



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

FOLFIRINOX

pour le traitement du cancer du pancréas métastatique

PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

Évaluation sommaire abrégée

Le **PGTM** est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 13 mars 2012



AVIS

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de mars de l'année 2012. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou retirer les documents qui apparaissent sur son site, suite à la publication de nouvelles données.

ÉVALUATION SOMMAIRE *ABRÉGÉE*

FOLFIRINOX

pour le traitement du cancer du pancréas métastatique

– Résumé –

Depuis la fin des années 90, la gemcitabine est considérée comme la monochimiothérapie de référence pour le traitement du cancer avancé du pancréas. De nombreuses études cliniques ont été conduites depuis, associant la gemcitabine à d'autres agents, et n'ont pas démontré d'amélioration significative de la survie par rapport à la gemcitabine utilisée comme agent unique. L'étude clinique Prodigé 4/Accord 11, menée par Conroy et coll. auprès de 342 patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique a été publiée en mai 2011¹. Cette étude est la première ayant démontré une amélioration de la survie de patients recevant une combinaison de chimiothérapie (Folfirinox) par rapport à la gemcitabine en monothérapie. À la lumière des données probantes actuellement disponibles dans la littérature médicale, les CHU du Québec désirent positionner cette option de traitement du cancer du pancréas.

Une revue de la littérature, effectuée selon la méthodologie du PGTM, a permis de relever, outre l'étude Prodigé, diverses évaluations réalisées sur le sujet par des groupes d'experts, dont le Cancer Care Ontario (CCO). À la suite de l'étude rigoureuse du document émis par le CCO et plutôt que d'effectuer une nouvelle évaluation du protocole Folfirinox pour le traitement du cancer du pancréas métastatique, le PGTM recommande au lecteur de se référer à cette publication, puisque ce document a été conçu selon une méthodologie semblable à celle du PGTM et répond adéquatement à la question de recherche. La présente évaluation propose donc un complément d'information portant notamment sur la prise de position des divers organismes face à l'utilisation du Folfirinox, de même que sur les coûts comparatifs des traitements utilisés, sujets habituellement présents dans les évaluations sommaires du PGTM mais que le document du CCO n'aborde pas.

Les recommandations du PGTM ont donc été établies à partir des résultats de l'étude Prodigé et adaptées de celles émises par le CCO^{2,3}. En remplacement des sections 2 à 6 des documents usuels du PGTM, le lecteur est invité à se référer au document du CCO intitulé « *The use of FOLFIRINOX as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma: Guideline Recommendations & Evidentiary Base* » disponible sur le site web du *Cancer Care Ontario*^{2,3}.

Recommandation du comité scientifique du PGTM :

Bien qu'il demeure préoccupé par la toxicité de cette option de traitement, le PGTM recommande, en vertu de son efficacité, l'utilisation du régime Folfirinox pour le **traitement de première intention des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique métastatique** selon les critères suivants :

- Chez les patients dont le statut de performance selon l'ECOG est inférieur ou égal à 1;
- Et dont le taux de bilirubine est inférieur à 1,5 fois la limite supérieure à la normale.

L'utilisation d'un régime Folfirinox modifié s'avère une solution raisonnable à offrir à certains patients vulnérables selon une évaluation clinique au cas par cas.

Le Folfirinox ne devrait pas être utilisé couramment en 2^e intention de traitement, mais devrait faire l'objet d'une analyse au cas par cas.

SECTION 1. CONTEXTE

Le cancer du pancréas métastatique demeure une maladie incurable, associée à une médiane de survie de deux à quatre mois en l'absence de chimiothérapie. En 1997, à la suite de la publication d'une étude à répartition aléatoire portant sur 126 patients, la gemcitabine 1000 mg/m² en administration hebdomadaire est devenue la monochimiothérapie de référence. La médiane de survie a été améliorée de 1,2 mois, passant de 4,4 mois pour les patients traités par 5-FU à 5,6 mois pour les patients recevant la gemcitabine (p = 0,0025)⁴. C'était, à l'époque, une avancée énorme dans le traitement de ce cancer.

Les études ont par la suite porté notamment sur l'utilisation de la gemcitabine en combinaison avec

d'autres molécules. C'est toutefois l'étude Prodigé, menée par Conroy et collaborateurs et publiée en mai 2011, qui a montré pour la première fois une amélioration significative de la survie dans le groupe de patients recevant le protocole Folfirinox (oxaliplatine, irinotécan, leucovorin et 5-FU) comparativement à la gemcitabine en monothérapie¹. Malgré une amélioration de la survie de plus de quatre mois, ce protocole a été associé à une toxicité plus importante que le traitement standard.

Le document du CCO décrit et critique la méthodologie et les résultats obtenus dans le cadre de cette étude^{2,3}. L'organisme émet également une recommandation favorable à l'utilisation du Folfirinox pour certains patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique.

ÉVALUATION SOMMAIRE *ABRÉGÉE* FOLFIRINOX

pour le traitement du cancer du pancréas métastatique

SECTIONS 2 À 6 : STATUT DU MÉDICAMENT; TRAITEMENTS DISPONIBLES; PHARMACOLOGIE; ÉTUDES CLINIQUES; EFFETS INDÉSIRABLES/CONTRE-INDICATIONS/ MISES EN GARDE/ PRÉCAUTIONS

Se référer au document du CCO disponible à l'adresse suivante : www.cancercare.on.ca
(<https://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/diseasesite/gastro-eb/>)

SECTION 7. PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)⁵

L'oxaliplatine de même que l'irinotécan, deux des molécules qui composent le régime Folfirinox, figurent à la liste de médicaments des établissements de la RAMQ à titre de médicaments d'exception. Leur indication est reconnue pour le traitement des cancers colo-rectaux.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁶

Le protocole Folfirinox figure parmi les combinaisons de chimiothérapie jugées acceptables pour les patients atteints d'une néoplasie métastatique du pancréas et présentant un bon statut de performance selon les lignes directrices version 1.201 publiées en 2011.

Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE)⁷

Dans sa version émise en novembre 2011, le Thésaurus National de Cancérologie Digestive, consistant en un travail collaboratif auquel participe la SNFGE, reconnaît le protocole Folfirinox comme option de traitement de première intention du cancer du pancréas métastatique pour les patients sans pathologie coronarienne, présentant un statut de performance 0 ou 1 et ayant une bilirubine normale ou subnormale (1,5 fois inférieure à la normale). Niveau de la recommandation : grade A.

Cancer Care Ontario (CCO)^{2,3}

Le protocole Folfirinox est recommandé comme traitement de première intention d'un adénocarcinome du pancréas métastatique pour les patients présentant un bon statut de performance (ECOG 0-1) et dont le taux de bilirubine est inférieur à 1,5 fois la limite supérieure à la normale.

British Columbia Cancer Agency (BCCA)⁸

Depuis juin 2011, le protocole Folfirinox est recommandé comme traitement de première intention de l'adénocarcinome du pancréas métastatique pour les patients présentant un bon statut de performance (ECOG 0-1) ainsi que des fonctions rénale et hépatique adéquates.

SECTION 8. SOMMAIRE DES DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

Coûts d'acquisition

Le coût d'acquisition des principaux médicaments utilisés pour le traitement du cancer du pancréas métastatique sont présentés au tableau 1. Les données budgétaires et pharmacoéconomiques sont présentées à l'annexe 1.

Tableau 1 : Coûts comparatifs des protocoles Folfirinox et Gemcitabine en monothérapie

	FOLFIRINOX (cycle de 14 jours)	GEMCITABINE (schéma de Burris)
Posologie	Oxaliplatine 85 mg/m ² jour 1 Irinotécan 180 mg/m ² jour 1 Leucovorin 400 mg/m ² jour 1 5-FU 400 mg/m ² jour 1 5-FU 2400 mg/m ² perf. 46 h, j1	Gemcitabine 1000 mg/m ² en perfusion de 30 min au J1 toutes les semaines, 7 semaines/8 puis 3 semaines/4
Coût des médicaments pour 8 semaines de traitement	Oxali : 85 mg/m ² x 1,7 m ² x 10,61 \$/mg x 4 = 6132,58 \$ Iri : 180 mg/m ² x 1,7 m ² x 0,3498 \$/mg x 4 = 428,16 \$ LV : 400 mg/m ² x 1,7 m ² x 0,0263 \$/mg x 4 = 71,54 \$ 5-FU : 400 mg/m ² x 1,7 m ² x 0,00032 \$/mg x 4 = 0,87 \$ 5-FU : 2400 mg/m ² x 1,7 m ² x 0,00032 \$/mg x 4 = 5,22 \$ Coût total des médicaments : 6638,37 \$ Coût du dispositif d'administration : 195,40 \$ TOTAL* 6833,77 \$ Soit environ 1700 \$ par traitement	Gemci : 1000 mg/m ² x 1,7 m ² x 0,04528 \$/mg x 6 = 461,86 \$ Coût total des médicaments : 461,86 \$ Coût du dispositif d'administration : 0 \$ TOTAL* 461,86 \$ Soit environ 80 \$ par traitement

* Estimations basées sur 8 semaines, soit 4 traitements, pour le régime Folfirinox administré toutes les 2 semaines et 6 traitements pour Gemcitabine administré 3 semaines sur 4 pour une surface corporelle moyenne de 1,7 m². Source : octobre 2011 Contrat négocié Partagec

pour le traitement du cancer du pancréas métastatique

SECTION 9. ANALYSE / RECOMMANDATIONS

Faits à considérer

- ◆ Les patients inclus dans l'étude Prodigé 4/Accord II sont âgés de moins de 76 ans et sans pathologie coronarienne;
- ◆ L'utilisation d'un régime Folfirinox modifié (absence de bolus de 5-fluorouracil) démontre une efficacité similaire et un taux de myélosuppression inférieur comparativement au Folfirinox;
- ◆ La survie globale est prolongée de 4,3 mois (11,1 contre 6,8 mois) pour les patients recevant le protocole FOLFIRINOX en première intention comparativement au groupe recevant le traitement standard avec la gemcitabine;
- ◆ Le taux d'effets indésirables de grade 3 à 4 est significativement plus élevé dans la population recevant Folfirinox ;
- ◆ Il n'existe aucune donnée probante pour ou contre l'utilisation du Folfirinox dans les situations suivantes :
 - En néo-adjuvant ou adjuvant;
 - Lorsque la maladie est localement avancée;
 - En traitement de seconde intention.

Recommandation du comité scientifique du PGTM

Bien qu'il demeure préoccupé par la toxicité de cette option de traitement, le PGTM recommande, en vertu de son efficacité, l'utilisation du régime Folfirinox pour le **traitement de première intention des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique métastatique** selon les critères suivants :

- Chez les patients dont le statut de performance selon l'ECOG est inférieur ou égal à 1;
- Et dont le taux de bilirubine est inférieur à 1,5 fois la limite supérieure à la normale.

L'utilisation d'un régime Folfirinox modifié s'avère une solution raisonnable à offrir à certains patients vulnérables selon une évaluation clinique au cas par cas.

Le Folfirinox ne devrait pas être utilisé couramment en 2^e intention de traitement, mais devrait faire l'objet d'une analyse au cas par cas.

SECTION 10. AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du document PGTM

Nathalie Marcotte, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Benoit Cossette, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) – auteur de la section « Données pharmacoéconomiques »

Révision du document PGTM

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Nathalie Letarte, Département de pharmacie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Julie Leblond, Département de pharmacie, Centre hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS) – analyse du document du Cancer Care Oncology

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 13 mars 2012

Dr Raghu Rajan, membre du comité scientifique du PGTM, déclare une participation à titre d'expert pour un comité conseil de la compagnie Pfizer. Les autres membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.

ÉVALUATION SOMMAIRE *ABRÉGÉE* FOLFIRINOX pour le traitement du cancer du pancréas métastatique

Membres du comité scientifique :

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dr Pierre Gaudreault, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Élaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Martin Turgeon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM en mai 2012

**Disponible sur le site web du PGTM :
www.pgtm.qc.ca**

ÉVALUATION SOMMAIRE *ABRÉGÉE*

FOLFIRINOX

pour le traitement du cancer du pancréas métastatique

SECTION 11. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. Folfirinox versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
2. Hammad N. Costy R., Biagi J., Mackenzie M. and the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. The use of FOLFIRINOX as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma: Guideline recommendations. *Cancer Care Ontario. Evidence-based series 2-18 : section 1.* 2011 june 23 : 1-4.
3. Hammad N. Costy R., Biagi J., Mackenzie M. and the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. The use of FOLFIRINOX as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma: Evidentiary Base. *Cancer Care Ontario. Evidence-based series 2-18 section 2.* 2011 june 23 : 1-11.
4. Burris AH, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15 :2403-13.
5. RAMQ. Liste de médicaments Oxaliplatine – Liste Établissements – Médicaments d’exception. Site de l’INESSS consulté en ligne le 24 novembre 2011.
6. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Adenocarcinoma. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version I.2012.* Site NCCN.org consulté le 15 novembre 2011.
7. Andre T et al. SNFGE. Cancer du pancréas version du 11-02-2011 Dans : *Thésaurus National de Cancérologie Digestive.* Site SNFGE consulté le 10 décembre 2011.
8. BC Cancer Agency. BCCA protocol summary for palliative combination chemotherapy for metastatic pancreatic adenocarcinoma using irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid. (disponible à http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/C0A8933B-3AAD-4EBA-A95C-4552A0A060C9/50868/UGIFIRINOX_Protocol_1Jun2011.pdf) Site consulté le 15 décembre 2011.
9. Attard C, Brown S, Alloul K, Moore M. Cost-effectiveness of FOLFIRINOX for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:abrégé 199.

ÉVALUATION SOMMAIRE *ABRÉGÉE*

FOLFIRINOX

pour le traitement du cancer du pancréas métastatique

ANNEXE 1. IMPACT BUDGÉTAIRE ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

Impact budgétaire

Au Québec, en 2010, on estime que 1210 cas ont été diagnostiqués et que 1010 décès ont eu lieu. Seuls 5 à 15 % des cas sont opérables, il reste donc environ 1150 cas avancés ou métastatiques. Selon les critères d'utilisation du Folfirinox proposés dans notre document, ce nombre serait nettement réduit.

L'impact budgétaire a été calculé avec la médiane du nombre de cycles administrés dans l'étude de Conroy¹, soit 10 cycles pour le groupe Folfirinox (total par patient de 16 880 \$) et 6 cycles pour le groupe recevant la gemcitabine (total par patient de 824 \$), pour un coût additionnel par patient de 16 056 \$. La dépense annuelle associée à l'utilisation du Folfirinox pour les CHU du Québec comporte une certaine variabilité en raison du manque de données précises sur le nombre de patients potentiels et sur le nombre de cycles de traitements. Basé sur une estimation maximale de 49 patients par année pour quatre CHU, le coût de l'utilisation du Folfirinox est évalué à 827 120 \$, en comparaison à 40 376 \$ pour l'utilisation de la gemcitabine, soit un impact budgétaire annuel de plus de 780 000\$ pour quatre CHU.

Pour le groupe Folfirinox, les doses ont dû être réduites significativement en raison de la toxicité; les patients ont reçu une dose d'oxaliplatine d'intensité médiane de 78 %. La dose de gemcitabine d'intensité médiane était, quant à elle, de 100 %.

Données pharmacoéconomiques

Une analyse pharmacoéconomique, selon la perspective du système de santé canadien, a comparé le traitement de première ligne du cancer du pancréas par le Folfirinox au traitement par la gemcitabine⁹. L'analyse est basée sur un modèle de Markov, dont les paramètres de transition entre les états proviennent de l'étude de Conroy¹. Deux analyses sont présentées, l'une basée sur les choix de traitement de l'étude clinique¹, l'autre sur les traitements usuels en Ontario.

Les coûts pris en considération comprennent la chimiothérapie de première et de deuxième ligne, les coûts du traitement de soutien (*best supportive care*), du traitement des effets indésirables et les coûts de fin de vie. Le coût par mg de gemcitabine utilisé dans l'analyse est presque deux fois plus élevé que le coût utilisé par le PGTM. La survie est de 0,974 et 0,67 année tandis que les valeurs de QALY sont respectivement de 0,752 et 0,51 pour le Folfirinox et la gemcitabine.

Le coût par année de vie gagnée est de 34 715 \$ et 42 842 \$, tandis que le coût par QALY est respectivement de 43 720 \$ et 53 963\$ pour le scénario basé sur les données de l'étude de Conroy¹ et la pratique usuelle de l'Ontario.

L'analyse a été commanditée par Sanofi-Aventis Canada, le fabricant de l'oxaliplatine, et une employée de la compagnie figure parmi les auteurs.