

## Recommandation en vue du remboursement

# Fruquintinib (Fruzaqla)

**Indication :** Dans le traitement du cancer colorectal métastatique chez l'adulte jugé inapte à recevoir ou ayant déjà reçu les traitements usuels actuellement offerts, notamment la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine ou d'irinotécan, les traitements par antagoniste du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ou du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR, en présence de gène *RAS* de type sauvage), et l'association trifluridine-tipiracil ou le régorafénib.

**Promoteur :** Takeda Canada

**Recommandation finale :** Rembourser sous réserve de conditions.

# Résumé

## Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Fruzaqla?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Fruzaqla dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm) chez l'adulte jugé inapte à recevoir ou ayant déjà reçu les traitements usuels actuellement offerts, notamment la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine ou d'irinotécan, les traitements par antagoniste du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ou du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR, en présence du gène *RAS* de type sauvage) et l'association trifluridine-tipiracil ou le régorafénib, sous réserve de certaines conditions.

## Quels sont les patients admissibles?

Fruzaqla ne doit être remboursé que chez les adultes qui ont reçu un diagnostic d'adénocarcinome colorectal s'étant propagé à d'autres parties du corps, et qui sont incapables à recevoir ou ayant déjà reçu les traitements usuels actuellement offerts. Leur état de santé général (indice fonctionnel) doit être bon, ils ne doivent pas avoir de trouble neurologique instable associé au système nerveux central (CNS) ou avoir besoin de stéroïdes en doses croissantes pour maîtriser une lésion du CNS.

## Quelles sont les conditions de remboursement?

Le traitement par Fruzaqla doit être prescrit par un clinicien spécialisé dans le diagnostic et le traitement du CCRm, et il doit être cessé si la maladie s'aggrave ou si de graves effets secondaires apparaissent. De plus, son coût doit être réduit.

## Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Selon les données probantes d'un essai clinique, par rapport à un placebo, Fruzaqla, en appoint au traitement symptomatique optimal (TSO), entraîne une amélioration d'importance clinique et statistiquement significative de la survie globale et de la survie sans progression. Il appert que les effets secondaires du fruquintinib concordent avec ceux des autres médicaments de la même classe.
- Fruzaqla comble certains des besoins soulevés par les patients, notamment la prolongation de la survie, en s'accompagnant d'effets secondaires maîtrisables, et son administration orale pratique.
- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC sur les données d'économie de la santé, Fruzaqla ne représente pas une bonne valeur

# Résumé

pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Fruzaqla devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 27 millions de dollars sur les trois prochaines années en troisième intention ou en intention ultérieure. CDA-AMC n'est pas en mesure d'évaluer l'impact budgétaire de Fruzaqla en traitement de quatrième intention au Canada.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que le cancer colorectal métastatique?

Le cancer colorectal est un cancer qui prend naissance dans les membranes du rectum ou du colon sous forme d'excroissances anormales appelées polypes, qui peuvent finir par devenir cancéreuses. Quand le cancer se propage à d'autres organes, comme le foie, les poumons ou les nœuds lymphatiques, on l'appelle cancer colorectal métastatique. Les symptômes du cancer colorectal métastatique dépendent de la localisation de la tumeur et peuvent comprendre de la douleur, des saignements rectaux et des troubles intestinaux. Au Canada, en 2022, on estimait la prévalence sur 5 ans du cancer colorectal à 79 009 millions de personnes.

### Besoins non comblés en contexte de cancer colorectal métastatique

À l'heure actuelle, il n'y a aucun traitement autorisé du CCRm chez les personnes dont la maladie a progressé pendant une chimiothérapie classique et un traitement à base de l'association trifluridine-tipiracil. En pratique clinique, le TSO est la seule option chez ces patients. Il existe donc un besoin de nouveaux traitements qui soient efficaces tout en entraînant le moins possible d'effets secondaires.

### Combien coûte Fruzaqla?

Le traitement par Fruzaqla devrait coûter environ 6 321 \$ par cycle de 28 jours.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande le remboursement du fruquintinib dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm) chez l'adulte jugé inapte à recevoir ou ayant déjà reçu les traitements usuels actuellement offerts, notamment la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine ou d'irinotécan, les traitements par antagoniste du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ou du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR, en présence du gène *RAS* de type sauvage) et l'association trifluridine-tipiracil ou le régorafénib, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

## Justification

Selon un essai clinique randomisé (ECR) de phase III mené à double insu (FRESCO-2; N = 691), un traitement par le fruquintinib combiné au traitement symptomatique optimal (TSO) est associé à des améliorations statistiquement significatives et d'importance clinique sur le plan de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP) comparativement au placebo combiné au TSO chez les adultes atteints de CCRm ayant déjà reçu de la chimiothérapie classique et un traitement par antagoniste du VEGF ou de l'EGFR (en présence du gène *RAS* de type sauvage), et qui présentent une intolérance à l'association trifluridine-tipiracil ou au régorafénib ou dont la maladie a progressé malgré ces traitements. La SG médiane est de 7,4 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 6,7 à 8,2) dans le groupe du fruquintinib combiné au TSO, contre 4,8 mois (IC à 95 % de 4,0 à 5,8) dans le groupe du placebo combiné au TSO, pour un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,66 (IC à 95 % de 0,55 à 0,80; P < 0,001). La SSP médiane est de 3,7 mois (IC à 95 % de 3,5 à 3,8) dans le groupe du fruquintinib combiné au TSO, contre 1,8 mois (IC à 95 % de 1,8 à 1,9) dans le groupe du placebo combiné au TSO, pour un RRI de 0,32 (IC à 95 % de 0,27 à 0,39; P < 0,001). Le fruquintinib combiné au TSO est associé à une fréquence plus élevée d'effets secondaires de grade 3 ou plus (p. ex. le syndrome main-pied ou l'hypertension) que le placebo combiné au TSO. Néanmoins, le CEEP considère que le profil d'innocuité du fruquintinib concorde avec le profil connu des inhibiteurs du récepteur du VEGF.

Les patients font valoir le besoin d'options de traitement efficace et accessible, d'administration orale, qui prolongent la survie, améliorent la qualité de vie et s'accompagnent d'effets secondaires moindres. Le CEEP conclut que le fruquintinib répond à certains de ces besoins puisqu'il s'administre par voie orale, améliore la SG et la SSP, et a un profil d'effets secondaires maîtrisables. Selon les données probantes, le fruquintinib serait associé à peu ou pas de détérioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS); cependant, les résultats sont teintés d'incertitude en raison de nombreuses données manquantes.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le fruquintinib et aux prix courants accessibles au public pour tous les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du traitement à l'étude est de 325 989 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au TSO. À ce RCED, le fruquintinib n'est pas considéré comme rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm) chez l'adulte jugé inapte à recevoir

ou ayant déjà reçu les traitements usuels actuellement offerts, notamment la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine ou d'irinotécan, les traitements par antagoniste du VEGF ou de l'EGFR, en présence de gène *RAS* de type sauvage, et l'association trifluridine-tipiracil ou le régorafénib. Une réduction du prix est donc requise.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

| Condition de remboursement   | Justification   | Conseils de mise en œuvre  |
|--|---|--|
| <b>Amorce du traitement</b>  |   |  |
| <p>1. Le traitement par le fruquintinib n'est remboursé que chez l'adulte (≥ 18 ans) qui répond à tous les critères suivants :</p> <p>1.1. adénocarcinome colorectal métastatique confirmé à l'examen histologique ou cytologique;</p> <p>1.2. avoir déjà reçu ou être inapte à recevoir l'un ou l'autre des traitements suivants :</p> <p>1.2.1. chimiothérapie classique à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine ou d'irinotécan;</p> <p>1.2.2. traitement par un antagoniste du VEGF;</p> <p>1.2.3. traitement par antagoniste de l'EGFR (en présence de gène <i>RAS</i> de type sauvage);</p> <p>1.2.4. traitement à base de trifluridine-tipiracil;</p> <p>1.3. les tumeurs présentant une déficience du SRM ou une forte IMS ont déjà subi un traitement par un inhibiteur de points de contrôle immunitaire, en cas d'admissibilité;</p> <p>1.4. les tumeurs présentant une mutation du gène <i>BRAF</i> ont déjà subi un traitement par un inhibiteur de <i>BRAF</i>, en cas d'admissibilité.</p> | <p>D'après les données probantes de l'essai pivot FRESCO-2, le traitement par le fruquintinib a entraîné une amélioration de la SG et de la SSP chez les patients répondant à ces critères.</p> | <p>Pour la condition 1.2.1 : Les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante chez qui la maladie a rechuté pendant le traitement ou dans les 6 mois suivants peuvent compter ce traitement adjuvant ou néoadjuvant comme l'un des deux schémas de chimiothérapie au maximum nécessaires pour être admissibles au traitement.</p> <p>Pour la condition 1.2.4 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>les patients qui ont manqué le créneau d'intervention pour recevoir l'association trifluridine-tipiracil, en combinaison avec le bévacizumab, sont jugés admissibles au traitement par le fruquintinib;</li> <li>les patients jugés inaptes à recevoir ou ayant déjà reçu un traitement par le régorafénib sont jugés admissibles au traitement par le fruquintinib. Le régorafénib n'est pas largement offert au Canada, et n'est donc pas mentionné dans la condition de remboursement.</li> </ul> |
| <p>2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.</p>   | <p>Les participants à l'essai FRESCO-2 présentaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1.</p>  | <p>Les personnes ayant un indice fonctionnel ECOG de 1 ou plus pourraient recevoir le fruquintinib à la discrétion du médecin traitant.</p>  |
| <p>3. Le traitement par le fruquintinib n'est pas remboursé chez des patients adultes dans l'une ou les deux situations suivantes :</p>  | <p>Les patients présentant des métastases au SNC non traitées étaient exclus de l'essai FRESCO-2. Par conséquent, aucune donnée probante sur l'innocuité</p>                                    | —  |

| Condition de remboursement  | Justification  | Conseils de mise en œuvre |
|---|--|---------------------------|
| 3.1. troubles neurologiques instables liés à des métastases symptomatiques au SNC;<br>3.2. besoin de stéroïdes en doses croissantes pour maîtriser une lésion au SNC.                                     | et l'efficacité du fruquintinib n'a été examinée chez ces patients.  |                           |
| <b>Arrêt du traitement</b>  |  |                           |
| 4. Le traitement par le fruquintinib est arrêté si l'une des situations suivantes survient :<br>4.1. progression de la maladie à l'examen clinique ou radiologique;<br>4.2. effets toxiques intolérables. | Lors de l'essai FRESCO-2, le traitement a été abandonné à la progression de la maladie ou à la manifestation d'effets toxiques intolérables.   | —                         |
| <b>Prescription</b>   |  |                           |
| 5. Le fruquintinib n'est prescrit que par un clinicien spécialisé dans le diagnostic et le traitement du CCRm.  | Cette condition vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.  | —                         |
| 6. Le fruquintinib n'est pas remboursé s'il est administré en combinaison avec d'autres anticancéreux à action générale,  | car aucune donnée probante n'a été examinée sur l'innocuité et les bénéfices potentiels sur la combinaison du fruquintinib à d'autres anticancéreux à action générale.   | —                         |
| <b>Prix</b>   |  |                           |
| 7. Le prix est réduit.  | Le RCED du fruquintinib s'élève à 325 989 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TSO.<br>Une réduction du prix du fruquintinib d'environ 87 % serait nécessaire pour que son RCED passe sous le seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TSO seul. | —                         |
| <b>Faisabilité de l'adoption</b>  |  |                           |
| 8. La faisabilité de l'adoption du fruquintinib est examinée.   | Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de CDA-AMC.   | —                         |

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCRm = cancer colorectal métastatique; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = récepteur du facteur de croissance épidermique; IMS = instabilité microsatellitaire; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SNC = système nerveux central; SRM = système de réparation des mésappariements; TSO = traitement symptomatique optimal

## Points de discussion

- Le CEEP abonde dans le sens des observations des patients et des cliniciens et reconnaît qu'il existe un besoin non comblé d'options thérapeutiques efficaces et sûres chez les personnes atteintes de CCRm chez qui la maladie progresse après un traitement troisième intention; il n'y a actuellement pas de traitement autorisé chez ces patients. En général, le TSO seul est proposé pour pallier les symptômes de ces patients et pour maintenir ou améliorer leur qualité de vie. D'après les données probantes examinées, le fruquintinib pourrait combler une lacune des options thérapeutiques actuelles en améliorant la SG et la SSP en quatrième intention ou par la suite.
- Les résultats de l'essai de phase III FRESCO-2 montrent que le traitement par le fruquintinib combiné au TSO entraîne des améliorations statistiquement significatives de la SG et de la SSP comparativement au placebo combiné au TSO dans la population à l'étude. L'amélioration de l'OS médiane (7,4 mois dans le groupe du fruquintinib contre 4,8 mois dans le groupe placebo) est modeste, mais d'importance clinique chez les patients fortement prétraités.
- Compte tenu d'une recommandation récente du CEEP de rembourser l'association trifluridine-tipiracil en traitement de troisième intention ou en intention ultérieure, en combinaison avec le bévacizumab, les cliniciens experts consultés lors du présent examen avaient prévu que la majorité des patients recevraient le fruquintinib en quatrième intention ou en intention ultérieure, après une progression de la maladie pendant un traitement par l'association trifluridine-tipiracil combinée au bévacizumab, si ce traitement combiné devient remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics. Dans l'essai FRESCO-2, tous les patients avaient reçu, avant le traitement par l'association trifluridine-tipiracil combinée ou non au régorafénib (soit 52,2 % des patients recevant l'association trifluridine-tipiracil seule et 39,4 % d'entre eux recevant l'association trifluridine-tipiracil combinée au régorafénib). Cependant, la proportion de patients ayant déjà reçu l'association trifluridine-tipiracil combinée au bévacizumab était inconnue, ce qui risque de générer une incertitude quant à la généralisabilité des résultats. Néanmoins, le CEEP, à l'instar des cliniciens experts, est d'avis que les patients chez lesquels il y a eu progression de la maladie ou intolérance à l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacizumab seraient admissibles au traitement par le fruquintinib. De plus, les patients qui ont manqué le créneau d'intervention pour recevoir l'association trifluridine-tipiracil en combinaison avec le bévacizumab (p. ex. ceux qui ont déjà reçu deux schémas de chimiothérapie cytotoxique) seraient admissibles au traitement par le fruquintinib.
- Quant à la question des régimes d'assurance médicaments publics à propos de la possibilité de généraliser les données probantes examinées aux patients atteints d'adénocarcinome de l'intestin grêle ou de l'appendice. La rareté de ces adénocarcinomes pourrait entraver la réalisation d'essais cliniques chez ces patients uniquement. Selon les cliniciens experts et le CEEP, ces patients pourraient être jugés admissibles au traitement par le fruquintinib après avoir tenté tous les autres types de traitement, ce qui concorderait avec la recommandation de remboursement de l'association trifluridine-tipiracil combinée au bévacizumab.
- Le CEEP discute des résultats de l'essai FRESCO-2 en matière de QVLS, évaluée au moyen du questionnaire sur la qualité de vie Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le

traitement du cancer (EORTC QLQ-30). D'après les données probantes, le fruquintinib combiné au TSO pourrait n'entraîner que peu ou pas de différence dans la QVLS comparativement au placebo combiné au TSO. Cependant, les résultats sont teintés d'incertitude en raison de nombreuses données manquantes. Toutefois, s'appuyant sur les données probantes examinées, le CEEP ne peut pas tirer de conclusions définitives concernant l'effet du traitement par le fruquintinib sur la QVLS.

- Selon les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients et des cliniciens experts, la charge des personnes aidantes est un critère important, qui n'est toutefois pas évalué dans les essais cliniques présentés dans la demande; par conséquent, on ne connaît pas l'effet du fruquintinib sur cette charge. Le traitement par le fruquintinib est administré par voie orale, ce qui correspond à la préférence des patients.
- L'analyse d'impact budgétaire du promoteur ne permet pas de se pencher sur le remboursement du fruquintinib en traitement de quatrième intention, et l'incertitude plane sur les hypothèses de recours aux traitements ultérieurs dans l'analyse du promoteur. Conséquemment, CDA-AMC n'est pas en mesure d'évaluer avec justesse l'impact budgétaire du fruquintinib comme traitement de quatrième intention, après l'association trifluridine-tipiracil combinée au bévacicumab au Canada.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

Les D<sup>s</sup> Catherine Moltzan (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Jason Hart, Yoo-Joung Ko, Aly-Khan Lalani, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang et Pierre Villeneuve, M. Terry Hawrysh, et M<sup>mes</sup> Annette Cyr, Amy Peasgood et Danica Wasney.

**Date de la réunion** : Le 9 octobre 2024

**Absences** : Trois membres sont absents.

**Conflits d'intérêts** : Aucun conflit d'intérêts n'est déclaré par les membres participant à la réunion.



**Canada's Drug Agency**  
**L'Agence des médicaments du Canada**  
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

**L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé.** Créés et financés par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, nous sommes chargés d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique au sein du paysage des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux dirigeants des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

**Avis de non-responsabilité :** Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au [cda-amc.ca/fr](http://cda-amc.ca/fr).

L'information que renferme le présent document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement, et ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à [Requests@CDA-AMC.ca](mailto:Requests@CDA-AMC.ca).