

FASLODEX^{MC} – Cancer du sein localement avancé ou métastatique

Avis transmis au ministre en avril 2018

Marque de commerce : Faslodex

Dénomination commune : Fulvestrant

Fabricant : AZC

Forme : Solution injectable intramusculaire (seringue)

Teneur : 50 mg/ml (5 ml)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Faslodex^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein à un stade localement avancé ou métastatique, qui n'ont jamais reçu de traitement endocrinien.

À l'intention du public

Faslodex^{MC} est utilisé pour traiter les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique qui présente des récepteurs hormonaux et qui ne surexprime pas un type de récepteur appelé HER2. Il est donné aux patientes qui n'ont jamais reçu de thérapie endocrinienne. Actuellement, ces patientes reçoivent principalement Ibrance^{MC}, en association avec Femara^{MC} ou Arimidex^{MC}, ou une thérapie hormonale seule (Femara^{MC}, Arimidex^{MC} ou Aromasin^{MC}).

L'efficacité et l'innocuité de Faslodex^{MC} ont été évaluées dans une étude de bonne qualité, en le comparant à Arimidex^{MC}. Les résultats montrent que Faslodex^{MC} retarde la progression de la maladie d'environ trois mois, comparativement à Arimidex^{MC}, ce qui est jugé faible. Pour les patientes ayant une maladie sans atteinte viscérale, le délai avant la progression semble plus long, mais ce résultat comporte trop d'incertitudes pour être considéré. Par ailleurs, l'effet de ce médicament sur la prolongation de la vie n'est pas démontré. En conséquence, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de Faslodex^{MC} et recommande donc au ministre de ne pas l'inscrire.

Ainsi, puisque la valeur thérapeutique de Faslodex^{MC} n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux, ainsi que l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste au regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le fulvestrant est un régulateur négatif des récepteurs d'estrogènes (RE). En se liant à ces récepteurs, il induit un changement de la conformation conduisant à leur dégradation. Ce médicament est notamment indiqué pour « le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique à récepteurs d'œstrogènes positifs et à récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) négatif chez les femmes ménopausées n'ayant jamais reçu un traitement endocrinien ». Dans sa demande, le fabricant cible le sous-groupe de patientes ayant une maladie sans atteinte viscérale. Il s'agit de la première évaluation de Faslodex^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquemment diagnostiquée et la deuxième plus importante cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. En 2017, il est estimé qu'environ 6 560 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués et que 1 315 décès ont été enregistrés. Environ 60 % à 80 % des cancers du sein expriment un récepteur hormonal, estrogénique ou progestatif (Reinert 2015). La surexpression du récepteur HER2, présente chez 10 % à 30 % des cancers du sein invasifs, est associée à une forme plus agressive de la maladie et a un moins bon pronostic par rapport à l'absence d'expression de ce récepteur. La distribution des cas de maladie de stades localisé, localement avancé et métastatique est de 62 %, 31 % et 6 %, respectivement (Howlander 2017). Le taux de survie relative à cinq ans des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique est de 27 % (Howlander).

Le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique vise principalement à prolonger la survie tout en maintenant la qualité de vie. Actuellement, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- localement avancé ou métastatique, le traitement de première intention consiste principalement en l'administration du palbociclib en association avec un inhibiteur de l'aromatase (IA) non stéroïdien. Les autres options thérapeutiques sont un IA en monothérapie (l'anastrozole, le létrozole et l'exémestane) ou le tamoxifène.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude FALCON (Robertson 2016) ainsi qu'une analyse supplémentaire des données de qualité de vie (Robertson 2017) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. L'étude de non-infériorité FIRST (Robertson 2009), comparant le fulvestrant à l'anastrozole, n'a pas été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique, en raison de ses limites méthodologiques. En outre, sa population ne correspond que partiellement à celle concernée par l'indication de Santé Canada.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'étude FALCON est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du fulvestrant en comparaison à celles de l'anastrozole pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- localement avancé ou métastatique chez des patientes naïves à la thérapie endocrinienne. Cette étude a été réalisée chez 462 patientes qui présentaient un statut de performance selon l'OMS de 0 à 2. Elles ont été réparties pour recevoir le fulvestrant par voie intramusculaire à une dose de 500 mg aux jours 0, 14 et 28, puis tous les 28 jours, ou l'anastrozole par voie orale à une dose de 1 mg tous les jours. Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'effets indésirables inacceptables. La stratification a été effectuée selon l'administration d'une chimiothérapie antérieure ou non ainsi que selon la présence d'une maladie mesurable ou non. L'objectif d'évaluation principal est la survie sans progression. L'analyse de ce paramètre était prévue après la survenue de 306 événements. Le paramètre principal et certains paramètres secondaires ont été évalués selon une séquence hiérarchisée. Les principaux résultats obtenus chez la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude FALCON (Robertson 2016)

Paramètre d'efficacité	Fulvestrant (n = 230)	Anastrozole (n = 232)	RRI ^a ou RC ^b (IC95 %) valeur p
ANALYSE DE LA POPULATION TOTALE			
Survie médiane sans progression	16,6 mois	13,8 mois	0,797 ^a (0,637 à 0,999) p = 0,0486
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,88 ^a (0,63 à 1,22) p = 0,4277
Réponse tumorale objective ^{c,d}	46 %	45 %	1,07 ^b (0,72 à 1,61) p = 0,7290
ANALYSE DU SOUS-GROUPE SANS ATTEINTE VISCÉRALE			
Survie médiane sans progression	22,3 mois (n = 95)	13,8 mois (n = 113)	0,592 ^a (0,419 à 0,837) p =
Survie médiane globale	■	■	■ ^a (■) p =
Réponse tumorale objective ^c	■ %	■ %	■ ^b (■) p =

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Rapport des risques instantanés.

b Rapport des cotes.

c Pourcentage de patientes ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

d Basée sur la réponse des sujets ayant une maladie mesurable à l'inclusion (n = 193 dans le groupe fulvestrant et n = 196 dans le groupe anastrozole).

Les éléments clés relevés pendant l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée d'un niveau de preuve élevé, car il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire, réalisé à double insu, de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre suffisant de patientes.
- La stratification a été effectuée selon des facteurs jugés pertinents.
- Il y a eu de nombreuses déviations au protocole, avec une plus grande proportion dans le groupe fulvestrant. Toutefois, des analyses de sensibilité ont été effectuées afin d'évaluer l'impact de ces déviations sur les résultats obtenus. Celles-ci soutiennent la robustesse du résultat observé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les patientes étaient généralement bien réparties entre les groupes.
- Les caractéristiques de base des patientes sont suffisamment détaillées. Les patientes avaient un âge médian d'environ 63 ans ainsi qu'un statut de performance selon l'OMS majoritairement de 0 ou 1. Environ la moitié avait une maladie sans atteinte viscérale.
- La population étudiée correspond partiellement à celle qui serait traitée à ce stade de la maladie au Québec. En effet, en pratique, une majorité de patientes ont été exposées à une thérapie endocrinienne à ce stade de la maladie.
- L'anastrozole était un comparateur adéquat au moment où l'étude a été commencée. Toutefois, depuis la disponibilité du palbociclib, son association avec un IA non stéroïdien est le comparateur le plus pertinent.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression, est jugé acceptable dans le contexte du traitement de première intention de ce cancer.
- L'évaluation de la survie sans progression a été réalisée selon les critères Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), jugés pertinents. Or, la progression a aussi été définie par le recours à la chirurgie ou la radiothérapie. Cela ne concorde pas avec ce qui est fait habituellement dans les études en cancer du sein.

Population totale

Les résultats montrent que le fulvestrant prolonge la survie sans progression de 2,8 mois comparativement à l'anastrozole. L'ampleur de ce gain est jugée modeste et cliniquement peu significative. Au regard de la survie globale, le fulvestrant ne se distingue pas de l'anastrozole après un suivi médian d'environ 13 mois. Le taux de réponse objective obtenu avec le fulvestrant ne se démarque pas de celui obtenu avec l'anastrozole. Les deux traitements entraînent une majorité de réponses partielles.

En ce qui a trait à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades rapportés avec le fulvestrant, en comparaison de l'anastrozole, sont l'arthralgie (17 % contre 10 %), la fatigue (11 % contre 7 %), les nausées (11 % contre 10 %), les bouffées de chaleur (11 % contre 10 %) et la dorsalgie (9 % contre 6 %). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou plus est légèrement supérieur dans le groupe recevant le fulvestrant, soit 22 % contre 18 %.

Concernant l'évaluation de la qualité de vie, les questionnaires utilisés, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast* (FACT-B) et l'*EuroQol-5 Dimension* (EQ-5D), sont reconnus et validés. L'adhésion au questionnaire était importante tout au long de l'étude et comparable dans les deux groupes. Dans l'ensemble, la qualité de vie a été maintenue et était semblable dans les deux groupes. Il est à noter que, puisque les sujets du groupe anastrozole recevaient également une injection intramusculaire, factice, ce paramètre n'a pas été considéré dans l'analyse. Une analyse post-hoc des données de qualité de vie de l'étude FALCON, présentée sous forme d'affiche, a aussi été appréciée (Robertson 2017). Cette analyse supplémentaire tend à montrer une moins grande diminution de la qualité de vie dans le temps dans le groupe fulvestrant, en comparaison avec le groupe anastrozole. Toutefois, ce résultat doit être interprété avec prudence, car il est issu d'une analyse post-hoc.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Sous-population sans atteinte viscérale

Les résultats montrent un gain médian de 8,5 mois sur la survie sans progression et une réduction du risque de progression ou de décès de 41 % en faveur du fulvestrant. Au regard de la survie globale, le fulvestrant ne se distingue pas de l'anastrozole après un suivi médian d'environ 25 mois. Bien que les résultats sur la survie sans progression soient intéressants, l'analyse de ce sous-groupe comporte les limites suivantes :

- Le devis de l'étude FALCON n'a pas été conçu pour évaluer adéquatement les paramètres cliniques pour cette sous-population.
- La localisation des métastases (viscérale et non viscérale) n'était pas un élément de stratification : la répartition aléatoire n'est donc pas garantie pour ce sous-groupe.
- Cette analyse de sous-groupes n'était pas préplanifiée. Elle a été ajoutée à la suite d'un amendement au protocole.
- Il n'y a eu aucun ajustement pour la multiplicité des analyses. Il n'y a donc pas eu protection contre l'inflation du risque alpha, ce qui augmente la probabilité d'un faux positif.
- Un test d'interaction global planifié suggère un effet de traitement homogène dans tous les sous-groupes (valeur p de 0,1061).

En raison de ces limites méthodologiques, les résultats obtenus de l'analyse du sous-groupe sans atteinte viscérale ne peuvent être retenus.

Comparaison avec le palbociclib en association avec un IA non stéroïdien

Aucune étude comparative entre le fulvestrant et le palbociclib en association avec un IA non stéroïdien n'est actuellement disponible. À cette fin, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau non publiée comparant ces traitements, mais seulement chez la sous-population sans atteinte viscérale. En raison de nombreuses faiblesses, notamment en ce qui concerne d'importantes différences entre les trois études incluses dans cette comparaison, la méta-analyse en réseau n'est pas retenue pour évaluer l'ampleur de l'effet du fulvestrant comparativement au palbociclib en association avec un IA non stéroïdien.

Besoin de santé

Jusqu'à tout récemment, les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- localement avancé ou métastatique recevaient une thérapie endocrinienne. Toutefois, ces traitements peuvent avoir une efficacité limitée par une résistance. L'arrivée sur le marché du palbociclib, en association avec un IA non stéroïdien, a modifié la pratique. Il est devenu le traitement de choix de première intention pour le traitement du cancer du sein à ce stade de la maladie, en raison de son profil d'efficacité et d'innocuité favorables en comparaison à un IA non stéroïdien administré seul. Compte tenu de l'arrivée du palbociclib et du fait que rares sont les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RE+/HER2- qui sont naïves à la thérapie endocrinienne, les experts sont d'avis que la place du fulvestrant dans l'arsenal thérapeutique est obsolète.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le fulvestrant ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des femmes ménopausées, naïves à la thérapie endocrinienne et atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RE+/HER2-.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Les données provenant de l'étude FALCON montrent un gain sur la survie sans progression modeste, dont la signification clinique est considérée comme faible.
- Le gain plus élevé de survie sans progression observé dans le sous-groupe de patientes présentant une maladie sans atteinte viscérale n'est pas jugé fiable en raison de plusieurs limites méthodologiques. Les résultats ne peuvent donc pas être retenus.
- Aucune étude comparative entre le fulvestrant et le palbociclib en association avec un IA non stéroïdien n'est actuellement disponible.
- Compte tenu de l'arrivée du palbociclib et du fait que rares sont les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RE+/HER2- qui sont naïves à la thérapie endocrinienne, la place du fulvestrant dans l'arsenal thérapeutique est jugée obsolète.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours : Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;228-47.
- **Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et coll.** SEER cancer statistics review, 1975-2013, National Cancer Institute. [En ligne. Page consultée en janvier 2018] : http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/.
- **Reinert T, Barrios CH.** Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. Ther Adv Med Oncol 2015;7(6):304-20.
- **Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et coll.** Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON) : an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2016;388(10063):2997-3005.
- **Robertson JFR, Cheung KL, Noguchi S, et coll.** Health-related quality of life from a phase 3 randomized trial of fulvestrant 500 mg versus anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON). Affiche présentée à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2-6 juin 2017, Chicago, États-Unis.
- **Robertson JFR, Llombart-Cussac A, Rolski J, et coll.** Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: Results from the FIRST study. Journal of Clinical Oncology 2009; 27(27):4530-35.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).