

Avis transmis au ministre | Novembre 2025

Marque de commerce :

Kisqali

Dénomination commune :

Ribociclib (succinate de)

Fabricant :

Novartis

Forme :

- Comprimé

Teneur :

- 200 mg

**Recommandation 1 de 2
(personnes à haut risque
de récurrence selon certaines
caractéristiques)**



Inscription – Sous conditions

Ajout d'une indication reconnue à Kisqali^{MC} pour le traitement adjuvant du cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux (RH+) et ne surexprimant pas le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (*human epidermal growth factor receptor-2*, HER2-) de stade précoce, chez les personnes ayant une atteinte de 4 ganglions ou plus ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur primitive d'au moins 5 cm, en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, si les conditions décrites ci-dessous sont respectées.

**Recommandation 2 de 2
(autres personnes)**



**Refus d'inscription – Valeur
thérapeutique**

Refus d'ajouter une indication reconnue à Kisqali^{MC} pour le traitement adjuvant du cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux (RH+) et ne surexprimant pas le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (*human epidermal growth factor receptor-2*, HER2-) de stade II ou III, chez les personnes qui ne présentent pas une atteinte de 4 ganglions ou plus ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur primitive d'au moins 5 cm, car la démonstration d'un bénéfice clinique n'est pas suffisamment robuste pour reconnaître la valeur thérapeutique.



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

Indication évaluée

- ▶ En association avec un inhibiteur de l'aromatase, pour le traitement adjuvant du cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux (RH+) et ne surexprimant pas le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (*human epidermal growth factor receptor-2*; HER2-) de stade II ou III.

Listes des médicaments concernées

- ▶ *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicaments
- ▶ *Liste des médicaments – Établissements*

Conditions

- ▶ Médicament d'exception
- ▶ Atténuation du fardeau économique

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ en association avec un inhibiteur de l'aromatase, pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce, positif pour les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas le récepteur HER2, chez les personnes :
 - dont le cancer a été complètement réséqué et qui ont terminé les traitements de radiothérapie et de chimiothérapie si prescrits; et
 - qui satisfont aux critères suivants :
 - atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires ipsilatéraux, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur primaire d'au moins 5 cm;
 - ou
 - atteinte de 4 ganglions axillaires ipsilatéraux ou plus;
 - et
 - dont le statut de performance sur l'ECOG est de 0 ou 1.

Le ribociclib doit être amorcé au cours des 16 mois suivant la chirurgie définitive et pas plus de 12 semaines après le début d'une hormonothérapie, à moins d'une raison médicale ayant empêché l'instauration du ribociclib dans ce délai. La durée maximale de l'autorisation est de 36 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 400 mg.



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

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique de même qu'à celle portant sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- ▶ Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquente et la 2^e cause de décès par cancer chez les femmes au Canada. Moins de 1 % des nouveaux cas ont été répertoriés chez des hommes. Environ 26 % des cancers du sein sont diagnostiqués au stade II ou III. Le sous-type qui exprime les récepteurs hormonaux, sans surexpression du récepteur HER2 (RH+ HER2-) représente environ 70 % des cancers du sein locorégionaux.
- ▶ Au stade précoce, les traitements standards du cancer du sein RH+ HER2- à la suite de la résection chirurgicale incluent une radiothérapie ou une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante selon le risque de récurrence ainsi qu'une hormonothérapie adjuvante administrée pendant un minimum de 5 ans. Les patientes à plus haut risque de récurrence, dont la maladie présente une atteinte de ≥ 4 ganglions ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur ≥ 5 cm, peuvent recevoir l'abémaciclib en ajout à l'hormonothérapie pour une période de 2 ans. Malgré ces traitements, il existe un besoin en matière de thérapies adjuvantes supplémentaires efficaces pour réduire le risque de récurrences, qui prolongeraient la vie tout en étant bien tolérées et en préservant la qualité de vie.
- ▶ Les résultats d'efficacité de l'étude NATALEE, essai de phase III de bonne qualité méthodologique malgré certaines limites, dont un devis ouvert, montrent que l'ajout du ribociclib à l'hormonothérapie adjuvante procure un bénéfice statistiquement significatif sur la survie sans maladie invasive (SSMi) chez les personnes atteintes d'un cancer du sein RH+ HER2- de stade II ou III. Après un suivi médian de 55,4 mois pour ce paramètre, la différence entre le nombre d'événements de SSMi survenus dans les 2 groupes est de 3,5 % et l'écart estimé à 5 ans est de 4,5 %. Les résultats exploratoires de survie sans maladie à distance (SSMd) sont cohérents avec ceux de SSMi, avec une différence de 3,4 % et un écart estimé à 5 ans de 4,3 %. Toutefois, le maintien des bénéfices sur les récurrences demeure incertain considérant la courte durée de suivi actuelle pour un traitement administré en contexte adjuvant. Pour leur part, les cliniciens consultés jugent que les résultats traduisent une efficacité intéressante. Selon eux, la séparation des courbes de SSMi et de SSMd reflète l'accentuation des bénéfices au fil du temps. Finalement, les données de survie globale (SG) sont exploratoires et demeurent immatures à l'analyse la plus récente.
- ▶ L'étude inclut des personnes dont le risque de récurrence et le pronostic sont hétérogènes. Elle inclut notamment une sous-population pour laquelle la valeur thérapeutique de l'abémaciclib, médicament avec le même mécanisme d'action que le ribociclib et une efficacité similaire en cancer du sein RH+ HER2- métastatique, n'a pas été reconnue par l'INESSS (cohorte 2 de l'étude monarchE, [INESSS 2024](#)). Par conséquent, l'applicabilité des résultats de la population totale de l'étude NATALEE à des sous-populations ayant différents niveaux de risque est incertaine. Selon les cliniciens consultés, les bénéfices pourraient ne pas être cliniquement importants pour certains patients à l'étude, mais ceux-ci pourraient être difficiles à identifier.
- ▶ Selon les analyses *post hoc* dans 3 sous-populations de l'étude NATALEE, transmises par le fabricant à la demande de l'INESSS, les bénéfices que procure le ribociclib semblent plus incertains chez les patients qui ne présentent pas une atteinte de ≥ 4 ganglions ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur ≥ 5 cm, soit ceux qui ne correspondent pas à la population de l'indication reconnue par l'INESSS pour l'abémaciclib (cohorte 1 de l'étude monarchE, [INESSS 2024](#)). Le risque de récurrence en l'absence de ces caractéristiques est également moins élevé selon les résultats d'études de vie réelle.



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

- ▶ Les résultats d'innocuité rapportent une incidence plus élevée d'effets indésirables avec l'ajout du ribociclib à l'hormonothérapie, dont les toxicités de grade 3 ou plus (63,6 % contre 19,2 %) et celles ayant entraîné l'arrêt du traitement (19,5 % contre 4,4 %). Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents ont principalement été des neutropénies et une élévation des enzymes hépatiques. Le profil d'innocuité correspond à ce qui est attendu par les cliniciens selon leur expérience avec cette molécule au stade métastatique. Le traitement adjuvant avec le ribociclib ne semble pas détériorer davantage la qualité de vie par rapport à l'hormonothérapie seule. Les analyses sur la qualité de vie sont toutefois exploratoires.
- ▶ Les résultats de la comparaison indirecte fournie par le fabricant suggèrent que le ribociclib et l'abémaciclib procurent des bénéfices non différentiels en ce qui concerne la diminution des récives chez les personnes ayant une atteinte de ≥ 4 ganglions ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur ≥ 5 cm, qui pourraient être admissibles aux 2 traitements. Les résultats d'innocuité indiquent que par rapport à l'abémaciclib, le ribociclib est associé à un risque moindre de diarrhée, mais à un risque supérieur de neutropénie et d'élévation des enzymes hépatiques. Les cliniciens consultés mentionnent qu'en pratique, le choix de la molécule dépendrait principalement des profils de toxicités des agents, des interactions médicamenteuses ainsi que des comorbidités et des préférences des patientes.
- ▶ À partir des données actuelles, l'efficacité d'un retraitement avec un inhibiteur des CDK4/6 au moment de la récive métastatique est incertaine. Selon le contexte clinique, une réexposition pourrait être envisagée dans le cas de récives survenant plus de 6 mois après la fin du traitement adjuvant avec le ribociclib ou l'abémaciclib.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- ▶ Le prix de vente garanti de 1 comprimé de 200 mg de ribociclib est de 84,65 \$. Le coût d'acquisition du ribociclib en ajout à une hormonothérapie, par période de 28 jours (3 594 \$, représentant environ 140 000 \$ sur 3 ans) est inférieur à celui de l'abémaciclib en ajout à une hormonothérapie (5 553 \$, représentant environ 145 000 \$ sur 2 ans).
- ▶ Une analyse de minimisation des coûts a été retenue pour évaluer l'efficience de l'association ribociclib/hormonothérapie chez les patientes présentant une atteinte de ≥ 4 ganglions ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur ≥ 5 cm. Cette dernière générerait une dépense inférieure (-21 674 \$) sur 3 ans comparativement à l'association abémaciclib/hormonothérapie. Rappelons toutefois que lors de son évaluation, l'abémaciclib en association avec une hormonothérapie n'avait pas été jugé efficient ([INESSS 2024](#)) et qu'il a depuis fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle.

Conséquences, sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux, de l'inscription du médicament sur la liste

- ▶ Comparativement à l'abémaciclib, le ribociclib entraînerait une mobilisation légèrement supérieure des ressources du système de santé pour le suivi des patientes qui seraient admissibles à ces 2 traitements en raison de sa durée de traitement prolongée (3 ans comparativement à 2 ans pour l'abémaciclib).
- ▶ L'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire puisqu'une analyse de minimisation des coûts a été retenue pour évaluer l'efficience du ribociclib en association avec une hormonothérapie.



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

Délibération du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sur la valeur thérapeutique et l'ensemble des aspects prévus par la loi

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, les membres du Comité sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Kisqali^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement adjuvant du cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux (RH+) et ne surexprimant pas le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (*human epidermal growth factor receptor-2*, HER2-) de stade II ou III, uniquement chez les personnes à haut risque de récurrence présentant une atteinte de 4 ganglions ou plus ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur primitive d'au moins 5 cm.

Appréciation de la valeur thérapeutique

Les membres du Comité reconnaissent unanimement la valeur thérapeutique du ribociclib pour le traitement adjuvant du cancer du sein RH+ HER2- de stade II ou III à haut risque de récurrence en présence d'une atteinte de 4 ganglions ou plus ou d'une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur primitive d'au moins 5 cm. Cependant, la majorité des membres ne reconnaissent pas sa valeur thérapeutique pour le traitement adjuvant du cancer du sein RH+ HER2- de stade II ou III ne présentant pas ces caractéristiques.

L'appréciation de la valeur thérapeutique repose sur les arguments suivants :

- ▶ Les membres sont sensibles au risque de récurrence à court et long terme auquel sont exposées les personnes atteintes d'un cancer du sein RH+ HER2- de stade précoce ainsi qu'au besoin en matière de thérapies adjuvantes supplémentaires afin de prévenir les récurrences chez davantage de patientes.
- ▶ Les membres s'entendent sur le fait que l'étude NATALEE est de bonne qualité méthodologique et qu'elle a démontré la capacité du ribociclib à procurer un gain sur la survie sans maladie invasive pour l'indication évaluée. Certains membres notent le bénéfice appréciable obtenu quant à ce paramètre pour la population totale de l'étude, que les cliniciens qualifient de cliniquement intéressant.
- ▶ L'hétérogénéité de la population incluse dans l'étude quant au pronostic et au risque de récurrence est déplorée par les membres, hétérogénéité confirmée par les données de vie réelle et rapportée dans les propos des cliniciens. Cet élément complexifie l'identification des patientes qui pourraient davantage bénéficier du traitement. Malgré cette disparité, certains membres reconnaissent que les analyses préplanifiées de l'étude NATALEE suggèrent un effet homogène dans la population totale et qu'elles ne permettent pas de circonscrire de sous-groupe pour lequel les bénéfices seraient plus ou moins importants. En revanche, la majorité des membres est préoccupée par cette incertitude, particulièrement en contexte adjuvant, où ils jugent primordial d'assurer une balance positive entre les bénéfices et les risques de la thérapie afin d'éviter une exposition non justifiée aux toxicités en raison de la visée préventive du traitement.
- ▶ Les membres relatent les recommandations antérieures de l'INESSS pour l'abémaciclib et jugent que la valeur thérapeutique différentielle de ce médicament selon la présence de certaines caractéristiques clinicopathologiques en contexte adjuvant doit être considérée dans l'appréciation de la valeur thérapeutique du ribociclib, en raison du mécanisme d'action similaire de ces 2 molécules et du fait que leur efficacité a été jugée somme toute non différentielle par l'INESSS en contexte métastatique.
- ▶ Bien que l'étude NATALEE n'ait pas été conçue pour évaluer l'effet du ribociclib selon différentes combinaisons de caractéristiques, que les analyses de sous-groupes soient exploratoires et que leurs résultats soient incertains et doivent être interprétés avec précaution, la majorité des membres décèle que la démonstration des bénéfices du ribociclib semble plus robuste chez les patients qui ont une atteinte de 4 ganglions ou plus ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur primitive d'au moins 5 cm. Ces patients sont également ceux dont le risque de récurrence accru a été rapporté par les études de vie réelle et pour qui la valeur thérapeutique de l'abémaciclib est reconnue, par rapport aux personnes dans l'étude qui ne présentaient pas ces



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

caractéristiques. En contrepartie, d'autres membres expriment un inconfort à l'idée de se positionner sur des résultats d'analyses non planifiées.

- ▶ Chez les autres patients, bien qu'il s'agisse également d'analyses exploratoires non planifiées et que les membres soient conscients des limites inhérentes à ce type d'analyses, dont une puissance statistique insuffisante, la majorité d'entre eux émet des préoccupations quant à la démonstration des bénéfices du ribociclib dans cette population, par rapport à ceux démontrés chez les personnes qui ont une atteinte de 4 ganglions ou plus ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur primitive d'au moins 5 cm. La majorité des membres soulève des doutes quant à l'efficacité du ribociclib en l'absence de ces caractéristiques clinicopathologiques, d'autant plus que la valeur thérapeutique de l'abémaciclib n'a été reconnue qu'en présence de ces dernières et que les membres adhèrent à la plausibilité biologique d'un effet similaire entre le ribociclib et l'abémaciclib. Malgré les préoccupations de certains membres concernant le manque de robustesse des analyses de sous-groupes non planifiées, les incertitudes soulevées conduisent la majorité d'entre eux à adopter une approche prudente, particulièrement en contexte adjuvant, où il reste difficile de déterminer si l'administration du ribociclib causerait davantage de préjudices que de bénéfices à ces patientes dont le risque de récurrence est plus faible.
- ▶ En s'appuyant notamment sur les propos des cliniciens, les membres sont d'avis que les toxicités entraînées par le ribociclib paraissent acceptables. Malgré un taux d'abandon de traitement qu'ils estiment assez important, ils conviennent que des arrêts définitifs plus fréquents sont attendus en contexte adjuvant.
- ▶ Les membres constatent qu'au regard des analyses réalisées dans l'étude NATALEE, la qualité de vie ne semble pas influencée par l'ajout du ribociclib à l'hormonothérapie, ce qu'ils considèrent rassurant.
- ▶ Les membres perçoivent le ribociclib comme une option de traitement supplémentaire pour les personnes présentement admissibles à l'abémaciclib, en s'appuyant entre autres sur les résultats de la comparaison indirecte qui suggèrent une efficacité similaire et des profils d'innocuité distincts entre ces médicaments ainsi que sur les propos des cliniciens selon lesquels le fardeau associé aux effets indésirables est globalement similaire pour les patientes, malgré leur nature différente.
- ▶ De l'avis des membres, le ribociclib pourrait répondre à un besoin en matière de thérapies supplémentaires chez les personnes atteintes d'un cancer du sein RH+ HER2- de stade précoce, qui présentent une atteinte de 4 ganglions ou plus ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur primitive d'au moins 5 cm. La majorité des membres estiment cependant que la démonstration des bénéfices est trop incertaine pour reconnaître une valeur thérapeutique chez les patientes qui ne présentent pas ces caractéristiques clinicopathologiques, pour qui il apparaît raisonnable d'adopter une position prudente dans l'attente de données confirmant un bénéfice chez ces personnes.

Appréciation des autres aspects prévus par la loi

- ▶ Le coût sur 3 ans de l'association ribociclib/hormonothérapie est inférieur à celui de son comparateur, l'association abémaciclib/hormonothérapie, et ce, pour des bienfaits similaires pour les patientes qui présentent une atteinte de 4 ganglions ou plus ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur primitive d'au moins 5 cm. Toutefois, lors de son évaluation, l'abémaciclib en association avec une hormonothérapie n'avait pas été jugé efficient ([INESSS 2024](#)) et il a depuis fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle. Ainsi, les membres estiment que l'ajout d'une indication reconnue au ribociclib ne devrait se faire qu'à coût nul, ou être générateur d'économies pour le régime général d'assurance médicaments ou les établissements de santé, et ce, en considérant les rabais et ristournes confidentielles des ententes d'inscription en vigueur pour le produit et ses comparateurs.



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

Conclusion basée sur la prise en compte de l'ensemble des aspects

Compte tenu des bénéfices procurés par le ribociclib sur la survenue de récurrences, de la démonstration plus robuste de cette efficacité en présence de certaines caractéristiques clinicopathologiques, bien que cela découle notamment d'analyses exploratoires devant être interprétées avec prudence, et au regard des analyses économiques, les membres jugent que le remboursement du ribociclib pour le traitement adjuvant du cancer du sein RH+ HER2- de stade précoce chez les personnes ayant une atteinte de 4 ganglions ou plus ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur primitive d'au moins 5 cm, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

Recommandations au ministre

Les recommandations des membres figurent au début de cet avis et constituent la position de l'INESSS.

ÉVALUATION

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'un biostatisticien, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la [Loi sur l'INESSS](#). Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'hématologues et oncologues médicaux, d'un chirurgien général et d'un pharmacien, dont la pratique est axée notamment sur le traitement du cancer du sein, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'équipe-projet et le CDP – Remboursement et accès.

Toutes les personnes qui ont collaboré ont déclaré leurs intérêts et rôles en tout respect de la [Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits et de rôle des collaborateurs de l'INESSS](#). Après évaluation, les modalités de gestion ont été appliquées.

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Il ne reflète pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

Description du médicament

Le ribociclib est un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (CDK4/6), qui prévient la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome, pour ensuite provoquer l'arrêt du cycle cellulaire. Il s'administre par voie orale.

Le ribociclib est notamment indiqué « en association avec un inhibiteur de l'aromatase pour le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein au stade précoce (stade II ou III) exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), mais pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), avec un risque élevé de récurrence ».



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

Contexte de l'évaluation

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Kisqali^{MC} faite par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un [processus d'évaluation harmonisé](#) entre l'INESSS, Santé Canada et l'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC).

Il est à noter que l'indication de paiement demandée à l'INESSS par le fabricant avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada cible les patientes dont la maladie est de stade II ou III, tandis que l'indication subséquemment reconnue par Santé Canada précise que le cancer doit être à risque élevé de récurrence. Cette précision vise à mieux circonscrire la population reconnue afin que celle-ci soit en cohérence avec les critères d'inclusion de l'étude NATALEE, dans laquelle les participants dont le cancer était de stade IIA devaient également présenter des facteurs de risque de récurrence additionnels.

Valeur thérapeutique

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est la néoplasie le plus fréquemment diagnostiquée et la 2^e cause de décès par cancer chez les femmes au Canada. Selon les données les plus récentes, 8 402 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués en 2022 au Québec et 1 399 personnes en sont décédées en 2021 ([Registre québécois du cancer 2025](#)). Moins de 1 % des nouveaux cas ont été répertoriés chez des hommes. Environ 65 % des cancers du sein seraient diagnostiqués au stade I, 26 %, au stade II ou III et environ 6 %, au stade métastatique (National Cancer Institute 2024).

On subdivise le cancer du sein en 4 grands sous-types selon la présence ou non de récepteurs hormonaux (RH; récepteurs des œstrogènes et de la progestérone) et d'une surexpression du récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (*human epidermal growth factor receptor-2*, HER2) (Hammond 2010). Les cancers du sein qui expriment des RH, mais sans surexpression du HER2 (RH+ HER2-), représentent environ 70 % des locorégionaux et 50 % de ceux métastatiques, ce qui en fait le sous-type le plus fréquent (DeSantis 2019, Waks 2019, Nelson 2022, National Cancer Institute).

Au stade précoce de la maladie, le pronostic de ces patientes est favorable. En présence d'une atteinte régionale (stades II et III), les données américaines rapportent un taux de survie relative à 5 ans de 90,5 % (National Cancer Institute). La majorité des patientes obtiendront une guérison grâce aux traitements. Ceux-ci, qui sont à visée curative, sont composés d'une chirurgie à laquelle s'ajoute, au besoin, une radiothérapie ou une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. La chimiothérapie utilisée est généralement la combinaison d'une anthracycline et d'un agent alkylant, suivie d'une taxane. Après ces traitements, il est recommandé d'administrer une hormonothérapie (thérapie endocrinienne) adjuvante pendant une période minimale de 5 ans. Le choix de l'inhibiteur de l'aromatase (létrozole, anastrozole, exémostane) ou du tamoxifène et la durée de son administration varient selon le statut ménopausique, le risque de récurrence, les contre-indications et les préférences de la patiente. En présence d'une mutation germinale d'un gène *BRCA*, un traitement adjuvant avec l'olaparib (Lynparza^{MC}), en monothérapie ou en combinaison avec une hormonothérapie, peut être offert aux patientes dont la maladie est à risque élevé de récurrence selon certains critères précis ([INESSS 2023](#)).

Malgré ces traitements, environ 30 % des patientes présenteront une récurrence locale ou métastatique, pouvant survenir tant précocement que tardivement, soit jusqu'à 20 ans après le diagnostic (Nelson, Pan 2017). Bien que certaines caractéristiques soient associées à un pronostic plus sombre (p. ex., tumeur primaire volumineuse, présence d'une atteinte ganglionnaire, grade histologique élevé et degré de prolifération cellulaire élevé [mesuré par les niveaux d'expression du Ki-67 dans la tumeur]), outre le stade *tumor-node-metastasis* (TNM), il n'existe pas de classification standardisée permettant de préciser le pronostic selon différentes combinaisons de facteurs clinopathologiques (Pan, Copson 2023). Ainsi, les critères d'admissibilité à une thérapie adjuvante plus agressive pour prévenir la récurrence varient selon les études, notamment celles ayant évalué l'ajout d'un inhibiteur du CDK4/6 à l'hormonothérapie. Parmi ces essais, l'étude [monarchE](#), qui évaluait les bénéfices liés à l'ajout de l'abémaciclib (Verzenio^{MC}) dans 2 cohortes définies



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

par des caractéristiques défavorables distinctes, a permis de circonscrire une sous-population à risque accru de récurrence (Rastogi 2024). Cette sous-population, dont le pronostic défavorable a été confirmé par des études de vie réelle, correspond à la cohorte 1 de l'étude, qui est définie par l'atteinte de ≥ 4 ganglions ou l'atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur ≥ 5 cm (Ladoire 2025, Arecco 2025, Kanjanapan 2025, Hall 2023, Singh 2025, Nelson). S'appuyant sur les résultats de l'étude monarchE, l'abémaciclib est remboursé au Québec en association avec l'hormonothérapie adjuvante pendant une période de 2 ans, uniquement chez les patientes à risque élevé de récurrence selon la définition de la cohorte 1 de l'étude monarchE. L'INESSS n'a toutefois pas reconnu sa valeur thérapeutique pour celles ne présentant pas ces caractéristiques (cohorte 2, atteinte de 1 à 3 ganglions et niveau d'expression du Ki-67 ≥ 20 %, combinés à une maladie de grade < 3 ou à une tumeur < 5 cm) ([INESSS 2024](#)).

Besoin de santé

Malgré des traitements efficaces, il demeure que certaines patientes présenteront une récurrence, particulièrement en présence de certaines caractéristiques clinicopathologiques défavorables. L'évolution vers la maladie métastatique a des répercussions importantes sur la longévité des patientes et leur qualité de vie. Il existe un besoin en matière de thérapies adjuvantes supplémentaires efficaces pour réduire le risque de récurrence, qui prolongeraient la vie tout en étant bien tolérées et en préservant la qualité de vie des patientes.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude NATALEE (Slamon 2024, Hortobagyi 2025, Fasching 2024, Crown 2025, PBS 2024, HAS 2025, EMA 2024, données non publiées), complétée par des données de qualité de vie (Fasching 2025), est retenue pour l'évaluation. Des analyses de sous-groupes *post hoc* non publiées, fournies par le fabricant à la demande de l'INESSS, ont également été considérées. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte ajustée par appariement non publiée, soumise par le fabricant.

Étude NATALEE

Devis, but et population

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du ribociclib combiné à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) à celles d'un IANS seul comme traitement adjuvant du cancer du sein RH+ HER2-. Il a été réalisé sur 5 101 adultes, dont 20 hommes (0,4 %), ayant eu un diagnostic de cancer du sein de stade précoce. Pour être admis, les participants devaient présenter une maladie de stade II ou III selon la 8^e édition de la classification de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Ceux aux prises avec une maladie de stade IIA devaient également présenter une atteinte ganglionnaire ou l'un des facteurs de risque suivants : grade histologique 3, grade histologique 2 et niveau d'expression du Ki-67 ≥ 20 % ou grade histologique 2 et risque génomique élevé selon les outils prédictifs *Oncotype Dx Breast Recurrence Score*, *Prosigna PAM50*, *MammaPrint* ou *EndoPredict*. Avant l'entrée dans l'étude, les patients devaient avoir eu une résection complète de leur tumeur et avoir terminé les traitements de radiothérapie ou de chimiothérapie recommandés. Une hormonothérapie ne devait pas avoir été commencée depuis plus de 12 mois. De plus, les patients devaient présenter un statut de performance sur l'ECOG de 0 ou 1 et ne pas avoir de condition cardiaque non stabilisée.

Répartition, stratification et traitements

La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon le statut ménopausique (femme préménopausée/homme ou femme ménopausée), le stade anatomique (II ou III), l'administration antérieure d'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (oui ou non) et la région géographique (Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Océanie ou autre). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir le ribociclib à la dose de 400 mg par voie orale 1 fois par jour pendant les 21 premiers jours du cycle, suivis de 7 jours d'arrêt (cycle de 28 jours), combiné à un IANS, ou à un IANS seul, soit de l'anastrozole ou du létrozole, administrés selon les doses de leurs monographies respectives. Les femmes préménopausées et les hommes recevaient également un agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LHRH), soit de la goseréline à la dose de 3,6 mg par voie sous-cutanée tous les 28 jours.



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

Le ribociclib était administré pendant un maximum de 3 ans et l'hormonothérapie, durant 5 ans. Les traitements devaient être cessés à la récurrence de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue et la dose du ribociclib pouvait être réduite. Les patients cessant définitivement le ribociclib pouvaient poursuivre l'IANs.

La permutation des groupes n'était pas permise. Advenant une récurrence, les patients des 2 groupes pouvaient recevoir un traitement systémique antinéoplasique au choix de l'investigateur, y compris un inhibiteur des CDK4/6.

Paramètres d'évaluation et plan statistique

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans maladie invasive (SSMi), évaluée par les investigateurs selon les critères STEEP (*standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials*, Hudis 2007) dans la population totale en intention de traiter. Les paramètres secondaires incluent la survie sans maladie à distance (SSMd), évaluée par les investigateurs selon les critères STEEP, et la survie globale (SG). Diverses méthodes statistiques sont employées afin de contrôler, selon un seuil unilatéral de 2,5 %, l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha) lors des analyses sur la SSMi jusqu'à l'obtention d'une différence statistiquement significative. Toutefois, les analyses subséquentes sur la SSMi et celles sur la SSMd et la SG sont exploratoires. Le tableau qui suit présente les principaux résultats obtenus lors de la 3^e analyse intermédiaire, de l'analyse finale et des 2 analyses exploratoires supplémentaires sur la SSMi, après des suivis médians pour ce paramètre de respectivement 27,7 mois (suivi médian global : 34 mois), 33,3 mois (suivi médian global : 40,3 mois), 44,2 mois (suivi médian global : 49,6 mois) et 55,4 mois (suivi médian global non rapporté).



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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude NATALEE (Slamon 2024, Hortobagyi 2025, Fasching 2024, Crown 2025, PBS 2024, HAS 2025, données non publiées)

Paramètre d'évaluation ^a	Ribociclib/HT ^b (n = 2 549)	HT ^b (n = 2 552)	Écart événement Écart estimation	RRI (IC95 %) valeur p
3^e ANALYSE INTERMÉDIAIRE				
SSMi ^d Événements, n (%)	189 (7,4)	237 (9,3)	1,9	0,75 (0,62 à 0,91) p = 0,003 ^e
SSMd ^{f,g} Événements, n (%)	167 (6,6)	212 (8,3)	1,7	0,74 (0,60 à 0,91)
SG ^g Événements, n (%)	61 (2,4)	73 (2,9)	0,5	0,76 (0,54 à 1,07)
ANALYSE FINALE^{g,h}				
SSMi ^d Événements, n (%)	226 (8,9)	283 (11,1)	2,2	0,75 (0,63 à 0,89)
SSMd ^f Événements, n (%)	204 (8,0)	256 (10,0)	2,0	0,75 (0,62 à 0,90)
SG Événements, n (%)	84 (3,3)	88 (3,4)	0,1	0,89 (0,66 à 1,20)
1^{RE} ANALYSE SUPPLÉMENTAIRE EXPLORATOIRE^{g,i}				
SSMi ^d Événements, n (%)	263 (10,3)	340 (13,3)	3,0	0,72 (0,61 à 0,84)
À 4 ans (%) ^j	88,5	83,6	4,9	
SSMd ^f Événements, n (%)	240 (9,4)	311 (12,2)	2,8	0,72 (0,60 à 0,85)
À 4 ans (%) ^j				
SG Événements, n (%)	105 (4,1)	121 (4,7)	0,6	0,83 (0,64 à 1,07)
À 4 ans (%) ^j				
2^E ANALYSE SUPPLÉMENTAIRE EXPLORATOIRE^{g,k}				
SSMi ^d Événements, n (%)	317 (12,4)	407 (15,9)	3,5	0,72 (0,62 à 0,83)
À 5 ans (%) ^j	85,5	81,0	4,5	
SSMd ^f Événements, n (%)	289 (11,3)	375 (14,7)	3,4	0,71 (0,61 à 0,83)
À 5 ans (%) ^j	86,8	82,5	4,3	
SG Événements, n (%)	138 (5,4)	162 (6,3)	0,9	0,800 (0,637 à 1,003)
À 5 ans (%) ^j	94,1	92,5	1,6	

HT : Hormonothérapie; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés; SG : Survie globale; SSMd : Survie sans maladie à distance; SSMi : Survie sans maladie invasive; TNM : *tumor-node-metastasis*.

a Évalué dans la population en intention de traiter.

b L'hormonothérapie était un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (anastrozole ou létrozole).

c Après un suivi médian de 27,7 mois pour la SSMi (suivi médian global : 34 mois). Date butoir pour cette analyse : 11 janvier 2023.

d Délai entre la répartition aléatoire et la 1^{re} survenue de 1 des événements suivants selon l'investigateur : récurrence invasive locorégionale (ipsilatérale ou contralatérale) ou à distance, survenue d'un 2^e cancer primaire ou décès.

e Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil de signification bilatéral prédéfini de 0,0256.

f Délai entre la répartition aléatoire et la 1^{re} survenue de 1 des événements suivants selon l'investigateur : récurrence à distance, survenue d'un 2^e cancer primaire ou décès.

g Les analyses statistiques sont exploratoires en l'absence d'ajustement relatif à la multiplicité des analyses.

h Après un suivi médian de 33,3 mois pour la SSMi (suivi médian global : 40,3 mois). Date butoir pour cette analyse : 21 juillet 2023.

i Après un suivi médian de 44,2 mois pour la SSMi (suivi médian global : 49,6 mois). Date butoir pour cette analyse : 29 avril 2024.

j Estimation ponctuelle dérivée de l'estimateur Kaplan-Meier. Résultats exprimés en pourcentage de patients n'ayant pas subi d'événement.

k Après un suivi médian de 55,4 mois pour la SSMi (suivi médian global non rapporté). Date butoir pour cette analyse : 28 mai 2025.



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

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des participants ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer sur les résultats des paramètres subjectifs, tels que l'innocuité et la qualité de vie. Compte tenu du profil d'innocuité caractéristique du ribociclib, l'insu aurait pu être compromis. Le devis ouvert est donc acceptable. Toutefois, l'évaluation des paramètres d'efficacité par un comité central indépendant aurait été pertinente. Bien qu'un biais de détection ne puisse être exclu, l'évaluation par les investigateurs demeure acceptable en contexte adjuvant, puisque la présence ou l'absence de récurrence est peu sujette à la subjectivité.
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- L'étude comporte un nombre suffisant de participants selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable, la stratification est réalisée selon des éléments jugés cliniquement pertinents et les caractéristiques initiales des patients sont bien équilibrées entre les groupes. De plus, peu de participants ont été perdus de vue au suivi ou ont connu des déviations majeures du protocole.
- Les paramètres d'évaluation sont jugés adéquats. Dans le contexte d'un traitement adjuvant, un bénéfice durable sur la SSMi, et particulièrement sur la SSMd, de même qu'un gain de SG, sont des objectifs recherchés.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier la SSMi jusqu'à la 3^e analyse intermédiaire sur ce paramètre. Toutefois, les analyses subséquentes sur la SSMi ainsi que celles sur la SSMd et la SG sont exploratoires, ce qui en limite la portée.
- La durée médiane du suivi est suffisante pour évaluer l'innocuité et pour détecter une différence sur la survenue de récurrences, mais une incertitude demeure quant au maintien de ces bénéfices à long terme étant donné que plus de 50 % des récurrences en cancer du sein RH+ HER2- surviennent après 5 ans (Pan). De plus, le suivi actuel est trop court pour apprécier l'effet sur la SG en contexte adjuvant.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les critères d'inclusion sont larges et permettent l'inclusion de personnes dont le pronostic est hétérogène (Ladoire, Arecco, Singh, Liu 2025), ce qui rend incertaine l'applicabilité des résultats de la population totale à l'ensemble d'entre elles et complexifie l'identification des patients pouvant bénéficier davantage du traitement adjuvant avec le ribociclib.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient presque exclusivement des femmes (99,6 %), ménopausées (55,7 %), d'un âge médian de 52 ans. La plupart des participants étaient d'origine caucasienne (73,4 %) et présentaient un statut de performance sur l'ECOG de 0 (83,1 %). Au moment du diagnostic, 59,6 % des patients avaient une maladie de stade III, 20,5 % de stade IIB et 19,6 % de stade IIA. La maladie était alors de grade 2 ou 3 chez respectivement 57,0 et 21,0 % des personnes. Le statut ganglionnaire déterminé au moment de la chirurgie correspondait à une atteinte de ≥ 4 ganglions chez 43,0 % des participants et de 1 à 3 ganglions chez 41,2 % d'entre eux. Les traitements antérieurs reçus étaient une chimiothérapie composée d'anthracycline (■ %) ou de taxanes (■ %), reçue en contexte néoadjuvant (42,7 %) ou adjuvant (47,9 %), de la radiothérapie (90,1 %) et une hormonothérapie (71,1 %), débutée depuis environ 2,9 mois en médiane.
- De l'avis des cliniciens consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Le traitement comparateur, l'hormonothérapie seule, était approprié au moment de réaliser l'étude. Cependant, l'abémaciclib constitue maintenant le comparateur d'intérêt pour les personnes qui ont une atteinte de ≥ 4 ganglions ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur ≥ 5 cm. Ces patients, qui correspondent à la cohorte 1 de l'étude monarchE, représentent une sous-population de l'étude NATALEE pour laquelle l'hormonothérapie n'est plus le traitement adjuvant standard. L'étude ne permet pas de comparer l'efficacité et l'innocuité du ribociclib à celles de l'abémaciclib.

Efficacité dans la population totale

Les résultats de la 3^e analyse intermédiaire, réalisée après un suivi médian de 27,7 mois pour la SSMi (suivi médian global de 34 mois), montrent que le traitement adjuvant avec l'association ribociclib/hormonothérapie réduit de façon



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

statistiquement significative de 25 % le risque de récurrence invasive ou de décès par rapport à l'hormonothérapie seule dans la population totale, avec une différence absolue entre le nombre d'événements de SSMi survenus dans chacun des groupes de 1,9 %. Cet écart s'est accentué pour atteindre 3,5 % lors de l'analyse exploratoire la plus récente, réalisée après un suivi médian pour la SSMi de 55,4 mois. Les estimations réalisées à ce moment à partir des courbes de survie de Kaplan-Meier suggèrent que la différence observée à 5 ans est de 4,5 %. Ces estimations sont toutefois incertaines et doivent être interprétées avec prudence, notamment puisque les courbes de survie sur lesquelles elles reposent affichent un niveau de censure élevé, ce qui réduit la précision des calculs.

L'analyse des données de SSMi stratifiées selon le type d'événements révèle que la majorité de ceux observés au cours de l'essai étaient des récurrences à distance. Ainsi, les résultats sur la SSMd, paramètre secondaire exploratoire de l'étude, sont cohérents avec ceux sur la SSMi. Lors de l'analyse réalisée après un suivi médian de 55,4 mois pour la SSMi, la différence absolue entre le nombre d'événements de SSMd des 2 groupes est de 3,4 %, tandis que l'écart estimé à 5 ans est de 4,3 %.

En ce qui concerne le paramètre secondaire exploratoire de SG, peu de décès sont survenus dans les 2 groupes lors de l'analyse exploratoire la plus récente (ribociclib/hormonothérapie : 5,4 %; hormonothérapie : 6,3 %), avec une différence absolue entre les groupes de 0,9 %. Les données de SG sont immatures et doivent être interprétées avec prudence. L'intervalle de confiance (IC) du rapport de risques instantanés (RRI) est large et recoupe la valeur 1. Des données à plus long terme sont nécessaires pour apprécier l'effet du ribociclib sur ce paramètre.

Les analyses de sous-groupes réalisées sur la SSMi et la SSMd selon les caractéristiques individuelles de la maladie, notamment le stade, le grade histologique, le niveau d'expression du Ki-67, la taille tumorale et le nombre de ganglions atteints, suggèrent un effet homogène en faveur du ribociclib. Toutefois, plusieurs IC recoupent la valeur 1, témoignant de l'imprécision des résultats.

Efficacité selon le niveau de risque de récurrence

En dépit d'analyses de sous-groupes suggérant une efficacité similaire du ribociclib selon la présence de différentes caractéristiques individuelles de la maladie prédisposant à un risque de récurrence plus élevé, il n'est pas possible d'exclure que ses bénéfices puissent varier en fonction du niveau de risque de récurrence des patients, défini par la combinaison de plusieurs caractéristiques défavorables.

Cette préoccupation relève notamment d'une observation similaire ayant été soulevée lors des évaluations antérieures de l'INESSS pour l'abémaciclib, autre inhibiteur des CDK4/6 indiqué en association avec l'hormonothérapie comme traitement adjuvant du cancer du sein RH+ HER2- ([INESSS 2023](#), [INESSS 2024](#)). Ces évaluations reposaient sur l'étude de phase III monarchE, dans laquelle les participants ont été recrutés en 2 cohortes prédéterminées et définies par des combinaisons de caractéristiques distinctes :

- Cohorte 1 : atteinte de ≥ 4 ganglions axillaires ipsilatéraux ou atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires ipsilatéraux, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur primaire ≥ 5 cm ;
- Cohorte 2 : atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires ipsilatéraux et niveau d'expression du Ki-67 ≥ 20 %, combinés à une maladie de grade < 3 ou à une tumeur < 5 cm.

Dans cette étude, malgré des analyses de sous-groupes indiquant un effet homogène de l'abémaciclib selon différentes caractéristiques isolées dans la population totale, dont le nombre de ganglions atteints, la taille tumorale et le grade histologique, les analyses indépendantes par cohortes suggéraient que les bénéfices de l'abémaciclib étaient plus importants dans la cohorte 1, tandis qu'ils semblaient plus incertains dans la cohorte 2. Par conséquent, bien que l'indication reconnue par Santé Canada et demandée par le fabricant pour l'abémaciclib incluait les 2 cohortes (population totale de l'étude), l'INESSS a seulement recommandé son inscription pour la cohorte 1 et n'a pas reconnu sa valeur thérapeutique pour la cohorte 2 ([INESSS 2024](#)).



Dans l'étude NATALEE décrite ci-haut, sur laquelle repose la présente évaluation, l'efficacité du ribociclib a été évaluée dans la population totale en intention de traiter, dont les critères d'inclusion sont larges et englobent des personnes tant admissibles aux cohortes 1 et 2 de l'étude monarchE que des patients qui n'y étaient pas admissibles. Cependant, l'étude NATALEE n'a pas été conçue pour évaluer l'efficacité différentielle du ribociclib selon les caractéristiques des cohortes de l'étude monarchE. En raison des inquiétudes précédemment soulevées et puisque l'abémaciclib et le ribociclib ont le même mécanisme d'action et une efficacité qui semble similaire en contexte métastatique (INESSS 2025), l'INESSS estime nécessaire, afin d'apprécier la valeur thérapeutique du ribociclib pour l'indication évaluée, d'examiner les données de l'étude NATALEE dans les 3 sous-populations *post hoc* suivantes, pour lesquelles le fabricant a fourni des analyses supplémentaires non publiées à la demande de l'Institut :

- Sous-population correspondant à la cohorte 1 de l'étude monarchE (population pour laquelle l'abémaciclib est inscrit sur les listes de médicaments à la suite de la recommandation de l'INESSS; atteinte de ≥ 4 ganglions ou atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur ≥ 5 cm);
- Sous-population correspondant à la cohorte 2 de l'étude monarchE (valeur thérapeutique de l'abémaciclib non reconnue par l'INESSS; atteinte de 1 à 3 ganglions et niveau d'expression du Ki-67 ≥ 20 %, combinés à une maladie de grade < 3 ou à une tumeur < 5 cm);
- Sous-population discordante avec l'étude monarchE (incluse dans NATALEE, non évaluée pour l'abémaciclib).

Il est à noter que ces 3 sous-populations, qui constituent la population totale de l'étude NATALEE, présentent un risque de récurrence hétérogène. En effet, des données de vie réelle ont confirmé le pronostic défavorable associé aux caractéristiques de la cohorte 1 de l'étude monarchE, comparativement au pronostic associé aux caractéristiques de la cohorte 2 et de la population élargie de NATALEE (Ladoire, Arecco, Singh, Liu). En raison de cette hétérogénéité, il est jugé probable par l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) que les bénéfices observés dans la population totale de NATALEE ne soient pas cliniquement importants pour l'ensemble des personnes admissibles à l'étude, particulièrement pour celles à plus faible risque de récurrence (Freedman 2024).

En cohérence avec les propos de l'ASCO, les résultats obtenus dans ces 3 sous-populations suggèrent que la réduction du risque de maladie invasive et de maladie à distance observée dans la population totale pourrait être influencée par la réduction obtenue chez les personnes présentant les caractéristiques de la cohorte 1 de l'étude monarchE, qui sont à risque accru de récurrence et qui représentent la majorité (■ %) de la population à l'étude. Dans les 2 autres sous-populations, soit celle correspondant à la cohorte 2 et celle discordante entre les études, la puissance statistique des analyses et l'interprétation des résultats sont limitées par le nombre restreint de patients, particulièrement dans la sous-population correspondant à la cohorte 2 (■ % de la population totale), ainsi que par la courte durée de suivi pour des personnes considérées à moindre risque de récurrence par rapport à celles répondant aux critères de la cohorte 1 de l'étude monarchE (Ladoire, Arecco, Singh).

Bien que l'INESSS admette que l'étude NATALEE n'ait pas été conçue afin d'évaluer l'efficacité du ribociclib dans ces sous-populations, que les analyses pour ces dernières sont exploratoires, que la stratification effectuée pour la répartition aléatoire n'inclut pas les caractéristiques définissant ces 3 sous-groupes et que l'ampleur des résultats est incertaine en raison des limites inhérentes à ce type de sous-analyses, à partir des données actuelles, il se questionne sur l'efficacité réelle du ribociclib chez les personnes qui ne présentent pas une atteinte de ≥ 4 ganglions ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur ≥ 5 cm, soit les caractéristiques de la cohorte 1 de l'étude monarchE, qui correspondent à l'indication reconnue pour l'abémaciclib.

Innocuité

Au moment de l'analyse finale, réalisée après une durée médiane de traitement d'environ 36 mois (33 mois pour le ribociclib), des effets indésirables de tous grades sont survenus chez 98,0 % des patients du groupe ribociclib/hormonothérapie et 87,8 % des patients du groupe hormonothérapie. Les plus fréquents dans le groupe recevant le ribociclib dont l'incidence différait de ≥ 10 % par rapport au groupe prenant l'hormonothérapie étaient la neutropénie (62,5 % contre 4,6 %), les nausées (23,3 % contre 7,8 %), l'élévation des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase [ALT] : 19,5 % contre 5,6 %; aspartate aminotransférase [AST] : 16,9 % contre 5,7 %) et l'alopécie



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

(15,0 % contre 4,5 %). Des toxicités de grade 3 ou plus sont survenues plus fréquemment dans le groupe ribociclib/hormonothérapie comparativement au groupe hormonothérapie (63,6 % contre 19,2 %); les plus communes ont été la neutropénie (44,3 % contre 0,9 %) et l'élévation des enzymes hépatiques (ALT et AST : 8,6 % contre 1,7 %). L'INESSS a estimé, à partir de ces données, que le *Number Needed to Harm* (NNH) doit être de 2 pour qu'un effet indésirable de grade 3 ou plus survienne, ce qui signifie qu'il faut traiter 2 personnes avec le ribociclib pour qu'un effet indésirable de grade 3 ou plus se manifeste. Les effets indésirables ont mené à l'arrêt du ribociclib chez 19,5 % des patients le recevant, tandis qu'ils ont mené à l'arrêt de l'hormonothérapie pour une proportion similaire de participants dans les 2 groupes (5,1 % contre 4,4 %). Une réduction de dose du ribociclib a été requise chez 22,8 % des participants. Les modifications de doses ont eu lieu après un délai médian de 4,2 mois après le début du traitement. Le taux de décès liés aux effets indésirables survenus en cours de traitement ou jusqu'à 30 jours après son arrêt est semblable dans les 2 groupes (0,4 % contre 0,2 %). Les principales causes ont été la COVID-19 (0,2 % contre 0,1 %). Lors de l'analyse exploratoire la plus récente, réalisée après un suivi médian de 58,4 mois pour l'innocuité, la mise à jour des résultats ne soulève aucun nouveau signal d'innocuité.

Qualité de vie

Une analyse de la qualité de vie publiée a été effectuée dans le cadre de l'étude NATALEE au moment de la 3^e analyse intermédiaire (Fasching 2025). Celle-ci a été évaluée à partir des questionnaires reconnus et validés *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires – Core 30* (EORTC QLQ-C30), *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 items* (EORTC QLQ-BR23), *EuroQoL group 5-dimension 5-levels* (EQ-5D-5L) et *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Les taux de remplissage des questionnaires étaient supérieurs à 80 % du début de l'étude jusqu'à la fin des évaluations. Cependant, le pourcentage de patients ayant répondu à tous les éléments des questionnaires était inférieur à 30 % pendant toute la durée de l'étude, ce qui peut entraîner un biais de détection. Il ressort notamment de ces analyses qu'aucune différence significative de qualité de vie n'est observée entre les groupes, ce qui suggère que l'ajout du ribociclib à l'hormonothérapie ne la détériore pas davantage que l'hormonothérapie seule. La portée de ces résultats est toutefois limitée en raison de leur caractère exploratoire, du devis ouvert de l'étude et du nombre décroissant de patients évaluables au fil des analyses.

Comparaison indirecte

Chez les personnes dont la maladie présente les caractéristiques de la cohorte 1 de l'étude monarchE, soit l'atteinte de ≥ 4 ganglions ou l'atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur ≥ 5 cm, le comparateur jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du ribociclib pour le traitement adjuvant du cancer du sein RH+ HER2- est l'abémaciclib, traitement standard pour ces patientes au Québec depuis son inscription sur les listes des médicaments. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) non publiée. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du ribociclib à celles de l'abémaciclib, tous 2 en association avec une hormonothérapie.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- Les données concernant l'abémaciclib proviennent d'une mise à jour des données de l'étude monarchE, réalisée après un suivi médian de 54 mois (Rastogi). Cet essai de phase III, qui évaluait l'ajout de l'abémaciclib à l'hormonothérapie comme traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH+ HER2-, comprenait 2 cohortes, dont l'une d'entre elles (cohorte 1, n = 2 555) incluait des patients à haut risque de récurrence (atteinte de ≥ 4 ganglions ou atteinte de 1 à 3 ganglions et grade 3 ou tumeur ≥ 5 cm). Seule cette cohorte a été considérée pour évaluer l'efficacité dans la MAIC, puisqu'il s'agit de la population reconnue par l'INESSS. Les résultats d'innocuité comparés sont ceux de la population totale, ce qui est acceptable, puisque rien ne laisse croire qu'ils pourraient différer pour la population d'intérêt.
- Quant aux données sur le ribociclib, elles ont été obtenues chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce RH+ HER2- dans le cadre de l'étude NATALEE. L'extraction des données de cet essai provient de l'analyse exploratoire réalisée après un suivi médian de 49,6 mois. Les critères d'inclusion de la cohorte 1 de l'étude monarchE ont été appliqués à la population totale de l'étude NATALEE afin de déterminer un sous-groupe



comparable (n = 1 658). Notons toutefois que la taille précise de la tumeur n'était pas documentée dans l'étude NATALEE. Par conséquent, un stade TNM T3 (tumeur ≥ 5 cm) ou T4 (tumeur s'étant propagée à la peau ou à la paroi thoracique, peu importe sa taille) a été utilisé comme critère intermédiaire, ce qui peut influencer sur la comparabilité des populations. Cette divergence est toutefois jugée acceptable par l'INESSS et bien que son influence potentielle sur les résultats soit difficile à déterminer, celle-ci est jugée faible.

- Les 1 658 patients du groupe recevant l'association ribociclib/hormonothérapie ont été appariés aux 2 555 participants du groupe prenant la combinaison abémaciclib/hormonothérapie à l'aide d'un score de propension.
- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement correspondent à l'ensemble des caractéristiques démographiques et cliniques initiales rapportées pour la cohorte 1 de l'étude monarchE, soit l'âge, le sexe, l'ethnicité, la race, la région, le poids, l'indice de masse corporelle, le statut de performance sur l'ECOG, le côté de la tumeur (droit ou gauche), le statut ménopausique, l'administration de chimiothérapie ou de radiothérapie antérieure, le statut des RH, l'histologie et la pathologie au diagnostic, la taille de la tumeur, le nombre de ganglions atteints, le stade TNM et le niveau d'expression du Ki-67. Bien que des tests génomiques comme l'*Oncotype DX* n'aient pas été effectués pour l'ensemble des patients et qu'un appariement selon les résultats obtenus avec ces outils prédictifs n'aurait donc pas été possible, les cliniciens consultés soulignent que cela aurait été pertinent, puisqu'ils constituent des facteurs pronostiques considérés en pratique clinique.
- Cette comparaison indirecte est non ancrée, c'est-à-dire qu'il y a absence de comparateur commun. En effet, bien que les études NATALEE et monarchE aient évalué l'ajout du ribociclib ou de l'abémaciclib à l'hormonothérapie, cette dernière n'a pas été considérée comme un comparateur commun, puisqu'elle différait d'un essai à l'autre. Dans l'étude NATALEE, seuls les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole, létrozole) étaient permis, tandis que dans l'étude monarchE, l'exémestane et le tamoxifène étaient également des options possibles. Une comparaison non ancrée repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte. Bien que la totalité des caractéristiques de la cohorte 1 de l'étude monarchE aient été appariées tel que décrit ci-haut, il n'est pas possible d'affirmer hors de tout doute le respect de cette hypothèse, puisque des facteurs non apparents pourraient introduire des biais dans les estimations. Afin d'atténuer l'incertitude associée à l'absence de comparateur commun, une comparaison indirecte entre les groupes hormonothérapie de la cohorte 1 de l'étude monarchE (n = 2 565) et de la sous-population correspondante de l'étude NATALEE (n = 1 649) a également été réalisée.
- Après appariement, la taille de l'échantillon des groupes recevant l'association ribociclib/hormonothérapie et l'hormonothérapie de l'étude NATALEE, qui avaient préalablement été sélectionnés pour correspondre à la cohorte 1 de l'étude monarchE, s'est considérablement réduite, soit de ■ % et de ■ %. Cette attrition importante découle du fait que l'ensemble des caractéristiques publiées pour la cohorte 1 de l'étude monarchE ont été appariées afin de maximiser la comparabilité des groupes. En dépit d'une attrition élevée, le nombre de patients résiduels demeure acceptable (ribociclib/hormonothérapie : n = ■; hormonothérapie : n = ■). De surcroît, les caractéristiques démographiques et cliniques des populations appariées sont bien balancées. Aucune différence > 5 % n'est observée entre les groupes recevant l'association ribociclib/hormonothérapie et ceux prenant la combinaison abémaciclib/hormonothérapie.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont notamment la SSMi, la survie sans récurrence à distance (SSRd) et la SG, qui sont cliniquement pertinents. Dans les 2 études, la SSMi a été évaluée de la même façon, soit par l'investigateur selon les critères STEEP. La SSRd était quant à elle un paramètre d'évaluation de l'étude monarchE, mais n'était pas un paramètre prédéfini de l'étude NATALEE, qui évaluait plutôt la SSMd, dont la définition diffère légèrement (cette dernière inclut la survenue d'un 2^e cancer primaire, événement qui n'est pas comptabilisé pour la SSRd). Afin d'assurer la comparabilité des paramètres dans la comparaison indirecte, la SSRd de l'étude NATALEE a été calculée rétrospectivement à partir des données individuelles des patients selon la définition de la SSRd utilisée dans l'étude monarchE. Finalement, en ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables ont été documentés selon les mêmes définitions dans les 2 études (NCTCAE, version 4.0).
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie.



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

Les résultats de la MAIC suggèrent que l'efficacité du ribociclib et de l'abémaciclib ne se différencie pas en matière de SSMi, de SSRd et de SG lorsqu'ils sont ajoutés à l'hormonothérapie adjuvante chez les patientes présentant un cancer du sein précoce RH+ HER2- à haut risque de récurrence avec une atteinte de ≥ 4 ganglions ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur ≥ 5 cm. Malgré la présence de certaines limites, notamment l'attrition élevée et le devis non ancré de la comparaison, le niveau d'incertitude associé aux résultats est jugé acceptable par l'INESSS et ceux-ci sont considérés comme plausibles en raison des mécanismes d'action similaires des 2 agents. Il est à noter que la MAIC ne permet pas de déterminer si l'efficacité du ribociclib se démarque par rapport à celle de l'abémaciclib chez les personnes présentant les caractéristiques de la cohorte 2 de l'étude monarchE, pour lesquelles la valeur thérapeutique de l'abémaciclib n'a pas été reconnue par l'INESSS. Cependant, en raison d'une efficacité estimée similaire entre les 2 médicaments chez les patients répondant aux critères de la cohorte 1 de monarchE, l'INESSS juge peu plausible d'un point de vue biologique qu'elle soit différente en présence d'autres caractéristiques. Finalement, les résultats d'innocuité de la MAIC révèlent la nature distincte des toxicités associées à chacun des médicaments, le ribociclib étant davantage associé à des neutropénies et à une élévation des enzymes hépatiques, comparativement à l'abémaciclib qui entraîne plus fréquemment des diarrhées.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du ribociclib, l'INESSS a reçu 1 communication de patient et 4 communications des associations *Rethink Breast Cancer*, *Canadian Breast Cancer Network*, Cancer du sein du Canada et du Groupe McPeak-Sirois (recherche clinique en cancer du sein et Fondation cancer du sein du Québec). Des informations sur la méthodologie de la démarche participative, y compris [un guide des processus et des méthodes](#), peuvent être consultées sur le [site de l'INESSS](#). Les éléments suivants ont été relevés lors de cette démarche.

La plupart des communications témoignent des répercussions multiples qu'ont le cancer du sein, l'annonce du diagnostic et sa prise en charge sur la vie des individus qui en sont atteints, notamment les difficultés financières, professionnelles, psychologiques et familiales. Au stade précoce, le risque non négligeable de récurrence à moyen et long terme est une préoccupation importante pour les personnes et constitue une source d'anxiété pour plusieurs d'entre elles. Le besoin en matière de thérapies pouvant réduire les récurrences, surtout celles métastatiques, tout en maintenant la qualité de vie et en entraînant un lot acceptable d'effets indésirables, est donc mis de l'avant dans les communications reçues. Ces dernières font également part du désir de certaines patientes de prendre toutes les mesures envisageables afin d'obtenir une potentielle guérison, même si cela sous-entend d'être exposées à une thérapie adjuvante plus intensive et associée à davantage d'effets indésirables. Selon un sondage réalisé par Cancer du sein du Canada et le Groupe McPeak-Sirois de recherche clinique en cancer du sein, une différence absolue estimée à 4 ans de 5 % sur le nombre d'événements de SSMi procurée par l'ajout du ribociclib correspond à un effet significatif chez 85 % des 188 répondants ayant eu un diagnostic de cancer du sein RH+ HER2- de stade II ou III et recevant une hormonothérapie.

En ce qui concerne l'expérience vécue par les patientes avec le ribociclib, celles ayant déjà reçu ce médicament en contexte adjuvant du cancer du sein RH+ HER2- et ayant répondu aux questionnaires soumis par les associations, soit 8 personnes au total, jugeaient le fardeau d'effets indésirables acceptable, celui-ci n'ayant pas d'incidence préjudiciable sur leur qualité de vie et pouvant être pris en charge par des réductions de doses.

Finalement, les associations soulignent l'importance d'avoir accès à diverses molécules pour le traitement adjuvant du cancer du sein RH+ HER2-. L'élargissement de l'arsenal thérapeutique permet une personnalisation de la thérapie, notamment selon les caractéristiques de la maladie et le profil de toxicités des agents, ainsi que de tenir compte des préférences des patientes quant à la posologie, à la durée d'administration et aux effets indésirables des différents régimes lors du choix de traitement.



Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication de l'Alliance canadienne contre le cancer du sein REAL (*Research Excellence Active Leadership*), association de cliniciens, et 1 communication du Comité de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques (CEPSP). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens consultés et l'Alliance canadienne contre le cancer du sein REAL rappellent l'incidence non négligeable de récurrences métastatiques à moyen et long terme en cancer du sein RH+ HER2- de stade précoce ainsi que l'importance d'avoir accès à des thérapies pour les prévenir. En cohérence avec cet objectif de traitement, l'abémaciclib est maintenant offert en contexte adjuvant à l'ensemble des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ HER2- qui y sont admissibles. Selon leur expérience et la fréquence des récurrences observée en pratique, les cliniciens estiment toutefois qu'environ 5 à 15 % des patientes qui ne peuvent recevoir l'abémaciclib, chez qui une hormonothérapie adjuvante seule est administrée, bénéficieraient également d'une intensification de leur thérapie adjuvante.

Les cliniciens consultés sont d'avis que le suivi actuel de l'étude NATALEE demeure court afin d'évaluer la capacité du ribociclib à prévenir les récurrences tardives. Ils estiment toutefois que les résultats de l'étude obtenus dans la population totale sont encourageants et rassurants quant au maintien des bénéfices de SSMi et de SSMd. En effet, malgré des différences de faible ampleur entre le nombre d'événements survenus dans chacun des groupes, les RRI se sont maintenus au fil des analyses et la séparation des courbes de survie de Kaplan-Meier sur ces paramètres semble s'amplifier avec le temps. Selon les cliniciens, cette séparation suggère une accentuation du bénéfice avec le temps. Le fait que la majorité des événements de SSMi prévenus soient des récurrences métastatiques est par ailleurs jugé cliniquement important. Quant au profil d'innocuité du ribociclib rapporté dans l'étude NATALEE, celui-ci correspond à ce qui est attendu par les cliniciens selon leur expérience avec cette molécule au stade avancé. De plus, le fait que la dose utilisée en traitement adjuvant soit plus faible que celle indiquée au stade avancé est rassurant aux yeux des cliniciens, puisque cela permet de limiter l'exposition des patientes aux toxicités au stade précoce de leur maladie.

L'Alliance canadienne contre le cancer du sein REAL souligne que la population incluse dans l'étude NATALEE est plus vaste que celle présentement admissible à l'abémaciclib. À cet égard, les cliniciens consultés mentionnent qu'en raison du pronostic hétérogène des patients admissibles, les bénéfices procurés par le ribociclib ne sont probablement pas cliniquement importants pour l'ensemble d'entre eux. Cependant, vu la conception de l'étude et à partir des analyses préplanifiées, ils estiment qu'il n'est pas possible de dégager de sous-population qui bénéficierait davantage ou moins du traitement. En pratique, la décision d'ajouter le ribociclib à l'hormonothérapie chez les patientes qui ne sont pas déjà admissibles à l'abémaciclib relèverait du jugement du clinicien et des discussions avec la patiente sur les risques et les bénéfices associés au médicament. Ainsi, le seuil décisionnel serait arbitraire et pourrait varier d'un clinicien à l'autre.

Pour les personnes qui sont admissibles à l'abémaciclib, le ribociclib représenterait une autre option de traitement. Bien que certains cliniciens pourraient privilégier l'abémaciclib en raison de l'expérience acquise avec cet agent, le choix de la molécule dépendrait principalement de leurs profils de toxicités ainsi que des comorbidités et préférences des patientes. L'Alliance canadienne contre le cancer du sein REAL souligne d'ailleurs l'importance d'avoir accès à différentes options présentant des profils d'innocuité distincts. En dépit d'effets indésirables de nature différente, le fardeau associé aux toxicités du ribociclib et de l'abémaciclib est jugé globalement similaire par les cliniciens. Bien que les diarrhées soient plus fréquentes avec l'abémaciclib et que leur effet potentiel sur la qualité de vie des patientes soit déploré par l'Alliance REAL, les cliniciens consultés précisent qu'elles se présentent surtout en début de traitement et qu'une fois la dose tolérée atteinte avec des ajustements de dose, la poursuite du traitement se déroule généralement avec un lot d'effets indésirables acceptable. Finalement, les cliniciens estiment que les différences liées à la durée maximale de traitement ne seraient pas l'élément décisif dans le choix de la thérapie.



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

Bien que l'étude NATALEE permettait un délai de 12 mois entre le début de l'hormonothérapie et l'amorce du traitement avec le ribociclib, le délai maximal visé en pratique est généralement de 3 mois, particulièrement chez des patientes à haut risque de récurrence. Ils sont également d'avis qu'il n'y aurait pas lieu de différencier ce délai selon la molécule choisie (abémaciclib ou ribociclib).

Pour les rares patientes qui présenteraient un cancer du sein RH+ HER2- avec une mutation germinale *BRCA* et qui seraient admissibles à recevoir un traitement adjuvant tant avec le ribociclib qu'avec l'olaparib, les cliniciens privilégieraient probablement l'olaparib, puisqu'un bénéfice de SG a été démontré dans l'étude OlympiA (Geyer 2022). Puisque ces patientes sont à très haut risque de récurrence, certains cliniciens pourraient également envisager l'administration consécutive d'un inhibiteur des CDK4/6 et de l'olaparib, bien qu'aucune donnée n'appuie cette séquence thérapeutique.

Finalement, le choix du traitement dans le cas d'une récurrence métastatique à la suite d'un traitement adjuvant avec l'abémaciclib ou le ribociclib est un enjeu important, puisque les inhibiteurs des CDK4/6 constituent une thérapie de 1^{re} intention au stade avancé du cancer du sein RH+ HER2-. Cependant, l'efficacité d'une réexposition à un inhibiteur des CDK4/6 demeure incertaine, d'autant plus que les études NATALEE et monarchE ne fournissent pas d'information à cet égard. En l'absence de données robustes et d'expérience suffisante pour orienter leur conduite, les cliniciens estiment raisonnable de permettre l'utilisation d'un inhibiteur des CDK4/6 dans le cas de récurrences survenant plus de 6 mois après la fin du traitement adjuvant avec l'abémaciclib ou le ribociclib. En revanche, en deçà de ce délai, les options seraient principalement l'association évérolimus/exémestane et la chimiothérapie.

L'appréciation de la valeur thérapeutique par les membres du CDP – Remboursement et accès se trouve dans la section [Délibération du comité délibératif permanent](#). Les arguments qui appuient la recommandation servent de base à l'évaluation des autres aspects prévus par la loi.

Justesse du prix

Le tableau suivant fait état du coût d'acquisition de l'association ribociclib/hormonothérapie et de celui de son principal comparateur.



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

Coût d'acquisition du ribociclib et de son principal comparateur

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par cycle ou période de 28 jours ^c
Ribociclib, Co. Kisqali ^{MC} + Hormonothérapie ^d	400 mg 1 fois par jour pendant 21 jours, suivi d'un arrêt de 7 jours (cycle de 28 jours, maximum 3 ans) en association avec une hormonothérapie	84,65 \$/Co. de 200 mg	3 594 \$ ^e Maximum (3 ans) : 140 166 \$
COMPARATEUR			
Abémaciclib, Co. Verzenio ^{MC} + Hormonothérapie ^f	150 mg 2 fois par jour (maximum 2 ans) en association avec une hormonothérapie	98,47 \$/Co. de 50 mg 99,97 \$/Co. de 100 mg 98,47 \$/Co. de 150 mg	5 553 \$ ^e Maximum (2 ans) : 144 774 \$

Co. : Comprimé; IANS : Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien; LHRH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires.

a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit.

b Il s'agit des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la Liste des médicaments (mai 2025).

c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Comprend l'exémestane ou un IANS, soit le létrozole et l'anastrozole. Aux fins de simplification du calcul des coûts, le létrozole est retenu. À noter que la méthode du prix le plus bas (PPB) s'applique à ces médicaments.

e Chez les femmes pré/péréménopausées, un agoniste de la LHRH, principalement la goséréline, s'ajoute généralement à l'hormonothérapie. Lorsqu'elle est ajoutée, le coût de traitement par cycle ou période de 28 jours est plutôt de 3 984 \$ pour le ribociclib et de 5 943 \$ pour l'abémaciclib, tous 2 en association avec une hormonothérapie.

f Comprend le tamoxifène, l'exémestane ou un IANS, soit le létrozole et l'anastrozole. Aux fins de simplification du calcul des coûts, le létrozole est retenu. Il est à noter que la méthode du prix le plus bas (PPB) s'applique à ces médicaments.

Rapport entre le coût et l'efficacité

Après l'examen d'une analyse coût-utilité soumise par le fabricant et en conséquence des constats cliniques que l'INESSS émet, une analyse de minimisation des coûts est privilégiée pour évaluer l'efficacité du ribociclib, en association avec une hormonothérapie. Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les principales hypothèses émises, les limites et incertitudes présentes ainsi que les résultats obtenus se retrouvent ci-dessous.



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

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Minimisation des coûts, selon une approche déterministe
Population ciblée	En association avec une hormonothérapie, pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce de stade II ou III, positif pour les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas le récepteur HER2, chez les personnes présentant une atteinte de ≥ 4 ganglions ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur primitive ≥ 5 cm (caractéristiques de la cohorte 1 de l'étude monarchE [Rastogi 2024]).
Traitements comparés	Ribociclib en association avec une hormonothérapie (létrozole, anastrozole ou exemestane), en comparaison à l'abémaciclib en association avec une hormonothérapie (létrozole, anastrozole, exemestane ou tamoxifène)
Perspective de l'analyse retenue	Ministère de la Santé et des Services sociaux
Horizon temporel et taux d'actualisation	3 ans et 1,5 %
Principales sources des données cliniques (efficacité et innocuité)	Étude NATALEE (Hortobagyi 2025) Comparaison indirecte ajustée par appariement soumise par le fabricant (non publiée)
Efficacité et innocuité	Efficacité différentielle non démontrée Profil d'innocuité jugé différent, mais fardeau présumé somme toute comparable (aucune différence de qualité de vie n'est retenue, mais les coûts associés à la prise en charge ont été conservés)
Proportion d'usage des différentes teneurs et RDI de l'abémaciclib	Données de facturation de la RAMQ
Coûts considérés	D'acquisition, d'administration, de suivi clinique et de gestion des effets indésirables.

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; RDI : Intensité relative de la dose.

Principales hypothèses de l'analyse de l'INESSS

- Proportion de patientes recevant l'abémaciclib et expérimentant une réduction de dose : Les données de facturation de la RAMQ ont été utilisées pour déterminer les proportions de patientes ayant vu leur dose réduite de 150 à 100 mg 2 fois par jour ainsi que de 100 à 50 mg 2 fois par jour, soit 36 % et 11 %, respectivement. Ces proportions ont été intégrées au modèle du fabricant afin de prendre en compte les coûts associés à la perte d'une partie des médicaments lors du changement de format d'abémaciclib issue des réductions de dose.
- Temps avant l'arrêt des traitements (*time to treatment discontinuation*, TTD) : Dans son analyse, le fabricant retient un risque d'arrêt du traitement plus important pour les patients du groupe recevant le ribociclib, comparativement à ceux du groupe prenant l'abémaciclib. Cela octroie un avantage au ribociclib, puisqu'un arrêt de traitement plus précoce réduit plus fortement les coûts d'acquisition. En accord avec les cliniciens consultés, l'INESSS retire un tel avantage dans son analyse de référence, et explore l'avantage retenu par le fabricant en analyse de sensibilité.
- Intensité relative de la dose (RDI) pour l'abémaciclib : En raison d'un coût pratiquement identique quelle que soit la teneur des comprimés d'abémaciclib utilisés (150, 100 ou 50 mg), seules les interruptions temporaires induisent une baisse du coût de traitement, et non les réductions de dose. En l'absence de données publiques sur les interruptions temporaires de traitement pour l'abémaciclib, le fabricant a estimé la RDI en utilisant comme proxy les interruptions de traitement observées pour le ribociclib dans l'étude NATALEE, soit ■ % . Toutefois, dans son scénario de référence, l'INESSS privilégie une estimation reposant sur les données de facturation de la RAMQ pour les interruptions temporaires de traitement, établissant ainsi la RDI de l'abémaciclib, dans cette indication, à 95 % . Étant donné l'inscription récente de l'abémaciclib sur les listes de médicaments (août 2023), le recul limité engendre une incertitude quant à la RDI estimée à partir des données de facturation de la RAMQ. Par conséquent, l'INESSS a jugé pertinent d'explorer d'autres hypothèses dans l'analyse de sensibilité, notamment la valeur proposée par le fabricant (■ %) ainsi qu'une valeur plus élevée (100 %).



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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le ribociclib à l'abémaciclib, tous 2 en association avec une hormonothérapie, sur une période de 3 ans, pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce de stade II ou III, positif pour les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas le récepteur HER2, chez les personnes présentant une atteinte de 4 ganglions ou plus ou une atteinte de 1 à 3 ganglions, combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur primitive d'au moins 5 cm

Médicament	Ribociclib + hormonothérapie ^{a,b}	Abémaciclib + Hormonothérapie ^{b,c}
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Coût moyen total ^{d,e}	96 480 \$	118 154 \$
Coûts d'acquisition du médicament (Traitement d'ajout et hormonothérapie)	91 418 \$ (84 641 \$ et 6 777 \$)	112 358 \$ (105 880 \$ et 6 478 \$)
Coûts d'administration	1 073 \$	1 073 \$
Coûts de suivi clinique	2 183 \$	1 950 \$
Coûts de gestion des effets indésirables	1 806 \$	2 772 \$

HER2 : *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*; IANS : Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien; RDI : intensité relative de la dose.

- a Comprend l'exémestane ou un IANS, soit le létrozole et l'anastrozole, ainsi que la goséréline lorsqu'indiquée.
- b Bien que l'hormonothérapie soit généralement prescrite pendant au moins 5 ans, l'analyse se limite aux coûts des 3 premières années afin de comparer les traitements sans accorder d'avantage lié à la durée de l'hormonothérapie, celle-ci étant équivalente entre les 2 options. Ainsi, elle considère 3 ans de traitement pour l'association ribociclib/hormonothérapie, et 2 ans d'abémaciclib/hormonothérapie suivis d'un an d'hormonothérapie seule.
- c Comprend le tamoxifène, l'exémestane ou un IANS, soit le létrozole et l'anastrozole, ainsi que la goséréline lorsqu'indiquée.
- d Dans le scénario supérieur de l'analyse de sensibilité déterministe, une RDI de ■ % a été explorée pour l'abémaciclib, résultant en un coût moyen total de 114 166 \$ pour l'association abémaciclib/hormonothérapie (différentiel de -17 686 \$ entre les 2 options de traitement, en faveur de l'association ribociclib/hormonothérapie). Pour le scénario inférieur, une RDI de 100 % a été explorée pour l'abémaciclib, ainsi qu'un temps avant l'arrêt du traitement plus court pour le ribociclib par rapport à l'abémaciclib. Cela entraînerait un coût moyen total de 126 053 \$ pour l'association abémaciclib/hormonothérapie et un différentiel de -29 572 \$ entre les 2 options de traitement, toujours en faveur de l'association ribociclib/hormonothérapie.
- e D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées à l'analyse du fabricant, notamment quant à la composition de l'hormonothérapie, à la fréquence d'utilisation des ressources issue de l'avis des cliniciens consultés et au coût des effets indésirables tirés de références québécoises.

Rappelons que lors de son évaluation, l'abémaciclib en association avec une hormonothérapie n'avait pas été jugé efficient ([INESSS 2024](#)) et qu'il a depuis fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle ([MSSS 2024](#)). Afin de traduire l'incertitude portant sur le paramètre de SG, 2 scénarios avaient été réalisés par l'INESSS. Les ratios coût-utilité incrémentaux (RCUI) estimés lors de cette évaluation comparativement à l'hormonothérapie seule étaient de 73 834 \$/AVAQ gagnée dans le scénario inférieur et de plus de 167 494 \$/AVAQ gagnée dans le scénario supérieur. Dans ces 2 scénarios respectivement, des réductions de prix d'au moins 15 et 37 % permettaient d'atteindre un RCUI de 50 000 \$/AVAQ gagnée alors qu'une réduction d'au moins 21 % était nécessaire pour atteindre un RCUI de 100 000 \$/AVAQ gagnée avec le scénario supérieur.

Conséquences sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

Mobilisation des ressources

Par rapport à l'abémaciclib, qui s'administre pour une période de 2 ans en contexte adjuvant, le ribociclib doit être administré pendant 3 ans, ce qui entraînerait une mobilisation supérieure des ressources du système de santé pour le suivi des patientes qui seraient admissibles à ces 2 molécules. Par ailleurs, malgré la nature différente des toxicités associées au ribociclib et à l'abémaciclib, les cliniciens estiment que leur prise en charge engendre une mobilisation similaire des ressources du système de santé.



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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse de minimisation des coûts a été retenue par l'INESSS pour évaluer l'efficacité du ribociclib en association avec une hormonothérapie. Conformément à ses modalités d'évaluation économique ([Avis aux fabricants, 2024](#)), l'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire.

[Retour à la recommandation](#)

[Retour aux principaux constats et incertitudes](#)

[Retour à la délibération](#)

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, et coll. Prognostic implications of risk definitions from the monarchE and NATALEE trials. J Natl Cancer Inst. Published online February 5, 2025.
- Copson ER, Abraham JE, Braybrooke JP, et coll. Expert UK consensus on the definition of high risk of recurrence in HER2-negative early breast cancer: A modified Delphi panel. Breast 2023;72:103582.
- Crown J, Stroyakovskii D, Yardley DA, et coll. Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: 5-year follow-up of NATALEE efficacy outcomes and updated overall survival. ESMO Open 2025;105858.
- DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et coll. Breast cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69(6):438-51.
- European Medicines Agency (EMA). 17 octobre 2024. Assessment report, Kisqali, International non-proprietary name: ribociclib. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kisqali-h-c-004213-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- Fasching PA, Slamon D, Nowecki Z, et coll. Health-related quality of life in patients with HR+/HER2- early breast cancer treated with ribociclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor: results from the NATALEE trial. Clin Cancer Res. Published online February 28, 2025.
- Fasching PA, Stroyakovskiy D, Yardley DA, et coll. Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor in patients with HR= /HER2- early breast cancer: 4-year outcomes from the NATALEE trial. Affiche présentée au congrès de l'European Society for Medical Oncology 2024.
- Freedman RA, Caswell-Jin JL, Hassett M, et coll. Optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer guideline expert panel. Optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer-Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol 2024;42(18):2233-5.
- Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, et coll. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol 2022;33(12):1250-68.
- Hall PS, Tramonti G, Ranopa M, et coll. Patient characteristics, treatment and long-term outcomes from a real-world population of early breast cancer patients at high risk of recurrence in Scotland. Breast 2023;68(Supplement):S21-2.
- Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et coll. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(16): 2784-95.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Kisqali (ribociclib) – Cancer du sein précoce. Avis sur les médicaments. 24 juillet 2025. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3637179/fr/kisqali-ribociclib-cancer-du-sein-precoce
- Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, et coll. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. Ann Oncol 2025;36(2):149-57.
- Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, et coll. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. J Clin Oncol 2007; 25: 2127-32.
- Kanjanapan Y, Anderson W, Smith M, et coll. Real-world analysis of breast cancer patients qualifying for adjuvant CDK4/6 inhibitors. Clin Breast Cancer. 2025;25(2):e159-69.e2.
- Ladoire S, Kamga AM, Galland L, et coll. Prevalence, clinicopathologic features and long-term overall survival of early breast cancer patients eligible for adjuvant abemaciclib and/or ribociclib. NPJ Breast Cancer. 2025;11(1):10.



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

- Liu X, Binicy B, Acs B, et coll. Prevalence and prognosis of patients with breast cancer eligible for adjuvant abemaciclib or ribociclib: a nationwide population-based study. *Lancet Reg Health Eu.* 2025;59:101471.
- National Cancer Institute. Surveillance and end results program (SEER). SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics 2024. [En ligne. Page consultée le 19 mars 2025]. Disponible à : <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>
- Nelson DR, Brown J, Morikawa A, et coll. Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. *PLoS One* 2022;17(2):e0264637.
- Pan H, Gray R, Braybrooke J, et coll. 20-Year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 2017;377(19):1836-46.
- The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): Public summary documents. Novembre 2024. Ribociclib. Disponible à: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/ribociclib-PSD-November-2024>
- Rastogi P, O'Shaughnessy J, Boyle F, et coll. Adjuvant bemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptorpositive, humain epidermal growth factor receptor 2-negative, high-risk early breast cancer: results from a preplanned monarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes. *J Clin Oncol* 2024;42(9):987-93.
- Singh R, Tuominen S, Lassenius MI, et coll. Real-world observational study of incidence and outcomes in an HR+/HER2- early breast cancer population with High-Risk of recurrence in Finland. *Oncol Ther* 2025;13(1):185-200.
- Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, et coll. ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *N Engl J Med* 2024;390(12):1080-91.
- Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: A Review. *Jama* 2019;321(3):288-300.



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