0,3 % - Hypertension : 8,6 % vs 6,3 % - Troubles cognitifs/de la mémoire : 4,5 % vs 2,1 % - Fatigue : 24,1 % vs 19,5 %
Référence Armstrong AJ <i>et al. J Clin Oncol</i> 2019;37(32):2974–2986.		

Phase et plan de l'essai

- Essai de phase III à répartition aléatoire mené chez des hommes atteints d'un CPHSm.
- Critère d'évaluation principal : SG; principaux critères d'évaluation secondaires : temps écoulé avant la progression clinique et intervalle avant la transition vers un CPRC.

Population, N = 790

- CPHSm
- IF ECOG : entre 0 et 2
- Admissibilité des patients ayant reçu un TPA si ce traitement a duré ≤ 24 mois et que la progression a été observée > 12 mois après la fin du traitement.
- Admissibilité des patients atteints d'une maladie métastatique sous TPA en l'absence de preuves de progression si le traitement a été instauré dans les 120 jours précédant la répartition aléatoire.
- Les sous-groupes par volume tumoral faible et élevé ont été définis de façon prospective (volume élevé = répondant à ≥ 1 critère : métastases viscérales, ≥ 4 lésions osseuses avec ≥ 1 lésion au-delà des corps vertébraux et du bassin).

Traitement/posologie

- Docetaxel (75 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles) + TPA; n = 397
- TPA seul; n = 393

Critère d'évaluation principal¹

- SG médiane : 57,6 mois vs 44,0 mois
RRI : 0,61 (IC à 95 % : 0,47 à 0,80; $p < 0,001$)

Principaux critères d'évaluation secondaires¹

- Temps écoulé avant la progression clinique : 33,0 mois vs 19,8 mois
RRI : 0,61 (IC à 95 % : 0,50 à 0,75; $p < 0,001$)
- Intervalle avant la transition vers un CPRC : 20,2 mois vs 11,7 mois
RRI : 0,61 (IC à 95 % : 0,51 à 0,72; $p < 0,001$)

Principaux résultats par sous-groupes²

- Métastases de faible volume (n = 277) : SG : 63,5 mois vs NA (RRI : 1,04; IC à 95 % : 0,70 à 1,55; $p = 0,86$)
- Métastases de volume élevé (n = 513) : SG : 51,2 mois vs 34,4 mois (RRI : 0,63; IC à 95 % : 0,50 à 0,79; $p < 0,001$)

MI les plus courantes (≥ 1 %), de grade 3 et plus (groupe docetaxel + TPA)

- Réaction allergique : 2,1 %
- Fatigue : 4,1 %
- Diarrhée : 1,0 %
- Anémie : 1,3 %
- Neutropénie : 12,1 %
- Neutropénie fébrile : 6,2 %
- Infection avec neutropénie : 2,3 %

MI d'intérêt, tous grades

- Aucune signalée

Références

1. Sweeney CJ *et al.* *N Engl J Med* 2015;373(8):737–746.
2. Kyriakopoulos CE *et al.* *J Clin Oncol* 2018;36:1080-7.

Essai ENZAMET		NCT02446405
Phase et plan de l'essai - Essai multinational de phase III en mode ouvert et à répartition aléatoire mené chez des hommes atteints d'un CPHSm. - Critère d'évaluation principal : SG; principaux critères d'évaluation secondaires : SSP selon le taux d'APS et SSP clinique.		
Population, N = 1 125 - CPHSm - IF ECOG : entre 0 et 2 - Admissibilité des patients ayant reçu un TPA pendant ≤ 24 mois si le traitement s'est terminé il y a ≥ 12 mois.		Possibilité d'instaurer un traitement précoce par docetaxel, à la discrétion du patient et de son médecin.
Traitement/posologie - Enzalutamide (160 mg/jour) + TPA; n = 563 - Antiandrogène non stéroïdien (AANS : bicalutamide, nilutamide ou flutamide) + TPA; n = 562		
Critère d'évaluation principal SG à 3 ans : 80 % vs 72 % RRI : 0,67 (IC à 95 % : 0,52 à 0,86; $p = 0,002$)		Principaux critères d'évaluation secondaires - SSP selon le taux d'APS : RRI : 0,39 (IC à 95 % : 0,33 à 0,47; $p < 0,001$) - SSP clinique : RRI : 0,40 (IC à 95 % : 0,33 à 0,49; $p < 0,001$)
Principaux résultats par sous-groupes - Sans docetaxel concomitant (n = 622) : SG, RRI : 0,53 (IC à 95 % : 0,37 à 0,75) - Avec docetaxel concomitant (n = 503) : SG, RRI : 0,90 (IC à 95 % : 0,62 à 1,31)		
MI les plus courantes (> 20 %), tous grades confondus - Fatigue : 83 % vs 65 % - Bouffées de chaleur : 68 % vs 61 % - Dorsalgie : 30 % vs 27 % - Neuropathie sensorielle périphérique : 28 % vs 21 % - Nausées : 24 % vs 15 % - Douleur : 23 % vs 18 % - Mictions fréquentes : 21 % vs 18 % - Insomnie : 21 % vs 16 % - Hypertension : 21 % vs 12 %	MI les plus courantes (> 5 %), de grade 3 et plus - Hypertension : 8 % vs 4 % - Neutropénie fébrile : 7 % vs 6 % - Baisse du nombre de neutrophiles : 6 % vs 3 % - Fatigue : 6 % vs 1 %	MI d'intérêt, de grade 3 et plus - Anémie : 1 % vs 1 % - Chute : 1 % vs < 1 % - Manifestation thromboembolique : 1 % vs 1 % - Syndrome coronarien aigu : 1 % vs 1 % - Infarctus du myocarde : 1 % vs < 1 % - Douleur thoracique (d'origine cardiaque) : 1 % vs < 1 % - AVC : < 1 % vs < 1 % - Convulsions : < 1 % vs 0 - État confusionnel aigu : 0 vs < 1 %
Référence Davis ID <i>et al. N Engl J Med</i> 2019;381(2):121–131.		

Phase et plan de l'essai

- Essai de phase III en mode ouvert et à répartition aléatoire mené chez des hommes non castrés atteints d'un CP métastatique.
- Critère d'évaluation principal : SG; principaux critères d'évaluation secondaires : SSP clinique (SSPc) et SSP biochimique (SSPb).

Population, N = 385

- Cancer de la prostate métastatique sans castration
- Indice de Karnofsky ≥ 70 %
- Admissibilité des patients chez qui un TPA a été instauré ≤ 2 mois avant l'inscription
- Admissibilité des patients ayant reçu une chimiothérapie si le traitement a été arrêté ≥ 12 mois avant l'inclusion dans l'étude et qu'il n'y a pas eu de signalement de métastases ou d'augmentation du taux d'APS.
- Admissibilité des patients atteints d'une maladie métastatique ayant reçu une radiothérapie si elle a été terminée ≥ 4 semaines avant l'inscription.

Parmi les critères d'exclusion :

- patients atteints d'une maladie métastatique ayant été traitée par chimiothérapie.

Traitement/posologie

- Docetaxel (75 mg/m² par voie intraveineuse le premier jour de chaque cycle de 21 jours; jusqu'à un maximum de 9 cycles) + TPA; n = 192
- TPA seul; n = 193

Critère d'évaluation principal¹

- SG médiane : 58,9 mois vs 54,2 mois
- SG à 3 ans : 64,2 % vs 62,9 %
RRI : 1,01 (IC à 95 % : 0,75 à 1,36; $p = 0,955$)

Principaux critères d'évaluation secondaires¹

- SSPc : 23,5 mois vs 15,4 mois
RRI : 0,75 (IC à 95 % : 0,59 à 0,94; $p = 0,015$)
- SSPb : 22,9 mois vs 12,9 mois
RRI : 0,72 (IC à 95 % : 0,57 à 0,91; $p = 0,005$)

Principaux résultats par sous-groupes (analyses *a posteriori*)²

- Faible volume tumoral (critères de l'essai CHAARTED, n = 202) : SG : NA vs 83,4 mois (RRI : 1,02; IC à 95 % : 0,67 à 1,55; $p = 0,9$)
- Volume tumoral élevé (critères de l'essai CHAARTED, n = 183) : SG : 39,8 mois vs 35,1 mois (RRI : 0,78; IC à 95 % : 0,56 à 1,09; $p = 0,14$)

MI les plus courantes (> 20 %), tous grades confondus¹

- Neutropénie : 50 % vs 3 %
- Fatigue : 74 % vs 20 %
- Anémie : 72 % vs 22 %
- Alopecie : 54 % vs < 1 %
- Altérations des ongles : 39 % vs 0
- Bouffées de chaleur : 37 % vs 63 %
- Diarrhée : 31 % vs 2 %
- Neuropathie sensorielle : 29 % vs 4 %
- Œdème périphérique : 29 % vs 5 %
- Nausées : 29 % vs 2 %
- Constipation : 22 % vs 5 %
- Mucosite : < 21 % vs 0

MI les plus courantes (> 5 %), de grade 3 et plus¹

- Neutropénie : 32 % vs 0
- Neutropénie fébrile : 8 % vs 0
- Troubles érectiles : 8 % vs 8 %
- Fatigue : 7 % vs 1 %
- Baisse de la libido : 6 % vs 5 %

MI d'intérêt, tous grades¹

- Aucune signalée

Suite à la page suivante

Références

1. Gravis G *et al. Lancet Oncol* 2013;14(2):149–158.
2. Gravis G *et al. Eur Urol* 2016;70(2):256–262.

Essai HORRAD**ISRCTN06890529****Phase et plan de l'essai**

- Essai multicentrique prospectif à répartition aléatoire et contrôlé par placebo mené chez des hommes atteints d'un CP avec métastases osseuses à la manifestation initiale.
- Critère d'évaluation principal : SG; critère d'évaluation secondaire : temps écoulé avant la progression selon le taux d'APS.

Population, N = 432

- Cancer de la prostate avec métastases osseuses à la manifestation initiale
- Métastases osseuses, quel qu'en soit le nombre
- Tout grade (score de Gleason entre 6 et 10)
- Tout stade T (T1c à T4c; N0c-N1c; M1)

Motifs d'exclusion :

- Âge > 80 ans
- Taux d'APS > 20 ng/mL
- Traitement antérieur du cancer de la prostate

Traitement/posologie

- Radiothérapie externe + TPA; n = 216
 - Dose prescrite initialement : 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy pendant 7 semaines
 - Schéma optionnel : 57,76 Gy en 19 fractions de 3,04 Gy 3 fois par semaine pendant 6 semaines
- TPA seul; n = 216

Critère d'évaluation principal

- SG médiane : 45 mois vs 43 mois
RRI : 0,90 (IC à 95 % : 0,70 à 1,14; $p = 0,4$)

Principaux critères d'évaluation secondaires

- Temps écoulé avant la progression selon le taux d'APS :
15 mois vs 12 mois
RRI : 0,78 (IC à 95 % : 0,63 à 0,97; $p = 0,02$)

Principaux résultats par sous-groupes

- < 5 métastases : SG, RRI : 0,68 (IC à 95 % : 0,42 à 1,10; NS)
- Entre 5 et 15 métastases : SG, RRI : 1,18 (IC à 95 % : 0,74 à 1,89; NS)
- > 15 métastases : SG, RRI : 0,93 (IC à 95 % : 0,66 à 1,32; NS)
- Aucune douleur : SG, RRI : 0,83 (IC à 95 % : 0,61 à 1,14; NS)
- Tout type de douleur : SG, RRI : 1,00 (IC à 95 % : 0,69 à 1,44; NS)

MI les plus courantes (> 20 %), tous grades confondus

- Non précisé

MI les plus courantes (> 5 %), de grade 3 et plus

- Non précisé

MI d'intérêt, tous grades

- Non précisé

Référence

Boevé LMS *et al. Eur Urol* 2019;75(3):410–418.

Phase et plan de l'essai

- Essai de phase III à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo mené chez des hommes venant de recevoir un diagnostic de **CPSCm à risque élevé**.
- Critères d'évaluation principaux : SG et survie sans progression radiologique (SSPr).

Population, N = 1 199

- CPSCm diagnostiqué récemment (≤ 3 mois avant la répartition aléatoire)
- IF ECOG : entre 0 et 2
- ≥ 2 caractéristiques de risque élevé (métastases viscérales; ≥ 3 lésions osseuses; score de Gleason ≥ 8)
- Admissibilité des patients ayant reçu un TPA depuis ≤ 3 mois avec ou sans antiandrogènes concomitants avant l'évaluation initiale, un traitement de radiothérapie palliative ou un traitement chirurgical des symptômes de la maladie métastatique.

Parmi les critères d'exclusion :

- Patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique ayant été traité par chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie.

Traitement/posologie

- Acétate d'abiratéron (1 000 mg/jour) + prednisone (5 mg/jour) + TPA; n = 597
- Placebo + TPA; n = 602
 - Les patients du groupe ayant reçu le placebo pouvaient passer dans le groupe recevant l'association acétate d'abiratéron + prednisone + TPA (amendement au protocole datant du 15 février 2017) durant la phase de prolongation en mode ouvert (n = 72).

Critère d'évaluation principal

- SG médiane¹ : 53,3 mois vs 36,5 mois
RRI : 0,66 (IC à 95 % : 0,56 à 0,78; $p < 0,0001$)
- SSPr médiane² : 33,0 mois vs 14,8 mois
RRI : 0,47 (IC à 95 % : 0,39 à 0,55; $p < 0,001$)

Principaux critères d'évaluation secondaires¹

- Temps écoulé avant l'aggravation de la douleur : 47,4 mois vs 16,6 mois
RRI : 0,72 (IC à 95 % : 0,61 à 0,86; $p = 0,00024$)
- Temps écoulé avant l'apparition de complications squelettiques : NA vs NA
RRI : 0,75 (IC à 95 % : 0,60 à 0,95; $p < 0,0181$)
- Temps écoulé avant l'augmentation du taux d'APS : 33,3 mois vs 7,4 mois
RRI : 0,31 (IC à 95 % : 0,27 à 0,36; $p < 0,0001$)

Principaux résultats par sous-groupes (analyses exploratoires *a posteriori*)

- Faible volume tumoral (n = 243) : SG : NA vs NA; RRI : 0,72 (IC à 95 % : 0,47 à 1,10; $p < 0,1242$)
- Volume tumoral élevé (n = 955) : SG : 49,7 mois vs 33,3 mois (RRI : 0,62; IC à 95 % : 0,52 à 0,74; $p < 0,0001$)

MI les plus courantes (> 20 %), tous grades confondus

- Hypertension : 38 % vs 22 % vs 6 %
- Hypokaliémie : 24 % vs 4 % vs 13 %
- Douleur dorsale : 21 % vs 21 % vs 7 %

MI les plus courantes (> 5 %), de grade 3 et plus

- Hypertension : 21 % vs 10 % vs 4 %
- Hypokaliémie : 12 % vs 2 % vs 3 %

MI d'intérêt, tous grades

- Hausse du taux d'ALT : 17 % vs 13 % vs 7 %
- Hausse du taux d'AST : 15 % vs 11 % vs 7 %
- Troubles cardiaques : 16 % vs 9 % vs 1 %
- Rétention de liquides/cœdème : 14 % vs 12 % vs 4 %
- Ostéoporose (y compris fractures) : 7 % vs 4 % vs 1 %
- Cataracte : 4 % vs 1 % vs 0

Références

1. Fizazi K *et al.* *Lancet Oncol* 2019;20(5):686–700.
2. Fizazi K *et al.* *N Engl J Med* 2017;377(4):352–360.

Phase et plan de l'essai

- Essai de phases II/III combinées, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo à plusieurs groupes et plusieurs étapes
- Critère d'évaluation principal : SG; critère d'évaluation intermédiaire principal : survie sans échec (SSE).

Population, N = 1 917

- CPNCm diagnostiqué récemment avec atteinte ganglionnaire ou CPNC localement avancé et à risque élevé (avec ≥ 2 des caractéristiques suivantes : stade cT3 ou cT4, score de Gleason entre 8 et 10 ou taux d'APS ≥ 40 ng/mL); ou cancer qui a été traité par chirurgie radicale, radiothérapie ou les deux qui était actuellement en récurrence avec des caractéristiques associées à un risque élevé (taux d'APS > 4 ng/mL avec un TDAPS < 6 mois, taux d'APS > 20 ng/mL, récurrence avec atteinte ganglionnaire ou métastatique).
- Admissibilité des patients ayant reçu un TPA s'il a été commencé ≤ 12 semaines avant la répartition aléatoire.
- Stratification rétrospective des patients par niveau de risque selon les critères de l'essai LATITUDE et par volume tumoral selon les critères de l'essai CHAARTED.

Traitement/posologie (groupes abiratéronne vs TPA)

- Acétate d'abiratéronne (1 000 mg/jour) + prednisolone (5 mg/jour) + TPA; n = 960
- TPA seul; n = 957

Critère d'évaluation principal¹

- SG médiane : pas encore atteinte
RRI : 0,63 (IC à 95 % : 0,52 à 0,76; $p < 0,001$)
- Survie à 3 ans : 83 % vs 76 %

Principaux critères d'évaluation secondaires

- SSE à 3 ans : 75 % vs 45 %
- RRI : 0,29 (IC à 95 % : 0,25 à 0,34; $p < 0,001$)
- SSP à 3 ans : 80 % vs 62 %
- RRI : 0,40 (IC à 95 % : 0,34 à 0,47; $p < 0,001$)

Principaux résultats par sous-groupes

- Maladie métastatique (n = 1 002)¹ : SG, RRI : 0,61 (IC à 95 % : 0,49 à 0,75)
- Maladie non métastatique (n = 915)¹ : SG, RRI : 0,75 (IC à 95 % : 0,48 à 1,18)
- Faible volume tumoral (critères de l'essai CHAARTED, n = 402)² : SG, RRI : 0,64 (IC à 95 % : 0,42 à 0,97)
- Volume tumoral élevé (critères de l'essai CHAARTED, n = 499)² : SG, RRI : 0,60 (IC à 95 % : 0,46 à 0,78)
- Faible risque (critères de l'essai LATITUDE, n = 428)² : SG, 83 % vs 78 %; RRI : 0,66 (IC à 95 % : 0,44 à 0,98)
- Risque élevé (critères de l'essai LATITUDE, n = 473)² : SG, 65 % vs 45 %; RRI : 0,54 (IC à 95 % : 0,41 à 0,70)

MI les plus courantes (> 20 %), tous grades confondus

- Bouffées de chaleur : 87 % vs 84 %
- Fatigue : 68 % vs 58 %
- Mictions fréquentes : 65 % vs 61 %
- Impuissance : 55 % vs 52 %
- Anémie : 46 % vs 35 %
- Douleur généralisée : 34 % vs 31 %
- Hypertension : 32 % vs 13 %
- Diarrhée : 31 % vs 25 %
- Constipation : 31 % vs 23 %
- Insomnie : 30 % vs 25 %
- Toux : 28 % vs 14 %
- Dyspnée : 27 % vs 19 %
- Hausse du taux d'ALT : 25 % vs 13 %
- Douleurs articulaires : 24 % vs 23 %
- Œdème : 23 % vs 15 %

MI les plus courantes (≥ 5 %), de grade 3 et plus

- Troubles endocriniens : 14 % vs 14 %
- Troubles musculosquelettiques : 7 % vs 5 %
- Troubles gastro-intestinaux : 5 % vs 4 %
- Troubles hépatiques : 7 % vs 1 %
- Troubles respiratoires : 5 % vs 2 %
- Hypertension : 5 % vs 1 %

MI d'intérêt, tous grades

- Aucune signalée

Références

1. James ND *et al.* *N Engl J Med* 2017;377(4):338–351.
2. Hoyle AP *et al.* *Eur Urol* 2019;76(6):719–728.

Phase et plan de l'essai

- Essai de phases II/III combinées, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo à plusieurs groupes et plusieurs étapes
- Critère d'évaluation principal : SG; critère d'évaluation intermédiaire principal : survie sans échec (SSE).

Population, N = 2 962

- CPNCm diagnostiqué récemment avec atteinte ganglionnaire ou CPNC localement avancé et à risque élevé (avec ≥ 2 des caractéristiques suivantes : stade cT3 ou cT4, score de Gleason entre 8 et 10 ou taux d'APS ≥ 40 ng/mL); ou cancer qui a été traité par chirurgie radicale, radiothérapie ou les deux qui était actuellement en récurrence avec des caractéristiques associées à un risque élevé (taux d'APS > 4 ng/mL avec TDAPS < 6 mois, taux d'APS > 20 ng/mL, récurrence avec atteinte ganglionnaire ou métastatique).
- Admissibilité des patients ayant reçu un TPA s'il a été commencé ≤ 12 semaines avant la répartition aléatoire.
- Stratification rétrospective des patients par fardeau métastatique (volume tumoral) selon les critères de l'essai CHAARTED.

Traitement/posologie

- Docetaxel^a (75 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles) + TPA; n = 592
- Acide zolédronique (4 mg toutes les 3 semaines puis toutes les 4 semaines pendant 2 ans) + TPA; n = 593^b
- TPA seul; n = 1 184
- Docetaxel^a + acide zolédronique + TPA; n = 593^b

Critère d'évaluation principal (docetaxel-TPA vs TPA)¹

- SG médiane : 81 mois vs 71 mois
RRI : 0,78 (IC à 95 % : 0,66 à 0,93; $p = 0,006$)

Principaux critères d'évaluation secondaires

- SSE médiane : 37 mois vs 20 mois
RRI : 0,61 (IC à 95 % : 0,53 à 0,70; $p < 0,0001$)
- SSP médiane² : 53,4 mois vs 40,7 mois
RRI : 0,69 (IC à 95 % : 0,59 à 0,81; $p < 0,001$)

Principaux résultats par sous-groupes

- Sous-groupe M1 (n = 1 086)¹ : SG, 60 mois vs 45 mois; RRI : 0,76 (IC à 95 % : 0,62 à 0,92; $p = 0,005$)
- Faible fardeau métastatique (critères de l'essai CHAARTED, n = 362)² : SG, RRI : 0,76 (IC à 95 % : 0,54 à 1,07; $p = 0,107$)
- Fardeau métastatique élevé (critères de l'essai CHAARTED, n = 468)² : SG, RRI : 0,81 (IC à 95 % : 0,64 à 1,02; $p = 0,064$)

MI les plus courantes (> 20 %), tous grades confondus

- Aucune signalée

MI les plus courantes (> 5 %), de grade 3 et plus

- Troubles endocriniens : 10 % vs 12 %
- Neutropénie fébrile : 15 % vs 1 %
- Neutropénie : 12 % vs 0
- Troubles généraux : 7 % vs 4 %
- Troubles musculosquelettiques : 6 % vs 6 %
- Troubles gastro-intestinaux : 8 % vs 3 %
- Troubles rénaux : 4 % vs 6 %
- Troubles respiratoires : 5 % vs 2 %

MI d'intérêt, tous grades

- Aucune signalée

^a Les patients des groupes ayant reçu le docetaxel ont également reçu de la prednisolone (10 mg/jour).

^b Les résultats de ces groupes ne sont pas résumés dans ce tableau; aucun avantage clinique observé lors de l'ajout d'acide zolédronique.

Références

1. James ND *et al. Lancet* 2016;387(10024):1163–1177.
2. Clarke NW *et al. Ann Oncol* 2019;30(12):1992–2003.

Essai STAMPEDE (radiothérapie) NCT00268476	
Phase et plan de l'essai - Essai multicentrique de phase III à répartition aléatoire et contrôlé par placebo mené en mode ouvert. - Critère d'évaluation principal : SG; critère d'évaluation intermédiaire principal : survie sans échec (SSE).	
Population, N = 2 061 - Cancer de la prostate diagnostiqué récemment n'ayant jamais été traité par chirurgie radicale. - Maladie métastatique confirmée par scintigraphie osseuse et imagerie des tissus mous réalisées dans les 12 semaines précédant l'instauration du TPA.	- TPA à long terme envisagé, traitement instauré $\leq$ 12 semaines avant la répartition aléatoire. - Stratification rétrospective des patients par fardeau métastatique (volume tumoral) selon les critères de l'essai CHAARTED.
Traitement/posologie - Radiothérapie externe (RE) [quotidienne (55 Gy en 20 fractions pendant 4 semaines) ou hebdomadaire (36 Gy en 6 fractions pendant 6 semaines) + TPA; n = 1 032. - TPA seul; n = 1 029	
Critère d'évaluation principal - SG médiane : 48 mois vs 46 mois - RRI : 0,92 (IC à 95 % : 0,80 à 1,06; $p = 0,266$)	Principaux critères d'évaluation secondaires - SSE médiane : 17 mois vs 13 mois - RRI : 0,76 (IC à 95 % : 0,68 à 0,84; $p < 0,0001$)
Principaux résultats par sous-groupes - Faible fardeau métastatique (critères de l'essai CHAARTED, n = 819) : SG, RRI : 0,68 (IC à 95 % : 0,52 à 0,90; $p = 0,007$); SSE, RRI : 0,59 (IC à 95 % : 0,49 à 0,72; $p < 0,0001$) - Fardeau métastatique élevé (critères de l'essai CHAARTED, n = 1 120) : SG, RRI : 1,07 (IC à 95 % : 0,90 à 1,28; $p = 0,420$); SSE, RRI : 0,88 (IC à 95 % : 0,71 à 1,01; $p = 0,059$)	
MI de grade 3 et plus selon le CTCAE (RE + TPA vs TPA) 39 % vs 38 % (en lien avec l'hormonothérapie pour la plupart)	MI de grade 3 et plus selon l'échelle du RTOG (groupe traité par radiothérapie uniquement) - Pendant la radiothérapie : 5 % - Effets tardifs : 4 %
Référence 1. Parker CC <i>et al.</i> <i>Lancet</i> 2018;392(10162):2353–2366.	

Phase et plan de l'essai

- Essai multinational de phase III à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo mené chez des hommes atteints d'un CPSCm.
- Critères d'évaluation principaux : survie sans progression radiologique (SSPr) et SG.

Population, N = 1 052

- CPSCm (≥ 1 lésion osseuse; ne recevant pas de TPA au moment de la progression de la maladie)
- IF ECOG : entre 0 et 1
- Admissibilité des patients ayant reçu un traitement antérieur au docetaxel (maximum 6 cycles sans progression pendant le traitement), un TPA pendant ≤ 6 mois en cas de CPSCm ou ≤ 3 ans en cas de cancer de la prostate localisé, un cycle de radiothérapie ou un traitement chirurgical pour le traitement des symptômes de la maladie métastatique et d'autres traitements locaux terminés ≥ 1 an avant la répartition aléatoire.

Parmi les critères d'exclusion :

- Angine de poitrine grave, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive
- Manifestations thromboemboliques artérielles ou veineuses
- Antécédents de convulsions ou prédispositions
- Arythmie ventriculaire récente
- Une analyse préspecifiée selon le volume tumoral (selon les définitions de l'essai CHAARTED) était prévue

Traitement/posologie

- Apalutamide (240 mg/jour) + TPA; n = 525
- Placebo + TPA; n = 527

Critère d'évaluation principal

- **SSPr médiane : NE vs 22,1 mois**
RRI : 0,48 (IC à 95 % : 0,39 à 0,60; $p < 0,001$)
- SSPr à 24 mois : 68,2 % vs 47,5 %
- **SG médiane : NE vs NE**
RRI : 0,67 (IC à 95 % : 0,51 à 0,89; $p = 0,005$)
- SG à 24 mois : 82,4 % vs 73,5 %

Principaux critères d'évaluation secondaires

- Temps écoulé avant la chimiothérapie cytotoxique : RRI : 0,39 (IC à 95 % : 0,27 à 0,56; $p < 0,001$)
- Temps écoulé avant l'aggravation de la douleur : RRI : 0,83 (IC à 95 % : 0,65 à 1,05; $p = 0,12$)

Principaux résultats par sous-groupes

- **Faible volume tumoral** (critères de l'essai CHAARTED, n = 392) : SSPr, RRI : 0,36 (IC à 95 % : 0,22 à 0,57); SG, RRI : 0,67 (IC à 95 % : 0,34 à 1,32)
- **Volume tumoral élevé** (critères de l'essai CHAARTED, n = 660) : SSPr, RRI : 0,53 (IC à 95 % : 0,41 à 0,67); SG, RRI : 0,68 (IC à 95 % : 0,50 à 0,92)
- Pas de traitement antérieur par docetaxel (n = 939) : SSPr, RRI : 0,49 (IC à 95 % : 0,39 à 0,62); SG, RRI : 0,63 (IC à 95 % : 0,47 à 0,85)
- Traitement antérieur par docetaxel (n = 113) : SSPr, RRI : 0,47 (IC à 95 % : 0,22 à 1,01); SG, RRI : 1,27 (IC à 95 % : 0,52 à 3,09)

MI les plus courantes (> 20 %), tous grades confondus

- Bouffées de chaleur : 22,7 % vs 16,3 %

MI les plus courantes (> 5 %), de grade 3 et plus

- Hypertension : 8,4 % vs 9,1 %

MI d'intérêt, tous grades

- Éruption cutanée : 27,1 % vs 8,5 %
- Chutes : 7,4 % vs 7,0 %
- Fractures : 6,3 % vs 4,6 %
- Hypothyroïdie : 6,5 % vs 1,1 %
- Convulsions : 0,6 % vs 0,4 %

Référence

Chi KN *et al.* *N Engl J Med* 2019;381(1):13–24.

Profils des traitements médicamenteux

Profils des traitements médicamenteux

Évaluation initiale, avant l'instauration du traitement médicamenteux

Avant l'instauration et/ou la modification du traitement, il faut procéder à une évaluation initiale. Cette évaluation doit au moins inclure les éléments suivants :

Antécédents du patient

- Médicaments antérieurs; passer en revue la liste actuelle de médicaments fournie par la pharmacie^a
- Antécédents de maladies concomitantes :
 - Troubles neurologiques
 - Accident vasculaire cérébral
 - Alcoolisme
 - Tabagisme
 - Infarctus du myocarde
 - Insuffisance cardiaque congestive
 - Hypertension
 - Diabète
 - Glaucome
 - Fractures ostéoporotiques
 - Santé dentaire

Examen physique

- Poids
- Tension artérielle
- Indice fonctionnel ECOG^b (voir la section *Ressources*)

Analyses de laboratoire

- Formule sanguine complète (FSC)
- Électrolytes (sodium, potassium, calcium, magnésium et phosphore)
- Glycémie aléatoire
- Créatinine et clairance de la créatinine
- Albumine
- Phosphatase alcaline
- Fonction hépatique (aspartate aminotransférase [AST], alanine aminotransférase [ALT] et bilirubine)
- Lactate déshydrogénase (LDH)
- APS
- Testostérone

Autres examens

- Densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie à rayons X en double énergie (DEXA)
- Électrocardiogramme (ECG)

^a Meilleur schéma thérapeutique possible (MSTP) – L'évaluation par le pharmacien du meilleur schéma thérapeutique antérieur possible repose sur un processus systématique d'entrevues auprès du patient et de sa famille et l'examen d'au moins une autre source d'information fiable afin d'obtenir et de vérifier la liste complète des médicaments du patient (sur ordonnance et en vente libre).

^b Indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group (voir la section *Ressources*).
<https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>

Les traitements du cancer de la prostate par voie générale

Acétate d'abiratéronne (ZYTIGA ^{MD})
Classe thérapeutique • Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes (par l'entremise de l'inhibition du CYP17)
Indications • Indiqué en association avec la prednisonne et un TPA pour le traitement de patients venant de recevoir un diagnostic de cancer de la prostate hormonosensible et métastatique associé à un risque élevé, pouvant avoir reçu jusqu'à 3 mois de TPA auparavant. • Indiqué en association avec la prednisonne pour le traitement du CPRCm chez des patients : – asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un TPA – traités par chimiothérapie avec docetaxel après l'échec d'un TPA
Précautions • Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave ne devraient pas recevoir d'abiratéronne • Des cas d'hépatotoxicité, d'insuffisance hépatique aiguë et d'hépatite fulminante ont été rapportés • Faire preuve de prudence chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire • Peut causer de l'hypertension, une hypokaliémie et une rétention liquidienne en raison d'un excès de minéralocorticoïdes; ramener et maintenir la tension artérielle et la kaliémie aux valeurs normales avant et pendant le traitement • Faire preuve de prudence chez les patients nécessitant un sevrage de la prednisonne; surveiller l'apparition d'une insuffisance surrénalienne • Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de corticostéroïdes dans les périodes de stress ou en présence d'une infection concomitante
Posologie • CPHSm à risque élevé diagnostiqué récemment 1 g d'abiratéronne (2 comprimés de 500 mg ou 4 comprimés de 250 mg) 1 f.p.j. à jeun – ET 5 mg de prednisonne par voie orale 1 f.p.j. – + TPA • Insuffisance hépatique – Insuffisance hépatique légère préexistante – aucun ajustement posologique – Insuffisance hépatique modérée ou grave préexistante – ne pas utiliser cet agent • Insuffisance rénale – Aucun ajustement posologique
Interactions médicament-médicament • Consulter un pharmacien pour connaître le MSTP (meilleur schéma thérapeutique possible) et pour qu'il vérifie dans sa base de données toute interaction médicamenteuse possible • Impact d'autres médicaments sur le métabolisme de l'abiratéronne – Substrat du CYP3A4 (majeur); éviter les inducteurs puissants • Impact de l'abiratéronne sur le métabolisme d'autres médicaments – Inhibition du CYP2D6 (modérée) – Inhibition du CYP2C8 (faible) – Inhibition du CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5 (modérée) – Inhibition de l'OATP1B1 • Interactions notables (liste non exhaustive) – La carbamazépine peut réduire l'exposition à l'abiratéronne; songer à modifier le traitement – Les effets de la codéine peuvent être augmentés par l'abiratéronne; songer à modifier le traitement – La phénytoïne peut diminuer l'exposition à l'abiratéronne; songer à modifier le traitement – La spironolactone peut diminuer l'effet de l'abiratéronne; surveiller – Le millepertuis peut diminuer l'exposition à l'abiratéronne; songer à modifier le traitement

Suite à la page suivante

Acétate d'abiratéron (ZYTIGA^{MD})

Interactions médicament-aliments

- Les aliments augmentent significativement l'absorption de l'acétate d'abiratéron
- Ne doit pas être pris avec des aliments solides ou liquides

Effets toxiques courants

- Œdème périphérique, rétention de liquides
- Hypokaliémie
- $\uparrow$ ALT $\pm$ $\uparrow$ AST
- Douleur/malaise articulaire
- Bouffées de chaleur
- Diarrhée
- Infection des voies urinaires
- Toux

Autres effets toxiques notables

- Hépatotoxicité
- Hypertension
- Myopathie/rhabdomyolyse

Surveillance

- Évaluation initiale
- Surveiller les paramètres cliniques ou de laboratoire selon la pratique habituelle
- Hépatotoxicité – AST, ALT et bilirubine
 - Au départ, toutes les 2 semaines pendant 3 mois, puis chaque mois
- Excès de minéralocorticoïdes
 - Tension artérielle chaque mois
 - Taux sérique de potassium chaque mois
 - Rétention liquidienne chaque mois
- Pour les patients qui prennent 5 mg/jour de prednisone, en cas d'hypokaliémie persistant malgré la prise optimale de suppléments potassiques et un apport adéquat par voie orale, ou si l'un des autres effets des minéralocorticoïdes persiste, on peut faire passer la dose de prednisone à 10 mg/jour
- Si les patients doivent cesser de prendre la prednisone, surveiller l'apparition d'une insuffisance surrénalienne (dont les signes et symptômes pourraient être masqués par les MI associées à l'excès de minéralocorticoïdes)

Réductions de la dose et arrêt du traitement

- Hépatotoxicité
 - Suspendre immédiatement le traitement par abiratéron jusqu'au retour à la normale des résultats des tests de la fonction hépatique
 - Après le retour à la normale des résultats des tests de la fonction hépatique, le traitement peut être repris à une dose réduite de 500 mg 1 f.p.j.
 - Surveiller l'ALT, l'AST et la bilirubine au moins toutes les 2 semaines pendant 3 mois puis chaque mois après la reprise du traitement
 - Si l'hépatotoxicité réapparaît à la dose de 500 mg 1 f.p.j., mettre fin au traitement
 - Mettre fin au traitement par abiratéron de manière définitive en présence d'une élévation concomitante de l'ALT > 3 fois la LSN ET de la bilirubine totale > 2 fois la LSN en l'absence d'obstruction biliaire ou de toute autre cause pouvant expliquer l'élévation actuelle

Références

Monographie de ZYTIGA (acétate d'abiratéron). 17 octobre 2019.

Abiraterone: Drug Information. UpToDate. 2020. Topic 16083 Version 236.0.

Apalutamide (ERLEADA®)

Classe thérapeutique

- Inhibiteur du récepteur des androgènes (RA) qui se lie directement au domaine de liaison du ligand du RA (deuxième génération)

Indications

- Indiqué pour le traitement du CPSCm
- Indiqué pour le traitement du CPRCnm (non étudié chez les patients courant un faible risque de métastases)

Précautions

- Des cas de maladie cardiaque ischémique et d'insuffisance cardiaque ont été signalés; évaluer les patients atteints de maladie cardiaque évolutive
- Allongement de l'intervalle QTc; surveiller les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT ou des facteurs de risque de torsades de pointes, ou qui prennent des agents reconnus pour allonger l'intervalle QT
- Risque de fracture et de chute; évaluer le risque et traiter de manière à prévenir les fractures cliniques selon les lignes directrices nationales, et envisager le recours à des agents ciblant les os
- Les patients ayant des antécédents de crises convulsives ont été exclus des essais cliniques portant sur ce médicament; des cas de crises convulsives ont été signalés

Posologie

- CPSCm et CPRCnm : apalutamide à 240 mg (4 comprimés de 60 mg) 1 f.p.j. par voie orale avec ou sans aliments
- Insuffisance hépatique
 - Insuffisance hépatique légère ou modérée au départ – aucun ajustement posologique
- Insuffisance rénale
 - Insuffisance rénale légère ou modérée – aucun ajustement posologique

Interactions médicament-médicament

- Consulter un pharmacien pour connaître le MSTP (meilleur schéma thérapeutique possible) et pour qu'il vérifie dans sa base de données toute interaction médicamenteuse possible
- Impact d'autres médicaments sur le métabolisme de l'apalutamide
 - Substrat du CYP2C8 (majeur)
 - Substrat du CYP3A4 (mineur)
- Impact de l'apalutamide sur le métabolisme d'autres médicaments
 - Inhibition de l'OAT3, de l'OCT2
 - Induction du CYP2C19 (forte)
 - Induction du CYP3A4 (forte)
 - Induction du CYP2C9 (faible)
 - Induction de BCRP/ABCG2
 - Induction de l'OATP1B1/1B3 (SLCO1B1/1B3)
 - Induction de la glycoprotéine P/ABCB1
- Interactions notables (liste non exhaustive)
 - Les taux de cannabis, en particulier de cannabidiol et de tétrahydrocannabinol, peuvent être réduits par l'apalutamide; surveiller
 - Les taux des métabolites actifs de la clarithromycine peuvent être accrus par l'apalutamide, et les taux d'apalutamide peuvent être accrus par la clarithromycine; songer à modifier le traitement
 - Les taux des métabolites actifs de la codéine peuvent être réduits par l'apalutamide; surveiller
 - Les taux de dabigatran peuvent être réduits par l'apalutamide; éviter toute administration concomitante
 - Les taux de dexaméthasone peuvent être réduits par l'apalutamide; envisager une augmentation de la dose de dexaméthasone
 - Les taux d'hydrocodone peuvent être réduits par l'apalutamide; surveiller
 - Les taux de sertraline peuvent être réduits par l'apalutamide; surveiller
 - Les taux de warfarine peuvent être réduits par l'apalutamide; surveiller

Suite à la page suivante

Apalutamide (ERLEADA®)

Interactions médicament-aliments

- Peut être administré avec ou sans aliments

Effets toxiques courants

- Fatigue
- Diarrhée
- Arthralgie
- Hypertension
- Nausées
- Chutes
- Éruptions cutanées
- Perte de poids

Effets toxiques d'intérêt

- Troubles cardiaques :
maladie cardiaque ischémique,
insuffisance cardiaque
- Allongement de l'intervalle QTc
- Chutes et fractures
- Convulsions
- Hypothyroïdie
- Prurit

Surveillance

- Évaluation initiale
- Surveiller les paramètres cliniques ou de laboratoire selon la pratique habituelle
- Hypothyroïdie – TSH pendant le traitement
- Allongement de l'intervalle QTc – ECG au départ et pendant le traitement
- Évaluer toute maladie cardiaque évolutive chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque
- Évaluation du risque de fracture et de chute
- Surveiller la progression de la maladie – APS, imagerie
- Prise en charge des éruptions cutanées (voir la section *Prise en charge des effets toxiques courants des traitements*)

Réductions de la dose et arrêt du traitement

- En cas d'effet toxique de grade ≥ 3 ou d'effet secondaire intolérable
 - Suspendre l'administration jusqu'à ce que les symptômes s'atténuent pour atteindre un grade ≤ 1 ou le grade initial, puis reprendre à la même dose ou à une dose réduite (180 mg ou 120 mg), s'il le faut
- Si les effets toxiques réapparaissent à un grade de 3 ou plus
 - Réduire la dose d'apalutamide au palier inférieur suivant
 - Des réductions de 2 paliers posologiques au maximum (jusqu'à 120 mg) sont permises
 - Si d'autres réductions posologiques sont requises, mettre fin au traitement par apalutamide
- En cas de convulsions pendant le traitement – mettre fin au traitement de manière définitive

Références

Monographie d'ERLEADA (apalutamide). 11 décembre 2019.

Apalutamide: Drug Information. UpToDate. 2020. Topic 116885 Version 56.0.

Enzalutamide (XTANDI®)

Classe thérapeutique

- Inhibiteur du récepteur des androgènes (RA) qui se lie directement au domaine de liaison du ligand du RA (deuxième génération)

Indications

- Indiqué pour le traitement du CPSCm
- Indiqué pour le traitement du CPRCnm (non étudié chez les patients courant un faible risque de métastases)
- Indiqué dans le traitement du CPRCm (après castration chirurgicale ou chimique) chez des patients
 - atteints de cancer asymptomatique ou légèrement symptomatique jamais traités par chimiothérapie, après échec du TPA
 - déjà traités par docetaxel

Précautions

- XTANDI contient du sorbitol; les patients atteints d'intolérance au fructose, un trouble héréditaire rare, ne devraient pas prendre de capsules d'enzalutamide
- L'innocuité n'a pas été établie chez les patients atteints d'une maladie CV importante sur le plan clinique
- Allongement de l'intervalle QTc; surveiller les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT ou des facteurs de risque de torsades de pointes, ou qui prennent des agents reconnus pour allonger l'intervalle QT
- Hypertension; prendre en charge en conséquence
- Risque de fractures et de chutes; évaluer le risque et traiter en conséquence
- Des cas de MI neuropsychiatriques telles que des crises convulsives, des troubles de la mémoire et des hallucinations ont été rapportés; utiliser avec prudence en cas d'antécédents de crises convulsives; aviser les patients au sujet des troubles mentaux

Posologie

- CPNCm/CPSCm, CPRCnm et CPRCm : enzalutamide à 160 mg (4 capsules de 40 mg) 1 f.p.j. par voie orale avec ou sans aliments
- Insuffisance hépatique
 - Insuffisance hépatique légère, modérée ou grave – aucun ajustement posologique
- Insuffisance rénale
 - Insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr calculée de ≥ 30 mL/min) – aucun ajustement posologique
 - Insuffisance rénale grave – la prudence est de mise; la pharmacocinétique n'a pas été étudiée

Interactions médicament-médicament

- Consulter un pharmacien pour connaître le MSTP (meilleur schéma thérapeutique possible) et pour qu'il vérifie dans sa base de données toute interaction médicamenteuse possible
- Impact d'autres médicaments sur le métabolisme de l'enzalutamide
 - Substrat du CYP2C8 (majeur)
 - Substrat du CYP3A4 (moindre)
- Impact de l'enzalutamide sur le métabolisme d'autres médicaments
 - Induction du CYP3A4 (forte)
 - Induction du CYP2C19 (modérée)
 - Induction du CYP2C9 (modérée)
 - Inhibition de MRP2

Suite à la page suivante

Enzalutamide (XTANDI®)

- Interactions notables (liste non exhaustive)
 - Les taux de cannabis, en particulier de cannabidiol et de tétrahydrocannabinol, peuvent être réduits par l'enzalutamide; surveiller
 - Les taux des métabolites actifs de la clarithromycine peuvent être accrus par l'enzalutamide, et les taux d'enzalutamide peuvent être accrus par la clarithromycine; songer à modifier le traitement
 - Les taux des métabolites actifs de la codéine peuvent être réduits par l'enzalutamide; surveiller
 - Les taux de dexaméthasone peuvent être réduits par l'enzalutamide; envisager une augmentation de la dose de dexaméthasone
 - Les taux d'hydrocodone peuvent être réduits par l'enzalutamide; surveiller
 - Les taux de sertraline peuvent être réduits par l'enzalutamide; surveiller
 - Les taux de warfarine peuvent être réduits par l'enzalutamide; éviter toute administration concomitante dans la mesure du possible; sinon, surveiller par mesure plus fréquente du RIN
- Prudence avec les agents entraînant un allongement de l'intervalle QT/QTc

Interactions médicament-aliments

- Peut être administré avec ou sans aliments
- Les aliments n'ont pas d'effet cliniquement important sur l'ampleur de l'exposition à l'enzalutamide; la concentration plasmatique maximale est haussée à jeun

Effets toxiques courants

- | | | |
|----------------|----------------------------|-----------------------|
| • Arthralgie | • Perte d'appétit | • Fatigue/asthénie |
| • Dorsalgie | • Étourdissements/vertiges | • Bouffées de chaleur |
| • Constipation | • Diarrhée | • Hypertension |

Autres effets toxiques notables

- | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|--|
| • Maladie cardiaque
ischémique | • Fractures et chutes | • Syndrome d'encéphalopathie
postérieure réversible |
| • Allongement de l'intervalle
QTc | • Convulsions | |
| • Hypertension | • Troubles mentaux | |
| • Hypersensibilité | | |

Surveillance

- Évaluation initiale
- Évaluer les patients ayant des antécédents de troubles cardiaques pour détecter la présence de maladies cardiaques évolutives avant l'instauration du traitement
- Surveiller les paramètres cliniques ou de laboratoire selon la pratique habituelle
- Tension artérielle – au départ et de façon périodique pendant le traitement
- Allongement de l'intervalle QTc – ECG et électrolytes sériques au départ et pendant le traitement
- Administration concomitante avec un anticoagulant métabolisé par le CYP2C9 (p. ex. warfarine ou acénocoumarol) – surveiller par mesure plus fréquente du RIN

Réductions de la dose et arrêt du traitement

- Co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP2C8
 - Réduire la dose (80 mg 1 f.p.j.)
- En cas d'effet toxique de grade ≥ 3 ou d'effet secondaire intolérable
 - Suspendre l'administration pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes s'atténuent pour atteindre un grade ≤ 2 , puis reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite (120 mg ou 80 mg), si nécessaire

Références

Monographie de XTANDI (enzalutamide). 1^{er} juin 2020.

Enzalutamide: Drug Information. UpToDate. 2020. Topic 86370 Version 220.0.

Docetaxel (TAXOTERE®)

Classe thérapeutique

- Agent antinéoplasique

Indications

- Indiqué dans les cas de cancer de la prostate hormonosensible et métastatique (CPHSm) à volume tumoral élevé, en association avec un TPA ($\pm$ prednisone)
- Indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement de patients atteints de CPRCm

Précautions

- Ne pas utiliser chez les patients ayant un taux de bilirubine totale $>$ LSN ou un taux d'AST et/ou d'ALT $>$ 1,5 x LSN en présence d'un taux de phosphatase alcaline $>$ 2,5 x LSN
- Ne pas administrer à des patients dont le taux de neutrophiles est $<$ 1 500/mm³
- Les réactions indésirables graves incluent entérocolite, réactions d'hypersensibilité et LMA
- Des cas de rétention liquidienne grave ont été signalés; administrer des corticostéroïdes par voie orale en prémédication
- Les patients atteints de neutropénie courent un risque accru de présenter des complications GI
- Des cas d'œdème maculaire cystoïde ont été signalés
- Des effets toxiques respiratoires graves ont été signalés
- On a observé des cas d'érythème localisé des mains et des pieds avec œdème et desquamation

Posologie

- CPHSm : 6 cycles de docetaxel à raison de 75 mg/m² en perfusion i.v. toutes les 3 semaines
 - Prémédication : dexaméthasone à 8 mg 2 f.p.j. par voie orale à partir de la veille de l'administration de docetaxel; administrer de la dexaméthasone 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docetaxel aux patients recevant de façon concomitante de la prednisone pour le traitement d'un CP
 - $\pm$ prednisolone à 10 mg par jour (prednisolone utilisée lors de l'essai STAMPEDE; ni prednisolone, ni prednisone utilisées lors de l'essai CHARTED)
- Insuffisance hépatique
 - Ne pas utiliser si le taux de bilirubine $>$ LSN
 - Ne pas utiliser si l'ALT et/ou AST est $>$ 1,5 LSN en présence d'un taux de phosphatase alcaline $>$ 2,5 LSN
 - En présence d'augmentations isolées du taux de transaminases $>$ 1,5 LSN – songer à modifier la dose
- Insuffisance rénale : non signalée

Interactions médicament-médicament

- Consulter un pharmacien pour connaître le MSTP (meilleur schéma thérapeutique possible) et pour qu'il vérifie dans sa base de données toute interaction médicamenteuse possible
- Impact d'autres médicaments sur le métabolisme du docetaxel
 - Substrat du CYP3A4 (majeur)
 - Substrat de la glycoprotéine P/ABC1
- Interactions notables (liste non exhaustive)
 - La carbamazépine peut réduire les taux de docetaxel; songer à modifier le traitement
 - La clarithromycine peut augmenter les taux de docetaxel; songer à modifier le traitement
 - Le denosumab peut accentuer les effets indésirables ou toxiques du docetaxel, en particulier le risque d'infection grave; surveiller
 - Le millepertuis peut réduire les taux de docetaxel; surveiller
 - Les vaccins (inactivés) peuvent se révéler moins efficaces; réadministrer les vaccins au moins 3 mois après la fin du traitement par docetaxel
 - Les vaccins (vivants atténués) peuvent se révéler moins efficaces; éviter la vaccination pendant le traitement et attendre au moins 3 mois après la fin du traitement

Suite à la page suivante

Docetaxel (TAXOTERE®)

Interactions médicament-aliments

- Le jus de pamplemousse peut augmenter les taux sanguins de docetaxel

Effets toxiques courants

- | | | |
|----------------|--------------------------|--------------------------------|
| • Nausées | • Altérations des ongles | • Éruptions cutanées |
| • Diarrhée | • Neutropénie | • Névralgie |
| • Vomissements | • Fièvre | • Rétention liquidienne |
| • Fatigue | • Perte de cheveux | • Enflure au point d'injection |
| • Stomatite | • Faiblesse | |

Autres effets toxiques notables

- | | | |
|---|--------------------|-----------|
| • Hypersensibilité (recourir à une prémédication) | • Arythmies | • LMA/SMD |
| • Neutropénie | • Complications GI | |

Surveillance

- Évaluation initiale
- Évaluation cardiaque initiale
- Surveiller les paramètres cliniques ou de laboratoire selon la pratique habituelle
- FSC – avant chaque perfusion
 - La numération des neutrophiles doit être $\geq 1\,500$ cellules/mm³
- Observer étroitement l'apparition de réactions d'hypersensibilité, surtout pendant les première et deuxième perfusions

Réductions de la dose et arrêt du traitement

- Si l'administration par voie générale d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, il faut envisager une réduction de la dose de docetaxel; il est recommandé de surveiller étroitement l'apparition d'effets toxiques

Références

Monographie de TAXOTERE (docetaxel). 3 novembre 2017.

Docetaxel: Drug Information. UpToDate. 2020. Topic 9381 Version 323.0.

Traitements ciblant les os

Alendronate (FOSAMAX®) – Ostéoporose chez l'homme

Classe thérapeutique

- Régulateur du métabolisme osseux

Indications

- Indiqué pour le traitement de l'ostéoporose chez l'homme, dans le but de réduire la fréquence des fractures

Précautions

- Afin de réduire le risque d'irritation œsophagienne, informer les patients :
 - de prendre le comprimé avec un grand verre d'eau
 - de ne pas s'allonger durant au moins les 30 minutes qui suivent et jusqu'à ce qu'ils aient pris le premier repas de la journée
 - de ne pas sucer ni croquer le comprimé
 - de ne pas prendre d'alendronate le soir au coucher, ni le matin avant le lever
- Les patients présentant une difficulté à avaler, un trouble moteur de l'œsophage ou une incapacité à rester debout ou assis bien droit pendant ≥ 30 minutes ne devraient pas recevoir d'alendronate
- Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été signalés; effectuer un examen dentaire avant le traitement
- Des cas de cholestéatome ont été signalés
- Des douleurs osseuses, articulaires ou musculaires graves et même parfois invalidantes ont été signalées
- Des fractures sous-trochantériennes et de l'extrémité proximale de la diaphyse fémorale liées à des traumatismes de faible énergie et des fractures de fatigue ont été rapportées; une recherche des causes et facteurs de risques doit être effectuée (p. ex. carence en vitamine D, malabsorption, glucocorticothérapie, arthrite, exercices intensifs, diabète, consommation excessive d'alcool)
- Toute hypocalcémie doit être corrigée avant l'instauration du traitement
- Des effets indésirables au niveau de l'œsophage nécessitant une hospitalisation ont été signalés (p. ex. œsophagite et ulcères œsophagiens, érosions, sténose ou perforation de l'œsophage)
- Des symptômes oculaires ont été signalés; orienter le patient vers un ophtalmologue

Posologie

- Traitement de l'ostéoporose : alendronate à 70 mg par voie orale une fois par semaine avec un grand verre d'eau au moins 30 minutes avant l'ingestion de tout aliment solide ou liquide
 - (ou 10 mg par voie orale 1 f.p.j. pour le traitement de l'ostéoporose selon la monographie)
 - Informer les patients qu'ils doivent boire au moins 60 mL d'eau après avoir pris le comprimé et ne pas s'allonger durant au moins les 30 minutes qui suivent
 - Il est conseillé de prendre des suppléments de calcium et de vitamine D au besoin
 - Consulter la section *Prise en charge des effets toxiques courants* pour obtenir davantage de recommandations
 - La durée optimale du traitement de l'ostéoporose au moyen de bisphosphonates n'a pas été déterminée. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement
- Insuffisance hépatique
 - Insuffisance hépatique légère, modérée ou grave – aucun ajustement posologique
- Insuffisance rénale
 - Insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr calculée de ≥ 35 mL/min) – aucun ajustement posologique
 - Insuffisance rénale grave (ClCr calculée < 35 mL/min) – utilisation non recommandée

Interactions médicament-médicament

- Consulter un pharmacien pour connaître le MSTP (meilleur schéma thérapeutique possible) et pour qu'il vérifie dans sa base de données toute interaction médicamenteuse possible
- D'après les effets sur la liaison aux protéines, l'excrétion rénale et le métabolisme des autres médicaments, il ne devrait pas y avoir d'interactions avec ces derniers

Suite à la page suivante

Alendronate (FOSAMAX®) – Ostéoporose chez l'homme

- Les suppléments de calcium, les antiacides, d'autres cations polyvalents et d'autres médicaments administrés par voie orale influent sur l'absorption; administrer au moins 30 minutes avant de prendre un autre médicament par voie orale
- Interactions notables (liste non exhaustive)
 - Les inhibiteurs de l'angiogenèse peuvent augmenter le risque d'ostéonécrose de la mâchoire; surveiller
 - L'aspirine peut accentuer l'incidence de manifestations gastro-intestinales; surveiller
 - Les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent augmenter le risque d'ulcération et la néphrotoxicité; surveiller
 - Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent réduire l'effet thérapeutique de l'alendronate; surveiller
 - La ranitidine double la biodisponibilité de l'alendronate – faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs H2

Interactions médicament-aliments

- Les aliments et les boissons autres que l'eau ordinaire (en particulier le jus d'orange, le café, l'eau minérale et les produits laitiers) peuvent réduire l'absorption de l'alendronate
- L'alendronate doit être pris avec un grand verre d'eau au moins 30 minutes avant tout aliment solide ou liquide
 - Envisager l'utilisation d'eau distillée quand l'eau du robinet est qualifiée de « dure »

Effets toxiques courants

- Généralement bien toléré; douleurs abdominales, dyspepsie et douleurs musculosquelettiques ont été des effets courants mais sont survenus chez < 5 % des patients

Effets toxiques d'intérêt

- | | | |
|---------------------------------------|---|---------------------|
| • Baisse du taux de phosphate sérique | • Flatulences | • Dyspepsie |
| • Maux de tête | • Reflux gastro-œsophagien pathologique | • Nausées |
| • Douleur abdominale | • Constipation | • Ulcère œsophagien |
| • Reflux acide | • Diarrhée | |

Surveillance

- Évaluation initiale
- Surveiller les paramètres cliniques ou de laboratoire selon la pratique habituelle
- Avant d'instaurer un traitement par alendronate, traiter l'hypocalcémie et tout autre trouble qui influe sur le métabolisme des minéraux (comme une carence en vitamine D); surveiller la concentration sérique de calcium et l'apparition de symptômes d'hypocalcémie (p. ex. paresthésie, spasmes musculaires) pendant le traitement
- Ostéoporose
 - Évaluer la densité minérale osseuse (DMO) au départ et tous les 1 à 3 ans pendant le traitement (selon les facteurs de risques du patient et la stabilité de la DMO)
 - Consigner la taille et le poids chaque année
 - Évaluer les douleurs dorsales chroniques chaque année
 - Calcium sérique et 25(OH)D
 - Tenir compte des marqueurs biochimiques de renouvellement osseux (p. ex. CTX sérique ou NTX urinaire à jeun) au départ, à 3 mois et à 6 mois

Réductions de la dose et arrêt du traitement

- La monographie ne fournit aucun ajustement posologique en cas d'effet toxique
- Envisager l'arrêt du traitement en cas d'ostéonécrose de la mâchoire, de fractures de fatigue, de réactions œsophagiennes ou de symptômes d'inflammation oculaire

Références

Monographie de FOSAMAX (alendronate monosodique). 26 mai 2017.

Alendronate: Drug Information. UpToDate. 2020. Topic 9427 Version 291.0.

Denosumab (PROLIA^{MD})

Classe thérapeutique

- Inhibiteur du ligand du RANK (régulateur du métabolisme osseux)

Indications

- PROLIA est indiqué comme traitement visant à accroître la masse osseuse chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique qui reçoivent un TPA et qui courent un risque élevé de fracture

Précautions

- Toute hypocalcémie préexistante doit être corrigée avant l'instauration du traitement
- Des cas d'hypocalcémie symptomatique grave ont été rapportés
- Des cas d'hypersensibilité ont été rapportés
- Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés; effectuer des examens buccaux et dentaires avant le début du traitement
- Des cas de fracture fémorale atypique ont été rapportés
- Des cas de fractures vertébrales multiples après l'arrêt du traitement ont été rapportés

Posologie

- **REMARQUE : Voici les recommandations du *Guide de pratique de l'AUC et du CUOG sur le CPNCm/CPSCm (So et al. 2020)* :**
 - **denosumab à 60 mg par voie sous-cutanée tous les 6 mois**
 - Une dose réduite de denosumab est associée à une réduction des effets secondaires (p. ex. hypocalcémie, ostéonécrose de la mâchoire)
 - Consulter la section *Prise en charge des effets toxiques courants* pour obtenir davantage de recommandations
- PROLIA – pour augmenter la masse osseuse chez les patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique qui reçoivent un TPA
 - denosumab à 60 mg par voie sous-cutanée tous les 6 mois
- Prescrire des suppléments de calcium et de vitamine D (minimum de 1 000 mg de calcium élémentaire et 800 UI de vitamine D par jour)
- Insuffisance hépatique – l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été étudiées
- Insuffisance rénale – aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Interactions médicament-médicament

- Consulter un pharmacien pour connaître le MSTP (meilleur schéma thérapeutique possible) et pour qu'il vérifie dans sa base de données toute interaction médicamenteuse possible
- Impact d'autres médicaments sur le métabolisme du denosumab
 - Aucun impact connu
- Impact du denosumab sur le métabolisme d'autres médicaments
 - Aucun impact connu
- Interactions notables (liste non exhaustive)
 - Le denosumab peut accentuer les effets indésirables/toxiques des immunosuppresseurs, plus précisément, le risque d'infections graves; surveiller

Interactions médicament-aliments

- Non établies

Suite à la page suivante

Denosumab (PROLIA^{MD})

Effets toxiques courants

- Douleurs musculosquelettiques
- Rhinopharyngite
- Œdème périphérique
- Diarrhée
- Bouffées de chaleur
- Étourdissements
- Arthralgie
- Dorsalgie
- Infection des voies urinaires
- Hypertension
- Douleur aux extrémités

Autres effets toxiques notables

- Nouvelle tumeur
- Hypersensibilité
- Cataracte
- Hypocalcémie
- Ostéonécrose de la mâchoire
- Infections
- Fracture fémorale atypique

Surveillance

- Corriger toute hypocalcémie préexistante avant l'instauration du traitement
- Évaluation initiale
- Surveiller les paramètres cliniques ou de laboratoire selon la pratique habituelle
- Surveiller les taux de calcium
 - Au départ
 - Dans les deux semaines suivant la dose initiale et avant chaque dose
 - Si on soupçonne la présence de symptômes d'hypocalcémie
 - Envisager de recourir à d'autres tests de surveillance chez les patients ayant des facteurs de risque d'hypocalcémie, ou si autrement indiqué en fonction de l'état clinique du patient, et si administré avec d'autres médicaments qui peuvent aussi réduire les taux de calcium
- Surveiller la santé buccale
 - Procéder à un examen buccal et dentaire et prendre les mesures dentaires préventives appropriées avant l'instauration du traitement par denosumab
 - Conseiller au patient d'adopter une bonne hygiène buccale pendant le traitement
 - Aviser les patients de passer des examens dentaires de routine réguliers

Réductions de la dose et arrêt du traitement

- Après l'arrêt du traitement, évaluer le risque de fractures vertébrales; envisager le recours à un autre inhibiteur de la résorption osseuse

Références

Monographie de PROLIA (denosumab). 25 juin 2019.

Denosumab: Drug Information. UpToDate. 2020. Topic 15575 Version 183.0.

Acide zolédronique (ACLASTA^{MD}) – ostéoporose chez l'homme

Classe thérapeutique

- Régulateur du métabolisme osseux

Indications

- Indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme, administré 1 fois l'an en perfusion intraveineuse, en vue d'augmenter la densité minérale osseuse

Précautions

- Non recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou aiguë
- Contre-indiqué en présence d'une hypocalcémie non corrigée au moment de la perfusion
- Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés; les patients devraient éviter les interventions dentaires invasives dans la mesure du possible
- Une fibrillation atriale peut se produire en tout temps pendant le traitement
- Évaluer les taux sériques de calcium et de vitamine D avant l'instauration du traitement; prescrire des suppléments au besoin
- Des cas d'insuffisance rénale ont été observés après l'administration; vérifier que le patient est bien hydraté avant l'administration; chaque dose unique ne doit pas excéder 5 mg et la perfusion doit durer < 15 minutes
- Des douleurs musculosquelettiques invalidantes ont été rapportées
- Des cas de bronchoconstriction ont été rapportés chez les patients présentant une sensibilité à l'aspirine
- Des symptômes oculaires ont été rapportés; orienter le patient vers un ophtalmologue et interrompre le traitement
- Des cas de fracture fémorale atypique ont été rapportés; suspendre le traitement

Posologie

- Acide zolédronique à 5 mg/100 mL par voie intraveineuse (pendant ≥ 15 minutes) une fois par an
 - Conseiller aux patients de bien s'hydrater avant l'administration
 - Il est conseillé de prendre des suppléments de calcium et de vitamine D au besoin
 - Consulter la section *Prise en charge des effets toxiques courants* pour obtenir davantage de recommandations
- Insuffisance hépatique – aucun ajustement posologique recommandé
- Insuffisance rénale
 - Clairance de la créatinine ≥ 35 mL/min : aucun ajustement posologique
 - Clairance de la créatinine < 35 mL/min : contre-indiqué

Interactions médicament-médicament

- Consulter un pharmacien pour connaître le MSTP (meilleur schéma thérapeutique possible) et pour qu'il vérifie dans sa base de données toute interaction médicamenteuse possible
- Impact d'autres médicaments sur le métabolisme de l'acide zolédronique
 - Non métabolisé dans la circulation générale
- Impact de l'acide zolédronique sur le métabolisme d'autres médicaments
 - N'affecte pas le système du cytochrome P450
- Interactions médicament-médicament potentielles : utiliser avec prudence; surveiller le traitement
 - Autres agents entraînant une hypocalcémie (aminoglycosides, calcitonine ou diurétiques de l'anse), et chez les patients qui ont subi une intervention chirurgicale à la thyroïde ou aux parathyroïdes
 - Agents qui peuvent entraver l'élimination rénale de l'acide zolédronique, p. ex. médicaments néphrotoxiques ou qui ont un effet important sur la fonction rénale
 - Les AINS peuvent accentuer les effets indésirables des dérivés des bisphosphonates
 - Agents antiangiogéniques, car ils augmentent la fréquence de l'ONM

Interactions médicament-aliments

- Aucune information disponible

Suite à la page suivante

Acide zolédronique (ACLASTA^{MD}) – ostéoporose chez l'homme

Effets toxiques courants (après l'administration)

- Myalgie
- Fièvre
- Fatigue
- Arthralgie
- Douleur
- Frissons
- Maux de tête
- Maladie pseudo-grippale
- Malaises
- Dorsalgie

Autres effets toxiques notables

- Fibrillation auriculaire
- Hypocalcémie
- Insuffisance rénale
- Ostéonécrose de la mâchoire
- MI oculaires

Surveillance

- Évaluation initiale
- Surveiller les paramètres cliniques ou de laboratoire selon la pratique habituelle
- Évaluer les taux sériques de calcium et de vitamine D avant le traitement
- Calculer la clairance de la créatinine avant chaque dose
 - Effectuer une surveillance intermédiaire de la clairance de la créatinine chez les patients à risque
- Surveiller la santé buccale
 - Procéder à un examen buccal et dentaire et prendre les mesures dentaires préventives appropriées avant l'instauration du traitement par acide zolédronique
 - Procéder à des examens buccaux minutieux de manière régulière

Réductions de la dose et arrêt du traitement

- La monographie ne fournit aucun ajustement posologique en cas d'effet toxique
- Il peut être nécessaire de cesser le traitement en cas d'effets toxiques graves

Références

Monographie d'ACLASTA (acide zolédronique). 10 avril 2017.

Zoledronic acid: Drug Information. UpToDate. 2020. Topic 9902 Version 281.0.

**Prise en charge
des effets toxiques**

Prise en charge des effets toxiques courants des traitements

Santé des os

- **Guide de pratique : Il faut évaluer le risque de fracture chez tous les hommes atteints de CPNCm/CPSCm traités par TPA. Tous les hommes traités par TPA doivent prendre des suppléments de vitamine D (800 à 1 200 UI par jour) et de calcium (apport total de 800 à 1 000 mg par jour). Ceux qui présentent un risque élevé de fracture doivent recevoir un traitement (acide zolédronique à 5 mg une fois par an, alendronate à 70 mg par semaine, denosumab à 60 mg tous les six mois).**
- En raison de l'évolution des traitements du CP, la durée d'exposition des os aux effets indésirables du TPA (perte osseuse, ostéoporose et fractures de fragilité, notamment) augmente également.
- En un an de TPA, les hommes peuvent perdre jusqu'à 10 % de leur DMO.

Optimisation de la santé des os

Évaluation initiale	• DMO par absorptiométrie à rayons X en double énergie (DEXA) – Ostéopénie : Score T < -1 et > -2,5 – Ostéoporose : Score T < -2,5 • Utiliser un outil d'évaluation du risque de fracture (p. ex. FRAX)
Suppléments	• Tous les hommes sous TPA – 800 à 1 200 UI de vitamine D par jour – 800 à 1 000 mg de calcium par jour au total
Traitement ciblant les os	• Hommes présentant des risques élevés de fractures (présence de signes évoquant une ostéopénie ou une ostéoporose) – Acide zolédronique à 5 mg par voie intraveineuse une fois par an OU – Alendronate à 70 mg par voie orale une fois par semaine OU – Denosumab à 60 mg par voie sous-cutanée tous les 6 mois • Les doses ci-dessus sont plus faibles que celles utilisées en prévention des complications squelettiques du CPRCm – Elles sont associées à une plus faible incidence d'effets secondaires comme l'hypocalcémie et l'ostéonécrose de la mâchoire
Modifications au style de vie	• Arrêt du tabagisme • Réduction de la consommation d'alcool • Réduction de la consommation de caféine • Augmentation des exercices de levée de poids

Surveillance	• DEXA au moins tous les 2 ans – Plus souvent chez les patients à risque élevé non traités ou en cas d'antécédents d'ostéoporose/ostéopénie
---------------------	--

Fatigue

Facteurs aggravants	• Cancer de stade avancé • Traitement du cancer • Anémie liée au traitement • Autres affections ou traitements médicamenteux • Stress, anxiété, dépression, troubles du sommeil • Nausées, douleur et/ou médicaments antidouleur • Déplacement vers le lieu des consultations médicales • Manque d'activité physique • Problèmes nutritionnels
Options de prise en charge	• Réduction de la dose pour traiter la fatigue inconfortable liée au traitement par agents ciblant l'axe androgènes-récepteurs des androgènes • Correction de toute anémie • Diriger vers les ressources appropriées pour traiter le stress, l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil • Optimiser le traitement de la douleur • Discuter des possibilités de réduction du fardeau lié aux déplacements pour les rendez-vous et au stationnement (p. ex. chauffeurs bénévoles)
Stratégies de style de vie	• Adopter une alimentation saine et boire beaucoup de liquides (arrêter au moins 2 heures avant le coucher) • Planifier, classer les activités par ordre de priorité et se reposer au besoin. • Rester actif (p. ex. faire des promenades, monter des escaliers, nager) • Faire des exercices de musculation ou de résistance (p. ex. soulever de légers poids, travailler avec des bandes élastiques de résistance) • Adopter des pratiques de spiritualité (p. ex. méditation, prière)

Site Web de My Cancer Fatigue

<https://mycancerfatigue.ca/>

Maladies cardiovasculaires : stratégies de prévention

Style de vie	• Exercice physique quotidien • Perte de poids (si nécessaire) • Abandon du tabac • Consommation modérée d'alcool
Consultations ou références optionnelles	• Diététicienne • Programme cardio local
Surveillance	• Tension artérielle • Glycémie à jeun • Profil lipidique (une fois par an) • ECG chez les patients courant un risque d'allongement de l'intervalle QTc; vérifier la possibilité d'interactions médicamenteuses

Hypertension

Considérations au départ	• L'hypertension doit être corrigée avant le début du traitement • La présence d'hypertension n'est pas une contre-indication pour les traitements contre le CPNC/CPSC • La prudence est de mise dans la prise en charge de patients atteints d'hypertension mal maîtrisée et/ou avec antécédents de MCV • L'hypertension doit être traitée de façon optimale, étant donné que les traitements hormonaux peuvent entraîner une hausse rapide de la tension artérielle
Surveillance	• La tension artérielle doit être surveillée régulièrement (au moins une fois par mois)
Hypertension apparaissant en cours de traitement	• Si on diagnostique une hypertension auparavant inconnue, instaurer le traitement ou envisager de diriger le patient vers une consultation avec son médecin de famille ou avec un interniste • Toute hypertension apparaissant en cours de traitement doit être traitée en conséquence • On recommande d'interrompre le traitement du CPNC/CPSC chez les patients atteints d'hypertension grave (TAS > 200 mm Hg ou TAD > 110 mm Hg) • Le traitement peut être repris une fois l'hypertension maîtrisée. • Consulter les monographies des produits pour obtenir des recommandations au sujet de l'ajustement posologique en cas d'effets toxiques et la reprise du traitement (p. ex. avec une dose réduite); surveiller de près

Guide de pratique 2018 d'Hypertension Canada pour le diagnostic, l'évaluation du risque, la prévention et le traitement de l'hypertension chez les adultes et les enfants

<https://guidelines.hypertension.ca/>

Anomalies des tests de la fonction hépatique (sous abiratérone)

Effets toxiques hépatiques associés à l'abiratérone	• Hépatotoxicité associée au médicament avec élévation des taux d'AST/ALT et de bilirubine totale • Une hépatotoxicité de grade 3 ou 4 a été observée chez ~ 8 % des patients lors de l'essai STAMPEDE (CPSCm à risque élevé diagnostiqué récemment)
Évaluation initiale	• AST, ALT et bilirubine
Surveillance	• AST, ALT et bilirubine toutes les 2 semaines durant les 3 premiers mois de traitement
Hépatotoxicité apparaissant en cours de traitement	• En cas de symptômes ou de signes cliniques d'hépatotoxicité – Mesurer AST, ALT et bilirubine sans attendre • En cas d'élévation de l'ALT ou l'AST > 5 LSN, ou d'élévation de la bilirubine > 3 LSN, suspendre le traitement jusqu'au retour à la normale des résultats du test de la fonction hépatique – Après un retour aux valeurs de départ, réinstaurer le traitement à une dose de 500 mg/jour – Surveiller les enzymes hépatiques et la bilirubine au moins toutes les 2 semaines pendant 3 mois puis chaque mois après la reprise du traitement • Mettre fin au traitement par abiratérone : – En cas de récurrence de l'hépatotoxicité à une dose réduite – En cas d'apparition d'une hépatotoxicité grave (ALT de 20 fois la LSN) en tout temps pendant le traitement (ne pas réutiliser) – En cas d'apparition d'une élévation concomitante de l'ALT > 3 fois la LSN et de la bilirubine totale > 2 fois la LSN en l'absence de toute cause pouvant expliquer l'élévation actuelle

Éruptions cutanées (sous apalutamide)

Éruptions cutanées associées à l'apalutamide	• Décrites le plus souvent comme étant de nature maculaire ou maculopapuleuse (essai TITAN) • Signalées chez ~ 28 % des patients traités par apalutamide (~ 6 % d'éruptions cutanées de grade 3 dans l'essai TITAN) • Apparition au bout de 83 jours (essais TITAN et SPARTAN) • Disparition 78 jours après leur apparition chez 78 % des patients (essais TITAN et SPARTAN) • Modifications de la dose en raison d'éruptions cutanées lors de l'essai TITAN – Interruption du traitement : 7 %; réduction de la dose : 5 %; arrêt du traitement : 29 %	
Éruptions cutanées apparaissant en cours de traitement	• Habituellement prises en charge par des antihistaminiques par voie orale ou des corticostéroïdes topiques et/ou par voie générale	
	Description	Prise en charge
Grade 1	• Macules/papules couvrant < 10 % de la surface corporelle, avec ou sans symptômes (p. ex. prurit, sensation de brûlure, tiraillements)	• Poursuivre le traitement par apalutamide • Instaurer un traitement par stéroïdes en crème et antihistaminiques par voie orale • Surveiller l'évolution
Grade 2	• Macules/papules couvrant entre 10 % et 30 % de la surface corporelle, avec ou sans symptômes (p. ex. prurit, sensation de brûlure, tiraillements); limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	• Interrompre le traitement par apalutamide • Instaurer un traitement par stéroïdes en crème et antihistaminiques par voie orale • Reprendre le traitement par apalutamide lorsque l'éruption cutanée est revenue à un grade ≤ 1 • Envisager une réduction de la dose
Grade 3	• Macules/papules couvrant > 30 % de la surface corporelle, avec ou sans symptômes; limitant les activités d'hygiène personnelle et de soins de la vie quotidienne	• Interrompre le traitement par apalutamide • Instaurer un traitement par stéroïdes en crème et antihistaminiques par voie orale • Si l'éruption se maintient ou s'aggrave, instaurer un traitement par stéroïdes par voie orale et orienter vers un dermatologue • Reprendre le traitement par apalutamide lorsque l'éruption cutanée est revenue à un grade ≤ 1 • Envisager une réduction de la dose

Effets toxiques neurocognitifs

Effets toxiques neurocognitifs associés à l'apalutamide	Essai TITAN • Convulsions : < 0,5 % Essais SPARTAN et TITAN (d'après la monographie) • Exclusion des patients ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs de prédisposition à de telles manifestations de ces études cliniques, et interdiction des médicaments reconnus pour abaisser le seuil de convulsions • Convulsions : 0,4 % vs 0,2 %
Évaluation initiale	• Évaluer les antécédents de convulsions, traumatismes cérébraux, AVC ou tumeurs au cerveau
Convulsions apparaissant en cours de traitement	• Mettre fin au traitement de manière définitive chez les patients présentant des convulsions pendant le traitement • Aucune expérience clinique de reprise du traitement par apalutamide chez des patients ayant présenté des convulsions

Effets toxiques neurocognitifs associés à l'enzalutamide	Essai ARCHES • Convulsions : 0,3 % vs 0,3 % • Troubles cognitifs/de la mémoire : 4,5 % vs 2,1 % Essais AFFIRM, PREVAIL, PROSPER et ARCHES (d'après la monographie) • Exclusion des patients ayant des antécédents de convulsions ou des affections pouvant les prédisposer à de telles manifestations lors des essais cliniques de phase III • Convulsions : < 1 %; résolution lors de l'arrêt du traitement • Troubles mentaux (amnésie, troubles cognitifs, difficultés d'attention, troubles de la mémoire) : 4,9 % vs 1,6 %
Évaluation initiale	• Évaluer les facteurs de prédisposition aux convulsions (traumatisme cérébral avec perte de connaissance, accident ischémique transitoire au cours des 12 derniers mois, accident vasculaire cérébral, métastases au cerveau et malformation artérioveineuse cérébrale) • Utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant d'autres facteurs de risque prédisposant aux convulsions • Informer les patients des risques liés à la participation à des activités au cours desquelles un trouble cognitif ou une perte de connaissance soudaine pourrait avoir de graves conséquences, pour eux ou pour les autres
Convulsions apparaissant en cours de traitement	• Mettre fin au traitement par enzalutamide de manière définitive chez les patients présentant des convulsions pendant le traitement

Ressources

Ressources

Indice fonctionnel ECOG

Grade	Indice fonctionnel ECOG
0	Le patient est pleinement actif. Il peut exercer ses activités habituelles sans aucune restriction.
1	Le patient est incapable d'exercer des activités physiques intenses, mais il est ambulant et capable d'effectuer des tâches sans contraintes physiques importantes, comme des activités domestiques légères ou un travail de bureau.
2	Le patient est incapable de travailler. Il est ambulant et peut s'occuper de lui-même. Il est debout plus de 50 % de sa journée.
3	Le patient est capable de s'occuper de lui-même, mais de façon limitée : il effectue le minimum de ses soins personnels. Il est assis ou couché plus de 50 % de sa journée.
4	Le patient est confiné au lit ou au fauteuil 100 % de sa journée. Il a besoin d'aide pour ses soins d'hygiène et ses activités de la vie quotidienne.
5	Le patient est décédé.

Oken M *et al.* *Am J Clin Oncol* 1982. <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>

Classification du fardeau et du risque d'un CPNCm/CPSCm

Essai	Classification selon le fardeau de la maladie ou le risque	
Essai CHAARTED	Volume élevé = répondant à <u>≥ 1 critère</u> : • Métastases viscérales • ≥ 4 lésions osseuses avec ≥ 1 lésion au-delà des corps vertébraux et du bassin	Volume faible = ne répondant à <u>aucun des critères de volume élevé</u> (tous les autres CPNCm/CPSCm)
Essai LATITUDE	Risque élevé = répondant à <u>≥ 2 critères</u> : • Métastases viscérales • ≥ 3 lésions osseuses • Score de Gleason ≥ 8	Risque faible (essai LATITUDE) = répondant à <u>< 2 critères de risque élevé</u> : • Métastases viscérales • ≥ 3 lésions osseuses • Score de Gleason ≥ 8

L'outil d'évaluation du risque de fractures FRAX®

Outil en ligne permettant de calculer la probabilité de fracture sur 10 ans en fonction de la DMO.

FRAX®

Ostéoporose Canada : <https://osteoporosecanada.ca/professionnels-de-la-sante/outils/frax/>

Université de Sheffield : <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=19>

Acronymes et abréviations

AANS	Antiandrogène non stéroïdien
ALT	Alanine aminotransférase
APS	Antigène prostatique spécifique
APSM	Antigène prostatique spécifique membranaire
AST	Aspartate aminotransférase
ClCr	Clairance de la créatinine
CP	Cancer de la prostate
CPHS	Cancer de la prostate hormonosensible
CPHSm	Cancer de la prostate hormonosensible métastatique
CPNC	Cancer de la prostate non traité par castration
CPNCm	Cancer de la prostate non traité par castration et métastatique
CPRC	Cancer de la prostate résistant à la castration
CPRCm	Cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique
CPRCnm	Cancer de la prostate résistant à la castration et non métastatique
CPSC	Cancer de la prostate sensible à la castration
CPSCm	Cancer de la prostate sensible à la castration et métastatique
DEXA	Absorptiométrie à rayons X en double énergie
DMO	Densité minérale osseuse
ECG	Électrocardiogramme
f.p.j.	Fois par jour
FSC	Formule sanguine complète
GI	Gastro-intestinal
GnRH	Hormone de libération de la gonadotrophine
GU	Génito-urinaire
IF ECOG	Indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LDH	Lactate déshydrogénase
LSN	Limite supérieure de la normale
MCV	Maladie cardiovasculaire
MI	Manifestation indésirable
MSTP	Meilleur schéma thérapeutique possible
NA	Non atteint
NE	Non estimable
NS	Non significatif
ONM	Ostéonécrose de la mâchoire
RRI	Rapport des risques instantanés

Suite à la page suivante

RT	Radiothérapie
SG	Survie globale
SSE	Survie sans échec
SSP	Survie sans progression
SSPb	Survie sans progression biochimique
SSPc	Survie sans progression clinique
SSPr	Survie sans progression radiologique
TAD	Tension artérielle diastolique
TAS	Tension artérielle systolique
TDAPS	Temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positrons
TPA	Traitement par privation androgénique
TRO	Taux de réponse objective

Références

- Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP *et al.* ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(32):2974–2986.
- Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN *et al.* Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol* 2019;75(3):410–418.
- Chi KN, Agarwal N, Bjartell A *et al.* Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13–24.
- Clarke NW, Ali A, Ingleby FC *et al.* Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial [published correction appears in *Ann Oncol* Mars 2020;31(3):442]. *Ann Oncol* 2019;30(12):1992–2003.
- Davis ID, Martin AJ, Stockler MR *et al.* Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121–131.
- Fizazi K, Tran N, Fein L *et al.* Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352–360.
- Fizazi K, Tran N, Fein L *et al.* Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(5):686–700.
- Gravis G, Boher JM, Chen YH *et al.* Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol* Juin 2018;73(6):847–855.
- Gravis G, Boher JM, Joly F *et al.* Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol* 2016;70(2):256–262.
- Gravis G, Fizazi K, Joly F *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. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149–158.
- Hoyle AP, Ali A, James ND *et al.* Abiraterone in “High-” and “Low-risk” Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;76(6):719–728.
- James ND, Sydes MR, Clarke NW *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* 2016;387(10024):1163–1177.
- James ND, de Bono JS, Spears MR *et al.* Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4):338–351.

Suite à la page suivante

Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA *et al.* Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase 3 E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080-7.

Malone S, Shayegan B, Basappa NS *et al.* Management algorithms for metastatic prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2020;14(2):50-60.

Parker CC, James ND, Brawley CD *et al.* Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10162):2353–2366.

So AI, Chi KN, Danielson B *et al.* Guide de pratique de l'Association des Urologues du Canada et du Groupe Canadien d'Oncologie Urologique sur le cancer de la prostate métastatique non traité par castration ou sensible à la castration. *Can Urol Assoc J* 2020;14(2):17-23.

Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M *et al.* Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–746.

UpToDate. Consulté entre mars et mai 2020, au <https://www.uptodate.com>.



Association des Urologues du Canada

*La voix de l'urologie au **Canada***

Bureau corporatif de l'AUC
185, avenue Dorval, bureau 401
Dorval (Québec) H9S 5J9
Tél. : 514 395-0376
Télec. : 514 395-1664