

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du fulvestrant (Faslodex) dans le traitement du cancer du sein non viscéral, localement avancé ou métastatique HER2-

Médicament	Fulvestrant (Faslodex)
Critère de remboursement demandé	Hormonothérapie du cancer du sein non viscéral, localement avancé ou métastatique et ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) chez la femme ménopausée, peu importe l'âge, n'ayant jamais reçu d'endocrinothérapie
Demandeur	AstraZeneca Canada
Fabricant	AstraZeneca Canada
Date de l'avis de conformité	9 novembre 2017
Date de présentation de la demande	17 juillet 2017
Parution de la recommandation initiale	30 novembre 2017
Parution de la recommandation finale	1 ^{er} février 2018

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

Recommandation finale du CEEP

À l'issue de l'évaluation des commentaires formulés par les intervenants admissibles, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale respecte les critères de conversion rapide en recommandation finale et qu'un nouvel examen ne s'impose pas.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	Cout du fulvestrant :
	Le fulvestrant coûte 582,90 \$ par injection de 250 mg/5 ml Premier cycle : 124,91 \$ par jour ou 3 497,37 \$ pour 28 jours Cycles suivants : 41,64 \$ par jour ou 1 165,79 \$ par cycle de 28 jours

Recommandation du CEEP	<p>Le CEEP recommande le remboursement du fulvestrant (Faslodex) à la condition que son rapport cout/efficacité devienne acceptable.</p> <p>Le remboursement devrait être accordé pour l'utilisation du fulvestrant en monothérapie dans le traitement du cancer du sein non viscéral, localement avancé ou métastatique et ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) chez les femmes ménopausées, peu importe l'âge, n'ayant jamais reçu d'endocrinothérapie (y compris en contexte adjuvant) et dont l'indice fonctionnel est satisfaisant. Le traitement devrait se poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu que chez cette population de patientes, le traitement par le fulvestrant en monothérapie procure un bénéfice clinique net comparativement à l'anastrozole, qui tient à l'amélioration importante sur le plan clinique de la survie sans progression (SSP). Il conclut également que le traitement répond aux attentes des patientes, car il s'agit d'une option thérapeutique supplémentaire offrant une amélioration de la SSP et qui n'altère pas la qualité de vie.</p> <p>Le CEEP conclut que le fulvestrant en monothérapie n'est vraisemblablement pas rentable en raison d'une incertitude considérable concernant les estimations de l'effet clinique (immaturité et surestimation probable des données sur le bénéfice relatif à la survie globale [SG] dans le modèle; analyses de sous-groupes).</p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Ententes sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité Étant donné la possibilité d'un bénéfice clinique net du traitement par le fulvestrant, les provinces et territoires voudront peut-être envisager des ententes sur le prix ou des structures de coûts qui amélioreraient le rapport cout/efficacité du fulvestrant à un niveau acceptable. Le CEEP fait observer qu'une réduction du prix du fulvestrant serait nécessaire pour que le rapport cout/efficacité soit acceptable.</p> <p>Collecte de données probantes pour réduire l'incertitude relative à l'ampleur du bénéfice clinique et au rapport cout/efficacité du fulvestrant Étant donné l'incertitude relative à l'ampleur du bénéfice relatif à la SG du fulvestrant chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein non viscéral, localement avancé ou métastatique, HER2- et n'ayant jamais reçu d'endocrinothérapie, le CEEP conclut que les provinces et territoires devraient recueillir d'autres données prospectives pour diminuer l'incertitude au sujet de l'effet différentiel et mieux cerner le vrai rapport</p>

cout/efficacité du fulvestrant.

Le fulvestrant dans le contexte de traitement actuel

Le CEEP reconnaît le besoin constant de nouveaux traitements efficaces pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, qui améliorent la survie et la qualité de vie et présentent des profils de toxicité plus favorables. Sur la base des données probantes existantes, le Comité convient que le fulvestrant ne répond pas à un besoin pressant chez cette population de patientes; toutefois, ces patientes accordent de l'importance au fait d'avoir un choix d'options thérapeutiques qui réduisent les symptômes. En outre, le CEEP s'attend à ce que seulement un petit nombre de patientes soient admissibles au traitement par le fulvestrant, car en milieu clinique, la majorité d'entre elles auront déjà reçu une hormonothérapie adjuvante.

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le cancer du sein est le cancer le plus courant chez les femmes au Canada et la deuxième cause de mortalité par cancer chez les Canadiennes. Le cancer du sein positif pour le récepteur des estrogènes et négatif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (ER+/HER2-) représente environ de 65 % à 70 % de tous les cancers du sein. Les objectifs du traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique sont principalement palliatifs, c'est-à-dire de maintenir ou d'améliorer la longévité et la qualité de vie des patientes en maîtrisant la progression de la maladie. Habituellement, le traitement de première intention du cancer avancé ou métastatique ER+/HER2- chez la femme ménopausée passe par l'homonothérapie (létrazole, anastrozole, exémestane et tamoxifène). Récemment, le palbociclib (inhibiteur des CDK4 et CDK6) utilisé en association avec le létrazole a été recommandé aux fins de remboursement dans ce contexte, car il a été démontré que ce traitement améliore la SSP et le taux de réponse objective et qu'il a un profil de toxicité gérable, mais non négligeable. Le CEEP reconnaît le besoin constant de nouveaux traitements efficaces pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, qui améliorent la survie et la qualité de vie et présentent des profils de toxicité plus favorables. Toutefois, il est d'avis que la possibilité d'obtenir le palbociclib en association avec le létrazole démontre que le fulvestrant ne répond pas à un besoin urgent dans ce contexte. Cet avis cadre avec les commentaires des cliniciens inscrits obtenus lors de la recommandation initiale du CEEP.

Le CEEP a délibéré sur les résultats de deux essais cliniques comparatifs randomisés, FALCON et FIRST, qui comparent le fulvestrant et l'anastrozole en monothérapie chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, ER+/HER2- et n'ayant jamais reçu d'endocrinothérapie. Il constate que la demande de remboursement soumise est plus restrictive que l'indication de Santé Canada et cible un sous-groupe de patientes dont la maladie est non viscérale (près de la moitié des patientes dans les deux essais).

Survie sans progression : Le Comité constate que les résultats de l'ensemble de l'essai FALCON font état d'une amélioration modeste et statistiquement significative de 2,8 mois de la SSP médiane favorisant le fulvestrant par rapport à l'anastrozole en monothérapie. En particulier, bien que le bénéfice clinique soit le critère d'évaluation principal de l'essai FIRST, la SSP a également montré une amélioration dans cet essai favorisant le groupe du fulvestrant. Le CEEP fait remarquer que l'analyse du sous-groupe de la maladie non viscérale montre une plus grande ampleur du bénéfice relatif à la SSP dans les deux essais. Toutefois, il ajoute que l'analyse du sous-groupe n'ayant aucune atteinte viscérale n'était pas prédéfinie. Par conséquent, on ne peut qualifier ces résultats de robustes.

Survie globale : le CEEP constate un manque de données matures relatives à la SG pour l'essai FALCON, ce qui augmente l'incertitude du Comité en ce qui a trait au bénéfice clinique du fulvestrant. Bien que les résultats globaux de l'essai FIRST semblent indiquer un bénéfice relatif à la SG, le Comité est d'avis que les limites de l'essai, qui sont le plan d'étude en mode ouvert, le manque de puissance pour détecter une réelle différence relative à la SG et les multiples modifications axées sur les données qui y ont été apportées, rendent difficile l'interprétation des données.

Qualité des essais FALCON et FIRST : un test global d'interaction, mené seulement dans l'essai FALCON, montre qu'on n'a pu déceler aucun modificateur statistiquement significatif de l'effet du fulvestrant. Dans un test d'interaction post-hoc visant à évaluer la constance des effets du traitement dans les sous-groupes ayant ou non une atteinte viscérale (sous-groupe viscéral et sous-groupe non viscéral), la valeur de P est de 0,0092. Toutefois, ces résultats doivent être considérés comme exploratoires, car ils n'étaient pas prédéfinis. Par conséquent, le CEEP est d'avis que tant qu'il n'y aura pas de données plus robustes, l'effet du traitement dans le sous-groupe des patientes n'ayant aucune atteinte viscérale est, dans le pire des cas, comparable aux résultats observés dans l'ensemble de l'essai. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP s'est penché sur les commentaires du demandeur liés à l'analyse du sous-groupe de patientes n'ayant aucune atteinte viscérale. Le demandeur indique que ce sous-groupe a été prédéfini après la mise au point définitive du protocole et qu'il a figuré dans le plan d'analyse statistique. Le CEEP constate que, d'après les indications de l'équipe de méthodologie du PPEA, bien que le demandeur ait indiqué que l'analyse du sous-groupe non viscéral a été prédéfinie, elle ne l'était pas au début de l'essai et ne figurait donc pas dans le protocole original. Par ailleurs, pour ce qui est de l'analyse du sous-groupe non viscéral, aucune information n'est disponible concernant les

éléments suivants : prédétermination de l'analyse à priori, calcul de la taille de l'échantillon et estimation de la puissance, stratification pour assurer un équilibre entre les groupes de traitement et ajustement en bonne et due forme pour les comparaisons multiples pour contrôler le risque d'erreur de type I (c.-à-d., conclure à tort qu'il y a une différence). Le CEEP est également d'accord avec l'évaluation de l'équipe de méthodologie à savoir que les analyses de sous-groupes sont de nature exploratoire, ne révélant que des effets possibles de sous-groupes (c.-à-d. qu'elles visent à formuler des hypothèses) et qu'elles manquent de force statistique pour appuyer des conclusions solides sur l'effet du traitement. Il réitère que l'interprétation que l'on peut tirer de cette analyse de sous-groupes est incertaine et estime que l'effet du traitement chez les patientes n'ayant aucune atteinte viscérale est, dans le pire des cas, comparable aux résultats observés pour l'ensemble de l'essai.

Dans l'ensemble, le CEEP a discuté de l'importance clinique d'une amélioration modeste de la SSP dans les cas de cancer du sein avancé ou métastatique en l'absence d'un bénéfice sur le plan de la SG. Bien que de multiples opinions aient été exprimées, la majorité des membres du CEEP sont d'avis qu'un retard modeste de la progression de la maladie est important sur le plan clinique pour les patientes dans ce contexte. Il a également discuté des données disponibles sur la qualité de vie provenant de l'essai FALCON et constate que dans l'ensemble, les scores moyens du Functional Assessment of Cancer Therapy–Breast Cancer (FACT-B) et du Trial Outcome Index (TOI) sont maintenus et semblables dans les deux groupes de traitement. En particulier, le tiers des patientes des deux groupes de traitement ont connu une amélioration importante sur le plan clinique. Il a également discuté du profil de toxicité du fulvestrant et constate que les événements indésirables de grade 3 ou 4, les événements indésirables graves, les abandons pour cause d'événements indésirables et les décès pendant le traitement sont comparables dans les deux groupes de traitement. Il estime que les taux de ces événements indésirables sont faibles (< 25 % des patientes) et comparables dans les deux essais.

Dans l'ensemble, compte tenu de l'amélioration modeste de la SSP, du maintien de la qualité de vie et d'une faible incidence des effets toxiques du fulvestrant, le CEEP en arrive à la conclusion que le fulvestrant pourrait procurer un bénéfice clinique net comparativement à l'anastrozole chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ER+/HER2- n'ayant jamais reçu de traitement ni d'endocrinothérapie et qui n'ont aucune atteinte viscérale. Pour arriver à cette conclusion, les délibérations du Comité ont été modérées par l'amélioration modeste de la SSP et, jusqu'à présent, par le manque de données probantes qui démontrent une amélioration de la SG. Il conclut que d'autres données prospectives doivent être recueillies pour diminuer l'incertitude de l'effet différentiel du fulvestrant.

Le CEEP a discuté plus avant du fait que le traitement combinant le palbociclib et le létrozole, bien qu'il ne soit pas encore financé à ce jour, sera l'option thérapeutique la plus appropriée dans ce contexte. Les résultats d'une méta-analyse en réseau soumise comparant le traitement combiné palbociclib plus létrozole et le fulvestrant ne sont pas concluants, car cette analyse montre plusieurs limites. En l'absence de données suffisantes pour orienter le choix thérapeutique entre ces deux traitements, le CEEP considère que la décision d'utiliser un traitement de préférence à l'autre peut s'appuyer sur diverses considérations. Le CEEP est d'accord avec le Groupe d'orientation clinique (GOC) sur le fait que le fulvestrant peut s'avérer un traitement plus intéressant pour les patientes chez qui l'observance d'un traitement par voie orale peut poser problème, qui préféreraient ne pas subir régulièrement des phlébotomies et qui attachent une grande importance au maintien de la qualité de vie, puisque le fulvestrant présente une faible incidence d'effets toxiques. Cela peut surtout s'avérer dans le cas de certains groupes, comme les patientes âgées ou celles qui sont réticentes à prendre d'autres pilules.

Le CEEP a délibéré sur les commentaires provenant de groupes de défense des intérêts des patientes qui indiquent que les patientes accordent de l'importance au fait d'avoir des options thérapeutiques supplémentaires qui permettent de lutter contre la maladie et de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie. Compte tenu de l'amélioration modeste de la SSP, du maintien de la qualité de vie et d'une faible incidence d'effets toxiques, le Comité est d'avis que le fulvestrant s'aligne sur les valeurs des patientes. Les patientes traitées par le fulvestrant indiquent que ce médicament a eu peu d'effets toxiques et un effet positif sur la qualité de vie. Elles ajoutent que l'amélioration de la survie et le ralentissement de la progression de la maladie sont plus importants pour elles que la réduction des effets secondaires ou le traitement des symptômes. Le CEEP note que l'impact du fulvestrant sur la SG est incertain.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du fulvestrant et en arrive à la conclusion qu'il n'est pas rentable lorsqu'on le compare à l'anastrozole en monothérapie. Il constate que la plus grande source d'incertitude quant au rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est l'absence de données matures sur la SG dans l'essai FALCON. Il a discuté de l'analyse du Groupe d'orientation économique (GOE) où la SG est la même pour chaque groupe de traitement au-delà de trois ans (c.-à-d. qu'après la période de suivi de l'essai, on suppose qu'il n'y a aucune différence sur le plan de la SG). Bien qu'il reconnaisse qu'une telle variation soudaine de la SG relative ne constitue pas un scénario plausible sur le plan clinique, le Comité fait remarquer que c'est la seule façon dont le GOE a pu démontrer, à l'aide du modèle soumis, l'impact de la SG sur le RCED et les estimations incertaines qui en découlent. Le Comité constate que l'essai ne démontre aucune différence sur le plan de la SG dans le sous-groupe de patientes qui n'ont aucune atteinte viscérale. Par conséquent, il estime que le vrai RCED est probablement plus près de

l'estimation la plus élevée du GOE et possiblement plus élevé encore. Le CEEP constate que d'autres éléments ont un impact minime sur le RCED. En outre, il constate que les estimations de l'effet clinique utilisées dans le modèle économique reposent sur l'analyse du sous-groupe de la maladie non viscérale. Toutefois, il en arrive à la conclusion que l'effet du traitement dans le sous-groupe de patientes n'ayant aucune atteinte viscérale est, dans le pire des cas, comparable aux résultats observés pour l'ensemble de l'essai. Par conséquent, il est difficile de voir l'impact sur le RCED si les estimations de l'effet clinique utilisées dans le modèle sont modifiées de manière à les faire correspondre à la plus faible ampleur de l'effet observé dans les résultats de l'ensemble de l'essai. Étant donné ces incertitudes, le CEEP en arrive à la conclusion que le fulvestrant n'est pas rentable et qu'une réduction appréciable du prix serait nécessaire pour améliorer son rapport coût/efficacité à un niveau acceptable. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a examiné les commentaires du demandeur liés aux estimations de la nouvelle analyse du GOE. Il réitère que l'effet du traitement dans le sous-groupe de patientes n'ayant aucune atteinte viscérale est, dans le pire des cas, comparable aux résultats observés dans l'ensemble de l'essai, lesquels ne font état d'aucun avantage sur la SG. Malgré l'incertitude qui teinte les données probantes cliniques, un bénéfice à long terme sur le plan de la SG favorisant le fulvestrant a été modélisé dans le scénario de référence soumis. Le CEEP reconnaît que la seule façon dont le GOE a pu être en mesure d'étudier l'incertitude du bénéfice relatif à la SG modélisée a été d'établir que la SG est la même dans les deux groupes de traitement au-delà de trois ans. Comme il a été indiqué précédemment, une telle baisse radicale de la SG ne constitue pas un scénario plausible sur le plan clinique, car cela signifie que les patientes meurent exactement après trois ans. En l'absence de données à jour sur la SG permettant de fournir un tableau complet de l'effet à long terme du traitement, le Comité juge acceptable cette façon de procéder pour démontrer l'impact de la SG sur le RCED. Il réitère également que le modèle a utilisé des données tirées de l'analyse de sous-groupes, qui font état d'améliorations de la SG et d'un bénéfice relatif à la SSP d'une plus grande ampleur favorisant le fulvestrant. En tenant compte d'autres commentaires du GOE, le CEEP est d'avis que si le modèle avait utilisé les résultats de l'ensemble de l'essai, le RCED aurait été probablement plus élevé.

Le CEEP a également abordé la faisabilité de mettre en œuvre une recommandation de remboursement du fulvestrant. Le Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA fait remarquer que le traitement combinant le palbociclib et le létrozole n'est pas encore financé au moment du présent examen, mais qu'il constitue un comparateur approprié dans ce contexte. Le CEEP constate qu'à ce stade-ci, il n'y a pas suffisamment de données cliniques directes ni indirectes permettant de déterminer l'efficacité comparative du palbociclib en association avec le létrozole et du fulvestrant. Il est d'accord avec le GCP sur le fait que les valeurs et les préférences des patientes ainsi que les facteurs cliniques devraient orienter le choix du traitement. Il ajoute qu'il n'existe aucune donnée probante venant appuyer un ordre dans les traitements. Le GCP a également sollicité des commentaires relativement à la population de patientes qui serait admissible à un traitement par le fulvestrant. Le CEEP est d'avis que la population admissible à un remboursement devrait se limiter aux patientes n'ayant aucune atteinte viscérale, comme l'indique la demande de remboursement. Les patientes ayant déjà reçu une hormonothérapie adjuvante ont également été exclues de l'essai FIRST, et le CEEP note que d'après les commentaires du GCP, des essais antérieurs ont démontré un manque d'efficacité du traitement par le fulvestrant en association avec une hormonothérapie chez ces patientes. Par conséquent, on ne devrait pas généraliser les résultats des essais FALCON et FIRST aux patientes qui ont reçu une hormonothérapie adjuvante. Si le fulvestrant devait être remboursé, le CEEP fait remarquer que son recours en traitement de première intention chez cette population de patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique sera probablement faible, car beaucoup de patientes en milieu clinique auront déjà reçu une hormonothérapie adjuvante. Par conséquent, il s'attend à ce que seulement un petit nombre de patientes soient admissibles au traitement par le fulvestrant. Il ajoute qu'il existe des données qui comparent le traitement combiné fulvestrant plus palbociclib et le fulvestrant en monothérapie. Étant donné la portée de la présente évaluation, il estime que ces données devraient être soumises à un examen complet avant de pouvoir prendre une décision concernant le remboursement.

LES PREUVES EN BREF

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

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- l'évaluation du modèle économique et de l'analyse de l'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des Groupes d'évaluation clinique et économique du PPEA;
- les observations de deux groupes de défense des intérêts des patientes (Rethink Breast Cancer et le Réseau canadien du cancer du sein);
- les commentaires de cliniciens inscrits (Breast Site Group d'Action Cancer Ontario [ACO]);
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- deux groupes de défense des intérêts des patientes (Rethink Breast Cancer et le Réseau canadien du cancer du sein);
- un groupe de cliniciens (Breast Site Group d'Action Cancer Ontario [ACO]);
- le GCP;
- le demandeur (AstraZeneca Canada).

La recommandation initiale du CEEP visait à recommander le remboursement du fulvestrant (Faslodex) à la condition que son rapport cout/efficacité devienne acceptable. Les commentaires sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que le groupe de cliniciens inscrits et les groupes de défense des intérêts des patientes sont d'accord en partie avec celle-ci, tandis que le demandeur et le GCP sont entièrement d'accord.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue systématique vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du fulvestrant (Faslodex) dans le traitement du cancer du sein non viscéral, localement avancé ou métastatique et ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) chez les femmes ménopausées, peu importe l'âge, n'ayant jamais reçu d'endocrinothérapie.

Études retenues : deux essais cliniques comparatifs randomisés, comparaison indirecte avec le palbociclib incertaine

La revue systématique du PPEA comprend deux essais cliniques comparatifs randomisés, FALCON et FIRST. FALCON (n = 462) est un essai clinique de phase III multicentrique, international, évaluant la supériorité, à répartition aléatoire et à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité du fulvestrant à celles de l'anastrozole chez des patientes ménopausées n'ayant jamais reçu d'endocrinothérapie. FIRST (n = 205) est un essai clinique de phase II multicentrique, international, évaluant la non-infériorité et en mode ouvert qui a précédé l'essai FALCON et qui compare également le fulvestrant et l'anastrozole comme endocrinothérapie de première intention chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé positif pour les récepteurs hormonaux. Dans les deux essais, les patientes ont été réparties au hasard dans un rapport 1:1 pour recevoir le fulvestrant ou l'anastrozole. Les principaux critères d'inclusion de ces deux essais sont un cancer du sein localement avancé ou métastatique positif pour les récepteurs hormonaux dont le traitement n'est pas à visée curative et dont l'indice fonctionnel selon l'échelle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est de 0 à 2. Les patientes étaient exclues des essais si elles avaient déjà reçu une endocrinothérapie à un stade avancé de la maladie. Dans l'essai FIRST, les patientes pouvaient avoir déjà reçu une endocrinothérapie adjuvante à un stade précoce de la maladie, à condition qu'elle ait pris fin plus de 12 mois avant la répartition aléatoire.

La revue systématique du PPEA offre également des renseignements contextuels sur une métaanalyse en réseau (MR) soumise par le fabricant qui met en opposition le fulvestrant et le palbociclib en association avec le létrozole. Les résultats de la MR pour le sous-groupe de patientes n'ayant aucune atteinte viscérale indiquent que le traitement par le fulvestrant n'est pas statistiquement significatif en ce qui a trait à la SSP et à la SG comparativement au traitement combiné palbociclib et létrozole. Les principales limites relevées sont le peu de renseignements sur la méthodologie de la MR pour le sous-groupe de patientes n'ayant aucune atteinte viscérale. Pour cette raison, l'évaluation critique de la MR soumise est limitée par le manque d'information. L'hypothèse des risques proportionnels n'a également pas été testée dans l'essai PALOMA-1 (essai évaluant le palbociclib en association avec le létrozole). Dans l'ensemble, étant donné ces hypothèses et le peu de renseignements sur la méthodologie de la MR pour les sous-groupes, l'efficacité comparative du fulvestrant et du palbociclib en association avec le létrozole demeure incertaine.

Population étudiée : atteinte viscérale non signalée comme faisant partie de l'analyse prévue au départ

Dans l'essai FALCON, les patientes sont stratifiées en fonction de la maladie (localement avancée ou métastatique), de l'administration antérieure d'une chimiothérapie (oui/non), et de la présence ou de l'absence d'une maladie évaluable. Bien que les caractéristiques des patientes soient pour la plupart bien équilibrées entre les groupes de traitement, un nombre plus important de patientes du groupe du fulvestrant ont une atteinte viscérale (différence proportionnelle de 8 %) et sont âgées de ≥ 65 ans (différence proportionnelle de 8 %). L'âge médian des patientes est de 64 ans dans le groupe du fulvestrant et de 62 ans dans celui de l'anastrozole. La plupart des patientes sont de race blanche (76 %) et ont un indice fonctionnel selon l'échelle de l'OMS de 0 ou 1 (96 %), un profil positif pour les récepteurs des estrogènes et de la progestérone (ER+PgR+) (77 %), une maladie métastatique (87 %) et une atteinte viscérale (55 %). Toutes les patientes sont HER2- sauf une dans le groupe de l'anastrozole. Le groupe du fulvestrant compte plus de patientes ayant au moins une déviation importante du protocole comparativement au groupe de l'anastrozole (45,2 % contre 33,6 %).

Dans l'essai FIRST, le groupe de l'anastrozole compte davantage de patientes ayant une atteinte viscérale (différence proportionnelle de 9,2 %) et n'ayant jamais reçu d'endocrinothérapie (différence proportionnelle de 6,1 %), et le groupe du fulvestrant compte davantage de patientes ayant déjà reçu une hormonothérapie (différence proportionnelle de 5,2 %). L'âge médian des patientes est de 66 ans dans le groupe du fulvestrant et de 68 ans dans celui de l'anastrozole. La plupart des patientes ont un profil ER+PgR+ (76 %), une maladie métastatique (82 %) et une atteinte viscérale (52 %). Le profil du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain est négatif chez environ 47 % des patientes; toutefois, chez 34 % des patientes, ce profil est inconnu.

Le CEEP a examiné la généralisation possible des résultats de l'essai et constate que peu de patientes ayant un indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 en font partie; toutefois, les commentaires du Groupe d'orientation clinique (GOC) indiquent que les résultats de l'essai peuvent être généralisés pour y inclure les patientes dont l'indice fonctionnel ECOG se situe de 0 à 3. Le CEEP est d'avis que la décision relative au traitement doit reposer sur l'oncologue traitant et l'admissibilité de la patiente au traitement. Les patientes ayant déjà reçu une hormonothérapie adjuvante ont été exclues de l'essai FALCON. Le CEEP note également que d'après les commentaires du GCP, des essais antérieurs ont démontré un manque d'efficacité du traitement par le fulvestrant en association avec une hormonothérapie chez les patientes ayant déjà reçu une hormonothérapie. Par conséquent, la population admissible à un remboursement devrait se limiter aux patientes qui n'ont pas reçu d'hormonothérapie, peu importe le contexte, y compris en contexte adjuvant. Il est également d'avis que la population admissible à un remboursement devrait se limiter aux patientes n'ayant aucune atteinte viscérale, comme l'indique la demande de remboursement.

Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration modeste de la SSP

Le principal résultat concernant l'efficacité sur lequel le CEEP a délibéré est la SSP évaluée par les chercheurs, le critère d'évaluation principal de l'essai FALCON. Dans l'essai FIRST, la SSP est un critère d'évaluation secondaire.

Pour l'ensemble de la population de l'essai, le fulvestrant est associé à une amélioration statistiquement significative de la SSP comparativement à l'anastrozole, la SSP médiane atteignant 16,6 mois pour le fulvestrant comparativement à 13,8 mois pour l'anastrozole. Cela se traduit par une différence absolue des médianes de 2,8 mois (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,797; IC à 95 % de 0,637 à 0,999; $P = 0,0486$). La SG médiane n'a pas pu être calculée, car un seuil de maturité de seulement 31 % a été atteint pour un suivi médian de 25,0 mois. L'ampleur du bénéfice relatif à la SSP dans le sous-groupe de patientes n'ayant aucune atteinte viscérale est plus importante dans le groupe du fulvestrant que dans celui de l'anastrozole (respectivement 22,3 mois et 13,8 mois, RRI de 0,59; IC à 95 % de 0,42 à 0,84; $P = 0,0030$), se traduisant par une différence absolue de 8,5 mois. De la même façon que pour la population totale de l'essai, la SG médiane n'a pas pu être calculée dans les sous-groupes d'atteinte viscérale.

Le critère d'évaluation principal de l'essai FIRST est le taux de bénéfice clinique, défini par le pourcentage de toutes les patientes réparties au hasard manifestant la meilleure réponse globale, soit une réponse complète, une réponse partielle ou une stabilisation de la maladie pendant au moins 24 semaines. Le fulvestrant est au moins aussi efficace que l'anastrozole, les taux de bénéfice clinique atteignant respectivement 72,5 % et 67,0 %. On observe une différence statistiquement significative de la SSP pour le fulvestrant comparativement à l'anastrozole (23,4 mois contre 13,1 mois; RRI de 0,58; IC à 95 % de 0,34 à 0,99; $P = 0,05$). La SG médiane de l'ensemble de l'essai est également statistiquement significative (RRI de 0,70; IC à 95 % de 0,50 à 0,98; $P = 0,04$). Dans le sous-groupe n'ayant aucune atteinte viscérale, les taux de bénéfice clinique sont plus faibles que ceux observés pour l'ensemble de l'essai, et ce, dans les deux groupes de traitement. Les SSP médianes du sous-groupe de patientes n'ayant aucune atteinte viscérale sont de 34,0 mois pour le groupe du fulvestrant et de 21,3 mois pour celui de l'anastrozole (RRI de 0,58; IC à 95 % de 0,34 à 0,99; $P = 0,05$), ce qui correspond à une différence des médianes de 12,7 mois. Le fulvestrant n'a pas statistiquement amélioré la SG des patientes n'ayant aucune atteinte viscérale comparativement à celles ayant une atteinte viscérale.

Le CEEP a examiné les résultats de l'essai FALCON et estime qu'une amélioration modeste et statistiquement significative de la SSP est importante sur le plan clinique pour les patientes. Étant donné que l'analyse du sous-groupe de la maladie non viscérale n'était pas prédéfinie dans l'essai, l'interprétation que l'on peut tirer de cette analyse est incertaine. En outre, un test global d'interaction n'indique aucune présence de modificateurs de l'effet. Dans un test d'interaction post-hoc visant à évaluer la constance de l'effet du traitement dans les sous-groupes ayant ou non une atteinte viscérale (sous-groupe viscéral et sous-groupe non viscéral), la valeur de P est de 0,0092. Toutefois, ces résultats doivent être considérés comme exploratoires, car ils n'étaient pas prédéfinis. Sur la base du rapport d'orientation clinique, le test d'interaction n'est vraisemblablement pas assez puissant, ce qui laisse entendre que ces résultats du test d'interaction ne veulent pas nécessairement dire qu'il n'y a aucun modificateur de l'effet. Le CEEP fait remarquer que la SSP n'est pas un substitut établi de la SG pour le cancer du sein, par conséquent, l'impact du fulvestrant et de l'anastrozole sur la SG demeure incertain. Lors du réexamen de la recommandation

initiale, le CEEP s'est penché sur les commentaires du demandeur liés à l'analyse du sous-groupe de patientes n'ayant aucune atteinte viscérale. Le demandeur indique que ce sous-groupe a été prédéfini après la mise au point définitive du protocole et qu'il a figuré dans le plan d'analyse statistique. Le CEEP constate que d'après les indications de l'équipe de méthodologie du PPEA, bien que le demandeur ait indiqué que l'analyse du sous-groupe non viscéral a été prédéfinie, elle ne l'était pas au début de l'essai et ne figurait donc pas dans le protocole original. Par ailleurs, pour ce qui est de l'analyse du sous-groupe non viscéral, aucune information n'est disponible concernant les éléments suivants : prédétermination de l'analyse à priori, calcul de la taille de l'échantillon et estimation de la puissance, stratification pour assurer un équilibre entre les groupes de traitement et ajustement en bonne et due forme pour les comparaisons multiples pour contrôler le risque d'erreur de type I (c.-à-d., conclure à tort qu'il y a une différence). Le CEEP est également d'accord avec l'évaluation de l'équipe de méthodologie à savoir que les analyses de sous-groupes sont de nature exploratoire, ne révélant que des effets possibles de sous-groupes (c.-à-d. qu'elles visent à formuler des hypothèses) et qu'elles manquent de force statistique pour appuyer des conclusions solides sur l'effet du traitement. Il réitère que l'interprétation que l'on peut tirer de cette analyse de sous-groupes est incertaine et que l'effet du traitement chez les patientes n'ayant aucune atteinte viscérale est, dans le pire des cas, comparable aux résultats observés dans l'ensemble de l'essai.

Résultats rapportés par les patientes : maintien de la qualité de vie

Le CEEP a délibéré sur les données relatives à la qualité de vie provenant de l'essai FALCON, mesurées à l'aide du questionnaire FACT-B et du Trial Outcome Index (TOI). L'observance du questionnaire FACT-B est élevée dans les deux groupes. Dans l'ensemble, les scores moyens du FACT-B et du TOI se maintiennent et sont comparables dans les deux groupes de traitement. La variation moyenne des scores totaux du TOI et du FACT-B par rapport au début de l'essai est demeurée stable (environ ± 3 points à la 132^e semaine); des résultats comparables sont maintenus dans les sous-échelles du FACT-B. Il n'y a aucune différence importante sur le plan clinique entre le groupe du fulvestrant et celui de l'anastrozole pour ce qui est de la proportion de patientes qui ont eu une amélioration du score total du FACT-B et du TOI. Environ le tiers des patientes ont amélioré leur score total du TOI de façon importante sur le plan clinique du début de l'essai à la 144^e semaine grâce au traitement par le fulvestrant et à celui par l'anastrozole. Le CEEP fait remarquer que ces résultats concordent avec les commentaires des groupes de défense des intérêts des patientes, indiquant que le fulvestrant a un profil de toxicité faible et améliore de façon modérée la qualité de vie.

Innocuité : faible incidence de toxicité

Le CEEP a discuté du profil de toxicité du fulvestrant et constate que les événements indésirables de grade 3 ou 4 (EI), les événements indésirables graves (EIG), les abandons pour cause d'EI et les décès liés au traitement sont semblables entre les deux groupes de traitement. Dans l'essai FALCON, 51 patientes (22 %) du groupe du fulvestrant et 41 patientes (18 %) du groupe de l'anastrozole ont connu des EI de grade 3 ou plus. Des EIG sont survenus chez 30 patientes (13 %) du groupe du fulvestrant et 31 patientes (13 %) du groupe de l'anastrozole. Les EI ont mené à l'abandon du traitement chez 16 patientes (7 %) du groupe du fulvestrant, contre 11 patientes (4,7 %) du groupe de l'anastrozole. Quant aux décès attribuables à un EI, l'on en dénombre 6 (2,6 %) dans le groupe du fulvestrant et 7 (3 %) dans le groupe de l'anastrozole. Dans l'essai FIRST, on a relevé des EIG chez 11,9 % des patientes du groupe du fulvestrant et 9,7 % des patientes du groupe de l'anastrozole. Trois patientes de chaque groupe de traitement ont abandonné le traitement à cause d'un EI. L'essai FIRST fait état d'un décès attribuable à un EI. Le CEEP a discuté des données sur l'innocuité du fulvestrant et estime que le profil de toxicité est faible et comparable entre les deux groupes de traitement des deux essais.

Besoin et fardeau de la maladie : options thérapeutiques offertes

Le cancer du sein est le cancer le plus courant chez les femmes au Canada et la deuxième cause de décès liés au cancer chez les Canadiennes. Le cancer du sein métastatique est considéré comme étant incurable, mais traitable, alors que 70 % des femmes meurent des suites de leur maladie dans les cinq ans suivant le diagnostic et que l'espérance de vie médiane est de 31 mois. Le cancer du sein ER+/HER2- représente environ de 65 % à 70 % de tous les cas de cancer du sein. Les objectifs du traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique sont principalement palliatifs, c'est-à-dire de maintenir ou d'améliorer la longévité et la qualité de vie des patientes en maîtrisant la progression de la maladie. Habituellement, le traitement de première intention du cancer avancé ou métastatique ER+/HER2- chez la femme ménopausée comprend des hormonothérapies (létrazole, anastrozole, exemestane et tamoxifène). Le choix et l'ordre d'administration des hormonothérapies dépendent de certains facteurs qui sont la préférence de la patiente, les affections comorbides, l'indice fonctionnel, l'atteinte des organes vitaux, la vitesse de progression de la maladie et les antécédents de traitement dans le contexte adjuvant (curatif). Récemment, le palbociclib (inhibiteur des CDK4 et CDK6) utilisé en association avec le létrazole a été recommandé aux fins de remboursement dans ce contexte, car ce traitement a démontré une amélioration de la SSP et du taux de réponse objective, et un profil de toxicité gérable, mais non négligeable. Plus particulièrement, on s'attend à ce que ce traitement combiné soit offert sous peu aux patientes. Par ailleurs, le traitement le plus efficace tend à être le premier employé, ce qui rend le choix d'un tel traitement de première intention crucial tout au long du

parcours de la patiente. Le CEEP reconnaît le besoin constant de nouveaux traitements efficaces pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique qui améliorent la survie et la qualité de vie et présentent des profils de toxicité plus favorables. Toutefois, il est d'avis que la possibilité d'obtenir le palbociclib en association avec le létrozole démontre que le fulvestrant ne répond pas à un besoin urgent dans ce contexte.

Commentaires des cliniciens inscrits : le fulvestrant comme solution de rechange au palbociclib

D'après les commentaires des cliniciens inscrits, la plupart des cliniciens ne prescriraient pas le fulvestrant dans le contexte de première intention; ce médicament serait plutôt considéré comme une solution de rechange au traitement combiné létrozole plus palbociclib chez les patientes qui ne veulent pas être traitées par un inhibiteur des CDK4 et CDK6. Les commentaires indiquent également que le fulvestrant pourrait être envisagé comme une option moins toxique en traitement de première intention chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique. Le fulvestrant a été décrit comme étant favorable chez les patientes qui ont une maladie à risque faible ou intermédiaire et dont le pronostic est bon (p. ex., atteinte non viscérale), chez les patientes dont la maladie est à risque élevé et qui ont des affections comorbides qui limitent l'utilisation de traitements ciblés combinés, chez les patientes qui n'ont pas les moyens de payer un inhibiteur des CDK4 ou des CDK6 ou chez les patientes vivant dans un pays où les inhibiteurs des CDK4 ou des CDK6 ne sont pas encore d'usage autorisé par les organismes de réglementation. Le CEEP a examiné ces commentaires et réitère qu'en l'absence de données probantes directes ou indirectes robustes comparant le fulvestrant et le palbociclib en association avec le létrozole, le choix du traitement utilisé s'appuiera sur diverses considérations. Le CEEP est d'accord avec le GOC et les commentaires des cliniciens inscrits sur le fait que le fulvestrant peut s'avérer un traitement plus intéressant pour les patientes chez qui l'observance d'un traitement par voie orale peut poser problème, qui préféreraient ne pas subir régulièrement des phlébotomies et qui attachent une grande importance au maintien de la qualité de vie, puisque le fulvestrant présente un profil de toxicité faible.

Valeurs et attentes des patientes

Valeurs des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique : qualité de vie et prise en charge des symptômes

Le CEEP a délibéré sur les observations des groupes de défense des intérêts des patientes concernant le palbociclib pour le cancer du sein avancé ou métastatique et a discuté des valeurs des patientes atteintes de cette maladie. Les patientes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein métastatique comprennent les limites des options thérapeutiques actuelles et cherchent à vivre les mois et les années qui leur restent en ayant la meilleure qualité de vie possible. D'après les observations, le diagnostic d'un cancer du sein avancé ainsi que les traitements utilisés ont des conséquences sur le bien-être aussi bien social que physique de la patiente qui, de ce fait, se répercutent sur sa qualité de vie. La plupart des patientes considèrent la fatigue comme ayant des effets importants ou débilissants, suivent l'insomnie et la douleur.

Les symptômes les plus fréquemment ressentis en raison du cancer du sein parmi les 46 répondantes sont la douleur osseuse (76 %), la faiblesse musculaire (50 %), l'essoufflement (41 %), la nausée (37 %) et la perte d'appétit (33 %). À partir des données de l'essai FIRST, le CEEP constate que moins de 15 % des patientes ont ressenti une douleur osseuse, peu importe son intensité, et que cette proportion est semblable dans les deux groupes de traitement. Ces symptômes affectent le plus la capacité de travailler des patientes, puis la capacité de faire de l'exercice, de faire des tâches domestiques et de voyager. Les patientes décrivent également l'étendue de l'impact social de leur maladie sur tous les aspects de leur vie, limitant leur emploi et leur carrière, leur capacité à prendre soin des enfants et des personnes à charge et leur capacité de socialiser et de participer pleinement à la vie de leur collectivité. Le fardeau financier associé au fait de vivre avec un cancer du sein s'étend également bien au-delà de toute perte de revenu au cours d'une absence temporaire ou permanente de leur travail, car les patientes peuvent également engager des dépenses substantielles associées au traitement et à la prise en charge de la maladie. Certaines patientes ajoutent qu'elles font face à des obstacles et à des défis importants pour ce qui est de la disponibilité des services de qualité de soins de santé et de garde d'enfants au sein de leur collectivité.

Le CEEP convient que les patientes accordent de l'importance à l'accès à des traitements qui retardent la progression de la maladie, soulagent les symptômes liés au cancer et améliorent la qualité de vie. Par conséquent, il est d'avis que le fulvestrant s'aligne sur les valeurs des patientes.

Valeurs des patientes au sujet du traitement : options thérapeutiques, amélioration de la qualité de vie, amélioration de la survie

Selon les commentaires des patientes, les options thérapeutiques actuelles pour le cancer du sein métastatique visent la maîtrise de la progression de la maladie (prolonger la vie) et la diminution des symptômes liés au cancer (prolonger ou stabiliser la qualité de vie). Les patientes ont donné diverses réponses lorsqu'on leur a demandé le

degré d'importance des effets secondaires et de l'impact sur la qualité de vie qu'elles seraient prêtes à accepter pour prolonger de six mois la période de maladie sans progression. D'après les commentaires, les patientes ont déjà suivi divers traitements, les trois plus fréquents étant un traitement par le palbociclib, par le létrozole et par la capécitabine. Le CEEP constate que la majorité des patientes qui ont fait part de leurs commentaires ont déjà suivi un traitement et ne représentent pas la population visée par la demande de remboursement actuelle. Les effets secondaires de ces traitements les plus fréquemment signalés parmi les 48 répondantes sont la fatigue (92 %), suivie de la douleur articulaire (69 %), de la douleur musculaire (52 %), de la dorsalgie (48 %), de l'insomnie (48 %), de la diarrhée (42 %), de la constipation (42 %) et de la nausée (38 %).

Les patientes s'attendent à ce que le fulvestrant prolonge la SSP et leur permette d'avoir une meilleure qualité de vie que si elles recevaient de la chimiothérapie ou autre hormonothérapie qui présente un profil de toxicité plus élevé. En retardant la progression de la maladie, les traitements peuvent soulager les symptômes liés au cancer et améliorer la qualité de vie des patientes. Elles insistent davantage sur la maîtrise de la maladie et l'assurance d'une prolongation de la survie que sur la réduction des symptômes et le traitement des effets secondaires. Elles insistent également sur l'importance d'avoir une offre diversifiée d'options thérapeutiques pour éviter de devoir se tourner vers la chimiothérapie comme option de traitement. Le CEEP constate que 31 des patientes ayant fait part de leurs commentaires ont été traitées par le fulvestrant, que ce soit en monothérapie ou en traitement combiné. Elles indiquent que le fulvestrant est modérément efficace pour réduire la progression de la maladie et les effets secondaires liés aux médicaments et pour améliorer la qualité de vie. Elles ajoutent que les effets secondaires liés au fulvestrant vont d'inexistants à tolérables. Elles indiquent également que le fulvestrant améliore la qualité de vie, y compris la productivité et la capacité à regagner de la mobilité et à accomplir les tâches quotidiennes. En outre, elles décrivent la facilité qu'offre l'injection et apprécient le fait de pouvoir prévoir le traitement dans leur vie. Dans l'ensemble, les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ER+/HER2- qui ont fait part de leurs commentaires accordent de l'importance aux options thérapeutiques qui améliorent la survie, maîtrisent la maladie et améliorent la qualité de vie.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout/efficacité et analyse cout/utilité

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué les analyses cout/efficacité et cout/utilité pour l'homonothérapie du cancer du sein non viscéral, localement avancé ou métastatique et ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) chez la femme ménopausée, peu importe l'âge, n'ayant jamais reçu d'endocrinothérapie. Le fulvestrant est comparé à l'anastrozole en monothérapie. Une MR a également été réalisée pour comparer le fulvestrant au traitement combiné palbociclib et létrozole; toutefois, on ne peut qualifier ces résultats de robustes. Le CEEP est d'accord avec la décision du GOE de ne pas utiliser les résultats de la MR pour produire les estimations de la nouvelle analyse.

Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Les couts pris en compte dans le modèle fourni par le demandeur sont ceux du médicament, de la surveillance régulière et des soins de fin de vie. Les facteurs qui influent le plus sur le cout sont le cout du fulvestrant et la durée et le cout du traitement actif après la progression de la maladie.

Les principaux résultats cliniques pris en compte dans le modèle fourni par le demandeur sont la SSP, la SG et les utilités. Le facteur qui influe le plus sur les estimations de l'effet clinique est l'estimation du bénéfice relatif à la SG à long terme apporté par le fulvestrant.

Couts liés au médicament : le fulvestrant coute plus cher que l'anastrozole

Au prix courant, le fulvestrant coute 582,90 \$ par injection de 250 mg/5 ml. À la posologie recommandée de 500 mg les jours 0, 14 et 28 du cycle 1, puis tous les 28 jours par la suite, le fulvestrant coute 124,91 \$ par jour ou 3 497,37 \$ pour le premier cycle de 28 jours. Pour les cycles suivants, le fulvestrant coute 41,64 \$ par jour ou 1 165,79 \$ par cycle de 28 jours.

Au prix courant, l'anastrozole coute 1,27 \$ par comprimé de 1 mg. À la posologie de 1 mg par jour, l'anastrozole coute 1,27 \$ par jour ou 35,64 \$ par cycle de 28 jours.

Estimation de l'effet clinique : les données immatures relatives à la survie globale représentent l'impact le plus important sur le rapport cout/efficacité différentiel

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du fulvestrant et en arrive à la conclusion qu'il n'est pas rentable comme traitement de première intention lorsqu'on le compare à l'anastrozole en monothérapie chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein avancé ou métastatique ER+/HER2-. Il constate que le manque de

données matures relatives à la SG dans l'essai FALCON crée la plus grande incertitude au sujet du rapport cout/efficacité différentiel (RCED). Le GOE a étudié un certain nombre d'intrants du modèle et a constaté que seule la SG a le plus grand impact sur le RCED. Sur la base de trois années de suivi de l'essai FALCON, qui n'ont démontré aucune amélioration statistiquement significative de la SG, le demandeur a modélisé un avantage sur le plan de la SG sur un horizon de 15 ans. Pour étudier l'impact d'une réduction de ce bénéfice, le GOE a considéré la SG au-delà de trois ans comme étant la même pour les deux groupes de traitement. Dans les faits, cela se traduirait par une diminution soudaine de la courbe de la SG du groupe du fulvestrant pour rejoindre celle de l'anastrozole après trois ans. Bien qu'il reconnaisse qu'une telle variation soudaine de la SG relative ne constitue pas un scénario plausible sur le plan clinique, le Comité fait remarquer que c'est la seule façon dont le GOE a pu démontrer, à l'aide du modèle soumis, l'impact de la SG sur le RCED et les estimations incertaines qui en découlent. En outre, il constate que les estimations de l'effet clinique utilisées dans le modèle économique reposent sur l'analyse du sous-groupe de la maladie non viscérale. Comme le CEEP conclut que l'effet du traitement dans le sous-groupe de patientes n'ayant aucune atteinte viscérale est, dans le pire des cas, comparable aux résultats observés dans l'ensemble de l'essai, il est difficile de voir l'impact sur le RCED si les estimations de l'effet clinique utilisées dans le modèle sont modifiées de manière à les faire correspondre aux résultats plus modestes observés dans les résultats de l'ensemble de l'essai. Étant donné ces incertitudes, le CEEP en arrive à la conclusion que le fulvestrant n'est pas rentable et qu'une réduction appréciable du prix serait nécessaire pour améliorer son rapport cout/efficacité pour atteindre un niveau acceptable. Lors du réexamen de la recommandation initiale, le CEEP a examiné les commentaires du demandeur liés aux estimations de la nouvelle analyse du GOE. Il réitère que l'effet du traitement dans le sous-groupe de patientes n'ayant aucune atteinte viscérale est, dans le pire des cas, semblable aux résultats observés dans l'ensemble de l'essai, lesquels ne font état d'aucun avantage sur le plan de la SG. Malgré l'incertitude qui teinte les données probantes cliniques, un bénéfice à long terme relatif à la SG favorisant le fulvestrant a été modélisé dans le scénario de référence soumis. Le CEEP reconnaît que la seule façon dont le GOE a pu être en mesure d'étudier l'incertitude du bénéfice relatif à la SG modélisé est en établissant que la SG est la même entre les deux groupes de traitement au-delà de trois ans. Comme il a été indiqué précédemment, une telle baisse radicale de la SG ne constitue pas un scénario plausible sur le plan clinique, car cela signifie que les patientes meurent exactement après trois ans. En l'absence de données à jour sur la SG permettant de fournir un tableau complet de l'effet à long terme du traitement, le Comité juge acceptable cette façon de procéder pour démontrer l'impact de la SG sur le RCED. Il réitère également que le modèle a utilisé des données tirées de l'analyse de sous-groupes, qui font état d'améliorations de la SG et d'un bénéfice relatif à la SSP d'une plus grande ampleur favorisant le fulvestrant. En tenant compte d'autres commentaires du GOE, le CEEP est d'avis que si le modèle avait utilisé les résultats de l'ensemble de l'essai, le RCED aurait été probablement plus élevé.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : peu de patientes seront admissibles au traitement par le fulvestrant

Le CEEP a abordé la faisabilité de mettre en œuvre une recommandation de remboursement du fulvestrant. Le GCP du PPEA a fait remarquer que le traitement combinant le palbociclib et le létrozole n'est pas encore financé au moment du présent examen, mais qu'il constitue un comparateur approprié dans ce contexte. Le CEEP constate qu'à ce stade-ci, il n'y a pas suffisamment de données cliniques directes ni indirectes permettant de déterminer l'efficacité comparative du palbociclib en association avec le létrozole et du fulvestrant. Il est d'accord avec le GCP sur le fait que les valeurs et les préférences des patientes ainsi que les facteurs cliniques devraient orienter le choix du traitement. Il ajoute qu'il n'existe aucune donnée probante venant appuyer un ordre dans les traitements.

Le GCP a également sollicité des commentaires relativement à la population de patientes qui serait admissible à un traitement par le fulvestrant. Le CEEP est d'avis que la population admissible à un remboursement devrait se limiter aux patientes n'ayant aucune atteinte viscérale, comme l'indique la demande de remboursement. Les patientes ayant déjà reçu une hormonothérapie adjuvante ont été exclues des essais; par conséquent, les résultats des essais FALCON et FIRST ne doivent pas être généralisés pour y inclure ces patientes. Si le fulvestrant devait être remboursé, le CEEP fait remarquer que son recours comme traitement de première intention chez cette population de patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique sera probablement faible, car beaucoup de patientes en milieu clinique auront déjà reçu une hormonothérapie adjuvante. Il s'attend à ce que seulement un petit nombre de patientes soient admissibles au traitement par le fulvestrant. Il ajoute que les hypothèses concernant la part de marché sont fondées sur la couverture du Programme public de médicaments de l'Ontario qui ne couvre pas toutes les patientes de moins de 65 ans. Il reconnaît que cette hypothèse ne tient pas pour toutes les provinces et territoires, car 100 % des patientes de cette catégorie d'âge peuvent être couvertes ailleurs au pays.

Le CEEP ajoute qu'il existe des données qui comparent le traitement combiné fulvestrant plus palbociclib et le fulvestrant en monothérapie. Étant donné la portée de la présente évaluation, il estime que ces données devraient être soumises à un examen complet avant de pouvoir prendre une décision concernant le remboursement du

traitement combiné. Il est également d'avis qu'il n'existe aucune donnée probante relative à l'utilisation du fulvestrant comme traitement d'entretien après la chimiothérapie. Au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du fulvestrant, les provinces et territoires pourraient envisager d'aborder la question du besoin à court terme et limité dans le temps d'offrir le fulvestrant aux patientes ménopausées, peu importe l'âge, qui reçoivent actuellement de l'anastrozole en monothérapie pour le traitement d'un cancer du sein non viscéral, localement avancé ou métastatique et HER2-, et qui n'ont jamais reçu d'endocrinothérapie (y compris en contexte adjuvant).

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> • Antagoniste sélectif des récepteurs des estrogènes • 500 mg administrés par voie intramusculaire en deux injections de 5 ml (250 mg/5 ml), une dans chaque fesse, les jours 0, 14 et 28, puis tous les 28 jours par la suite
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du sein non viscéral, localement avancé ou métastatique HER2-
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • L'espérance de vie médiane est de 31 mois et 70 % des femmes meurent des suites de leur maladie dans les 5 ans suivant le diagnostic
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Palbociclib en association avec le létrozole (pas encore financé, mais devrait être le comparateur le plus approprié) • Anastrozole • Tamoxifène • Létrozole
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Phlébotomie diagnostique fréquente, neutropénie, anémie et fatigue avec la prise d'inhibiteurs des CDK4 et des CDK6 (c.-à-d., palbociclib)

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

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

Membres du CEEP au cours des délibérations sur la recommandation initiale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^r Craig Earle, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	Leela John, pharmacienne
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Matthew Cheung, oncologue	Cameron Lane, patient substitut
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	Carole McMahan, patiente
Mike Doyle, économiste de la santé	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue

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

- Lauren Flay Charbonneau et D^r Craig Earle, qui n'étaient pas présents à la réunion;
- D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas assumé la présidence ni voté en raison d'un conflit d'intérêts;
- D^r Anil Abraham Joy et Carole McMahan, qui n'ont pas voté en raison d'un conflit d'intérêts.

Membres du CEEP au cours des délibérations sur la recommandation finale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient substitut
D ^r Matthew Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Winson Cheung, oncologue	Carole McMahan, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Craig Earle, oncologue	

La D^{re} Marianne Taylor a assumé la présidence dans le cadre de la recommandation finale. Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- D^{rs} Craig Earle, Winson Cheung, Kelvin Chan et Catherine Moltzan, qui n'étaient pas présents à la réunion;
- D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas assumé la présidence ni voté en raison d'un conflit d'intérêts;
- Carole McMahan, qui n'a pas voté en raison d'un conflit d'intérêts.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. Pour ce qui est de l'examen du fulvestrant (Faslodex) dans le traitement du cancer du sein métastatique, six membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, deux d'entre eux ont été exclus du vote.

Sources d'information consultées

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

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Dans ce cas-ci, il n'y a pas d'information qui ne

pouvait pas être dévoilée.

Usage de la présente recommandation

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

Avis de non-responsabilité

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