

VERZENIO^{MC} – Cancer du sein avancé ou métastatique (en association avec un inhibiteur de l'aromatase)

Avis transmis à la ministre en juin 2019

Marque de commerce : Verzenio

Dénomination commune : Abémaciclib

Fabricant : Lilly

Forme : comprimé

Teneurs : 50 mg, 100 mg et 150 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Verzenio^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du cancer du sein positif pour les récepteurs hormonaux (RH+) et ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) au stade avancé ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement proposée

- ◆ en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, pour le traitement de première intention du cancer du sein au stade avancé non résécable ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas le récepteur HER2 chez les femmes ménopausées dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

Il est à noter que l'abémaciclib n'est pas autorisé en cas de résistance à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien administré dans le contexte néoadjuvant ou adjuvant du cancer du sein. La résistance est définie par une progression survenant pendant la prise ou au cours des 12 mois suivant la fin de la prise d'un inhibiteur de l'aromatase.

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

À l'intention du public

L'abémaciclib (Verzenio^{MC}) est utilisé en association avec un inhibiteur de l'aromatase (IA) pour traiter les femmes ménopausées atteintes d'un type particulier de cancer du sein qui présente des récepteurs hormonaux et qui ne surexprime pas un type de récepteur appelé HER2, à un stade avancé ou métastatique. À ce stade de la maladie, l'état de santé des patientes diminue rapidement et elles vivent habituellement moins de cinq ans. Les traitements pharmacologiques offerts visent tous à ralentir la progression de la maladie et à améliorer le confort des patientes, mais aucun ne permet de guérir. Une thérapie hormonale à base d'un IA comme le létrozole (Femara^{MC}), l'anastrozole (Arimidex^{MC}) ou l'exémestane (Aromasin^{MC}) a longtemps représenté le traitement de référence pour ces patientes, mais a récemment été remplacée par le palbociclib (Ibrance^{MC}), en association avec un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.

Les résultats d'une bonne étude démontrent que l'ajout de l'abémaciclib à un IA retarde la progression de la maladie des patientes de 13,4 mois, comparativement à un traitement hormonal donné seul. Toutefois, on ne sait pas si l'usage de ce traitement prolonge leur vie. De plus, il est important de mentionner que l'abémaciclib peut provoquer de la diarrhée, mais que cette dernière est rarement sévère et est généralement prise en charge facilement en clinique. Outre la diarrhée, la qualité de vie ne semble pas se détériorer lorsque les patientes reçoivent ce traitement comparativement à un IA pris seul. Compte tenu de l'inscription du palbociclib sur les listes, l'abémaciclib représenterait une option de traitement supplémentaire pour les patientes atteintes de ce type de cancer.

Le coût de traitement de l'abémaciclib, en ajout à un IA, est très élevé. Il est cependant comparable à celui de l'association palbociclib/IA, pour des bénéfices cliniques jugés similaires. Toutefois, pour certaines patientes, le suivi médical requis par l'abémaciclib pourrait être plus exigeant. Somme toute, le rapport entre son coût et son efficacité (effets réels sur la patiente) est jugé acceptable. Par ailleurs, au cours des 3 prochaines années, l'inscription de l'abémaciclib sur les listes et le traitement de 59 patientes par celui-ci réduiraient les dépenses de la RAMQ d'environ 1 100 \$.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patientes, et leurs proches, de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS recommande à la ministre de rembourser l'abémaciclib en association avec un IA à la condition que son utilisation soit encadrée par une indication reconnue pour le paiement et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des

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

hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'abémaciclib est un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (CDK 4/6), qui prévient la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome, pour ensuite provoquer l'arrêt du cycle cellulaire. Il s'administre par voie orale et est indiqué « en association avec un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes ménopausées, comme endocrinothérapie initiale ». Il s'agit de la première évaluation de Verzenio^{MC} par l'INESSS pour cette indication, laquelle a commencé avant l'octroi de son avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquemment diagnostiquée et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2017, 6 560 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués au Québec et que 1 315 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le cancer du sein RH+/HER2- représente le sous-type de cancer du sein le plus fréquent (74 %) et est associé à une forme moins agressive de la maladie que les autres sous-types (Peart 2017). La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade métastatique ont eu une récurrence après un diagnostic de stade précoce et ont reçu un traitement adjuvant. Environ 6 % des femmes présenteraient d'emblée une maladie métastatique (Howlander 2017). Le taux de survie relative à cinq ans des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique est de 27 % (Howlander).

Le cancer du sein métastatique est incurable. Son traitement vise principalement à prolonger la survie tout en maintenant la qualité de vie. L'hormonothérapie à base d'un IA a longtemps représenté le traitement de référence en première intention chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- à un stade avancé ou métastatique, mais a récemment été remplacée par le palbociclib (Ibrance^{MC}), un inhibiteur des CDK 4/6, en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS), tel que le létrozole (Femara^{MC} et versions génériques) ou l'anastrozole (Arimidex^{MC} et versions génériques). Le ribociclib (Kisqali^{MC}), en association avec un IANS, a aussi été évalué par l'INESSS. Une recommandation d'inscription avec conditions a été transmise à la ministre ([INESSS 2018](#)); sa décision est en sursis.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude MONARCH-3 (Goetz 2017), complétée par la mise à jour de Johnston (2019) et de l'affiche de Goetz (2018), a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, une méta-analyse en réseau non publiée ainsi qu'une comparaison indirecte (Petrelli 2019) ont été appréciées.

L'étude MONARCH-3 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association abémaciclib/IANS à celles d'un IANS pour le traitement de première intention du cancer du sein RH+/HER2- à un stade avancé ou métastatique chez la femme ménopausée. Les 493 femmes incluses dans l'étude ne devaient pas avoir reçu de thérapie systémique antérieure pour la maladie avancée, ni

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

de létrozole ou d'anastrozole en traitement néoadjuvant ou adjuvant au cours des 12 mois précédents. Elles devaient présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1, ainsi qu'une maladie mesurable ou une lésion osseuse. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le site de l'atteinte métastatique et selon le statut de traitement endocrinien antérieur. L'abémaciclib était administré oralement à raison d'une dose de 150 mg deux fois par jour. Les patientes ont reçu un IANS au choix du médecin traitant, soit le létrozole à raison d'une dose quotidienne de 2,5 mg ou l'anastrozole à raison d'une dose quotidienne de 1 mg. Ces médicaments devaient être administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être temporairement interrompue ou la dose de l'abémaciclib pouvait être réduite. Les patientes du groupe IANS ne pouvaient pas recevoir d'abémaciclib à la progression de la maladie.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs. Une analyse intermédiaire a été réalisée lorsqu'environ 80 % du nombre total d'événements attendus (progression de la maladie ou décès) ont été observés. Les principaux résultats de l'analyse intermédiaire obtenus après un suivi médian de 17,8 mois, ainsi que ceux d'une mise à jour effectuée après 26,7 mois, selon une population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude MONARCH-3 (Goetz 2017, Johnston 2019)

Paramètre d'efficacité	Abémaciclib et IANS (n = 328)	IANS (n = 165)	RRI (IC95 %) ou valeur p
PREMIÈRE ANALYSE INTERMÉDIAIRE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 17,8 MOIS			
Survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs	Non atteinte	14,7 mois	0,54 (0,41 à 0,72) p = 0,000021
Survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant	Non atteinte	19,2 mois	0,51 (0,36 à 0,72) p = 0,000102
Réponse tumorale objective ^{a,b}	48,2 %	34,5 %	p = 0,002
Durée médiane de la réponse ^a	Non atteinte	14,1 mois	nd
DEUXIÈME ANALYSE INTERMÉDIAIRE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 26,7 MOIS			
Survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs	28,18 mois	14,76 mois	0,54 (0,42 à 0,70) p = 0,000002
Survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant	Non atteinte	19,36 mois	0,47 (0,34 à 0,64) p < 0,000001
Réponse tumorale objective ^{a,b}	49,7 %	37,0 %	p = 0,005
Durée médiane de la réponse ^a	27,39 mois	17,46 mois	nd

IANS : Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Résultat d'évaluation par les investigateurs.

b Proportion de patientes de la population totale présentant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

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

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Compte tenu du profil d'innocuité propre à l'abémaciclib, l'insu pourrait avoir été compromis. Toutefois, la révision des données d'imagerie par un comité indépendant confirme les résultats obtenus dans l'évaluation par les investigateurs.
- La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les patientes sont généralement bien réparties entre les groupes.
- La stratification a été effectuée selon le site métastatique et le traitement endocrinien antérieur, ce qui est jugé pertinent.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression évaluée par les investigateurs, est jugé acceptable dans le contexte du traitement de première intention de ce cancer puisque la survie est estimée à plusieurs années et que les patientes recevront plusieurs traitements subséquents.

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

- Au moment d'amorcer l'étude, un IANS était un comparateur adéquat puisqu'il s'agissait d'une thérapie de première intention couramment utilisée. Toutefois, dans le contexte québécois actuel, le palbociclib en association avec un IA aurait été un comparateur plus pertinent.
- L'essai inclut un nombre important de sujets.
- Les caractéristiques de base des patientes sont suffisamment détaillées. Celles-ci ont un âge médian de 63 ans, la majorité (60 %) d'entre elles a un statut de performance selon l'ECOG de 0 et près de la totalité (97 %) présente un cancer du sein métastatique.
- Bien que seulement 58 % des participantes à l'étude soient d'origine caucasienne et que 53 % présentent des métastases viscérales, les experts estiment que la population étudiée correspond en grande proportion à celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie, ce qui appuie la validité externe.

Les résultats obtenus après un suivi médian de 26,7 mois démontrent que l'ajout de l'abémaciclib à un IANS prolonge la survie médiane sans progression de 13,4 mois par rapport à un IANS seul, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- à un stade avancé ou métastatique en première intention de traitement. La diminution du risque de progression ou de décès de 46 % est jugée importante et cliniquement significative. Il est à noter que les résultats sur la survie sans progression, provenant de l'analyse menée par le comité indépendant, appuient ceux des investigateurs. Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinies tendent à indiquer que l'association abémaciclib/IANS procure des bénéfices sur la survie sans progression dans tous les sous-groupes.

Par ailleurs, l'ajout de l'abémaciclib au létrozole ou à l'anastrozole permet à une proportion plus importante de patientes d'obtenir une réponse tumorale objective, comparativement à un IANS seul. La durée médiane de la réponse est également plus longue dans le groupe recevant l'association. En ce qui concerne la survie médiane globale, les données sur ce paramètre sont immatures. Un suivi à plus long terme est nécessaire pour bien l'évaluer.

En ce qui a trait à l'innocuité, plus d'événements indésirables sont rapportés dans le groupe recevant l'abémaciclib. Après un suivi médian de 17,8 mois, les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés avec l'association abémaciclib/IANS, comparativement au létrozole ou à l'anastrozole, incluent la neutropénie (21,1 % contre 1,2 %), la diarrhée (9,5 % contre 1,2 %), la

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

leucopénie (7,6 % contre 0,6 %), l'élévation de l'alanine aminotransférase (6,1 % contre 1,9 %), l'anémie (5,8 % contre 1,2 %) et les infections (4,9 % contre 3,1 %). La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec l'abémaciclib (tous grades : 81,3 %), mais est généralement de grade 1 ou 2, et la grande majorité des patientes en ayant présenté au cours de l'étude n'a pas nécessité d'ajustement de dose d'abémaciclib. Des élévations de la créatinine sérique ont été rapportées chez 98,1 % des sujets recevant l'abémaciclib, mais cela n'est pas associé à une altération de la fonction rénale. Le pourcentage de patientes ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est supérieur dans le groupe ayant reçu l'association d'abémaciclib avec un IANS (10,6 % contre 1,2 %). Des réductions de doses d'abémaciclib ont été rapportées chez 43,4 % des sujets. Le profil d'innocuité de l'abémaciclib demeure similaire après un suivi médian de 26,7 mois. De l'avis des experts, la toxicité de l'abémaciclib s'apparente à celle du palbociclib et du ribociclib, mais nécessiterait un suivi plus important en cas de diarrhée.

Des données de qualité de vie, issues de l'étude MONARCH-3 ont été présentées au *San Antonio Breast Cancer Symposium* (Johnston 2018). Les questionnaires utilisés, soit le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) ainsi que le *Quality-of-Life – Breast Cancer* (QLQ-BR23), sont reconnus et validés. Notons qu'au moins 90 % des sujets ont rempli le questionnaire à chacune des évaluations, et ce, jusqu'au cycle 19. Il ressort notamment de cette analyse qu'outre les symptômes de diarrhée à cause desquels l'abémaciclib entraîne une détérioration de la qualité de vie, aucune différence significative de qualité de vie n'est observée entre les groupes, ce qui suggère que l'ajout de l'abémaciclib à un IANS n'a pas un effet préjudiciable sur celle-ci.

Comparaison avec d'autres agents

Le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau dont le but est de comparer l'association abémaciclib/IANS aux différentes thérapies endocriniennes utilisées en monothérapie. Depuis l'inscription de l'association palbociclib/IANS sur les listes, le comparateur d'intérêt est ce dernier et la comparaison avec des endocrinotherapies utilisées en monothérapie n'est plus pertinente. Puisque cette méta-analyse ne nous permet pas d'apprécier l'efficacité comparative des inhibiteurs CDK 4/6, elle n'a pas été retenue.

Une comparaison indirecte des inhibiteurs CDK 4/6, ajustée selon la méthode de Bucher, a été répertoriée par l'INESSS (Petrelli 2019). Elle a pour objectif de comparer les données de l'étude MONARCH-3 à celles des études MONALEESA-2 2 (Hortobagyi 2016) et PALOMA-2 (Finn 2016) en termes d'efficacité et d'innocuité. Les études incluses dans cette comparaison indirecte ont une faible hétérogénéité, ce qui permet l'analyse comparative de leurs résultats. Cette analyse a été retenue pour comparer l'abémaciclib au palbociclib, quant à la survie sans progression. Il appert notamment qu'aucune différence n'est observée sur ce paramètre entre l'abémaciclib et le palbociclib, tous deux administrés en association avec un IANS. Les résultats de la comparaison indirecte montrent qu'en ce qui concerne l'innocuité, aucune différence n'est observée entre l'abémaciclib et le palbociclib, à l'exception de la diarrhée, plus fréquemment rapportée chez les patients recevant l'abémaciclib. En conclusion, l'INESSS reconnaît une efficacité similaire entre l'abémaciclib et le palbociclib quant à la survie sans progression lorsqu'ils sont administrés en association avec un IANS pour le traitement de première intention du cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2-.

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

Perspective du clinicien

L'INESSS n'a reçu aucune lettre de cliniciens au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent de l'opinion de ceux que l'INESSS a consultés.

L'abémaciclib est le troisième inhibiteur CDK 4/6 autorisé en première intention de traitement pour ce type de cancer au stade avancé ou métastatique. Son efficacité est comparable à celle du palbociclib et du ribociclib. L'abémaciclib entraîne plus de diarrhée que les autres inhibiteurs CDK 4/6, mais cette dernière n'est généralement pas sévère et peut être prise en charge. Les effets indésirables d'ordre hématologique, notamment la neutropénie, semblent moins fréquents avec l'abémaciclib qu'avec le palbociclib ou le ribociclib.

Le traitement de première intention du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- chez des femmes ménopausées est actuellement l'association palbociclib/IANS. L'abémaciclib représente une option de traitement supplémentaire et les cliniciens jugent pertinent de disposer d'une option thérapeutique additionnelle à offrir aux femmes selon le contexte clinique.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'abémaciclib, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patients ou de groupes de patients.

Besoin de santé

L'abémaciclib représenterait une option de traitement supplémentaire au palbociclib pour le traitement de première intention chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- à un stade avancé ou métastatique. Par contre, l'incidence accrue de diarrhée durant le traitement défavorise l'abémaciclib comparativement au palbociclib et, tout comme ce dernier, l'abémaciclib retarderait le recours à une chimiothérapie conventionnelle.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'abémaciclib, en association avec un IANS, est démontrée pour le traitement de première intention chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- à un stade avancé ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- L'association abémaciclib/IANS prolonge la survie médiane sans progression de 13,4 mois, comparativement au létrozole ou à l'anastrozole. La diminution du risque de progression ou de décès est jugée cliniquement significative.
- L'ajout de l'abémaciclib à un IANS entraîne des effets indésirables additionnels, particulièrement de la diarrhée. Cette dernière est cependant prise en charge par une thérapie de soutien appropriée ainsi qu'une diminution de dose si cela est cliniquement indiqué.
- L'ajout de l'abémaciclib au létrozole ou à l'anastrozole ne semble pas modifier la qualité de vie des patientes, à l'exception des symptômes de diarrhée.
- En raison de l'inscription du palbociclib sur les listes, l'abémaciclib représente tout au plus

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

une option thérapeutique supplémentaire en première intention.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un comprimé d'abémaciclib, peu importe la teneur, est de 95,20 \$. Le coût de 28 jours de traitement, à raison d'un comprimé de 150 mg d'abémaciclib administré 2 fois par jour en association avec un comprimé d'anastrozole ou de létrozole, est de 5 358 \$ et de 5 370 \$, respectivement. Il est similaire à celui du palbociclib associé à l'anastrozole ou au létrozole (5 359 \$ et 5 371 \$, respectivement).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'association abémaciclib/IANS comparativement aux IANS seuls et aux associations palbociclib/IANS et ribociclib/IANS, pour le traitement de première intention du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé, non résecable ou métastatique. Les IANS seuls ne constituant plus le standard de traitement à cette intention et l'association ribociclib/IANS n'étant pas inscrite sur la *Liste des médicaments*, ils ne peuvent être retenus comme comparateurs. Ainsi, l'INESSS ne considère que la comparaison avec l'association palbociclib/IANS. Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de cette analyse soit adéquate, la comparaison avec cette association repose sur les résultats de la méta-analyse en réseau dont les conclusions ne sont pas retenues compte tenu de ses limites méthodologiques importantes. Par conséquent, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficacité de l'abémaciclib à partir de cette analyse.

Malgré l'absence de données comparatives directes, l'INESSS reconnaît une efficacité similaire entre ces deux associations en s'appuyant sur les conclusions de la comparaison indirecte de Petrelli. Toutefois, il est d'avis que certains éléments propres au profil d'innocuité de chacun doivent être considérés en parallèle avec les coûts, afin de mieux apprécier l'efficacité de l'association palbociclib/IANS. C'est pourquoi une analyse coût-conséquences a été réalisée.

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

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant les associations abémaciclib/IANS et palbociclib/IANS pour le traitement de première intention du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé, non résecable ou métastatique (INESSS)

	Abémaciclib/IANS	Palbociclib/IANS
DONNÉES CLINIQUES^a		
Efficacité	Efficacité similaire au niveau de la survie sans progression	
Profil d'innocuité	Innocuité différente en ce qui concerne la survenue de diarrhées de grade 3 ou 4 RR : 0,13 (IC95 % : 0,02 à 0,84) en faveur de l'association palbociclib/IANS	
AUTRES DONNÉES		
Fréquence d'administration	Abémaciclib : Deux fois par jour IANS : Une fois par jour	Palbociclib : Une fois par jour, 21 jours sur 28 IANS : Une fois par jour
DONNÉES ÉCONOMIQUES		
Coût de suivi et de prise en charge des diarrhées de grade 3 ou 4	Coût de suivi et de prise en charge difficilement quantifiable. Prise en charge durant le traitement : <ul style="list-style-type: none"> • Prise d'un antidiarrhéique en continu jusqu'à l'arrêt du traitement. • Suivi clinique plus prononcé durant les premiers cycles, le temps d'ajuster la médication Prise en charge en cas de diarrhées : <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 : consultation à l'urgence ou en clinique dans la plupart des cas, suivie d'un bilan sanguin menant à une réhydratation si nécessaire. • Grade 4 : hospitalisation dans la plupart des cas. 	Coût de suivi et de prise en charge difficilement quantifiable. Toutefois, celui-ci demeurerait faible considérant la fréquence peu élevée de ces évènements.
Coût moyen de traitement ^b	162 703 \$	162 732 \$

IANS : Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RH+/HER2- : Présence de récepteurs hormonaux et absence du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; RR : Risque relatif; s. o. : Sans objet.

a Selon les résultats de la comparaison indirecte de Petrelli (2019).

b Calculé à partir de l'analyse finale de la survie médiane sans progression de l'association palbociclib/IANS provenant de l'étude PALOMA-2 (Finn 2016, Rugo 2019).

Il ressort de cette analyse que si l'efficacité entre ces deux associations est similaire, le profil d'innocuité est toutefois différent. Celui-ci se différencie principalement pour ce qui est des diarrhées de grade 3 ou 4, qui sont plus fréquentes en début de traitement avec l'association abémaciclib/IANS. Leurs incidences plus élevées nécessitent donc un suivi clinique plus rapproché par l'équipe soignante. Selon le grade, la survenue de diarrhée peut aboutir à une consultation à l'urgence ou à une hospitalisation. L'impact sur les coûts, en terme de consommation de ressources en santé ou de perte de productivité, demeure néanmoins difficile à estimer. Sur le plan économique, le coût moyen du traitement à l'abémaciclib (162 703 \$) est similaire à celui de palbociclib (162 732 \$).

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

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'association abémaciclib/IANS pour le traitement de première intention du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé, non résecable ou métastatique. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence annuelle du cancer du sein	6 560	6 500
Proportion des nouveaux cas de cancer du sein au stade métastatique	■ %	5 %
Prévalence du cancer du sein à un stade précoce	■ % de l'incidence annuelle	0 à 2 ans : 9 290 ^a 2 à 5 ans : 11 933 ^a 5 à 10 ans : 15 854 ^a
Probabilité annuelle de récurrences distantes	■ %	1 à 5 ans : 5,2 % 5 à 10 ans : 2,4 %
Proportion de personnes récidivant 1 an après un traitement endocrinien administré dans un contexte adjuvant ou néoadjuvant	s. o.	85 %
Proportion de cancers RH+/HER2-	■ %	73,2 %
Proportion de femmes assurées par le régime public	■ %	64,5 %
Proportion de femmes dont le cancer est hormonosensible	■ %	s. o.
Proportion de femmes postménopausées	■ %	86 %
Proportion de femmes sans métastase viscérale	■ %	95 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	■, ■ et ■	596, 702 et 808
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché des traitements comparateurs (3 ans)		
IANS	■ %, ■ % et ■ %	40 %, 30 % et 20 %
Palbociclib/IANS	■ %, ■ % et ■ %	60 %, 70 % et 80 %
Ribociclib/IANS	■ %, ■ % et ■ %	s. o.
Parts de marché d'abémaciclib/IANS (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	5 %, 7 % et 9 %
Provenance des parts de marché (3 ans)		
IANS	■ %, ■ % et ■ %	s. o.
Palbociclib/IANS	■ %, ■ % et ■ %	100 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement par patient		
IANS	■ \$	s. o.
Abémaciclib/IANS	■ \$	162 703 \$
Palbociclib/IANS	■ \$	162 732 \$
Ribociclib/IANS	■ \$	s. o.

IANS : Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien; RH+/HER2- : Présence de récepteurs hormonaux et absence du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; s. o. : Sans objet.

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

a La prévalence a été estimée à partir des statistiques canadiennes sur le cancer (Société canadienne du cancer 2017) de trois périodes différentes suivant le diagnostic.

Le fabricant estime que le traitement de █ patientes aurait un impact budgétaire net sur 3 ans de █ \$ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié un ensemble de valeurs et celles présentées ci-après ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de personnes à traiter : Une approche basée sur les données d'incidence et intégrant également celles spécifiques à la prévalence du cancer du sein métastatique a été utilisée. Cette modification diminue les économies estimées.
- Proportion de femmes sans métastase viscérale : Selon les experts consultés, les patientes dont le cancer est sensible au traitement hormonal présenteraient généralement une maladie moins agressive et auraient donc moins d'atteintes viscérales. Une proportion plus élevée a donc été retenue. Cette modification augmente les économies estimées.
- Parts de marché de l'association abémaciclib/IANS : Les experts consultés estiment qu'elles seraient inférieures à celles prédites par le fabricant, notamment en raison de son profil d'innocuité défavorable. En effet, la survenue fréquente de diarrhées en début de traitement ne favoriserait pas son usage. Cette modification diminue les économies estimées.
- Coût moyen de traitement par patient : Selon l'analyse finale de l'étude PALOMA-2, la survie sans progression médiane de l'association palbociclib/IANS est de 27,6 mois. Cette valeur a été retenue au lieu de █ pour estimer le coût de traitement par patient des deux associations. Cette modification augmente les économies estimées.

Impacts budgétaires de l'inscription de Verzenio^{MC} sur la Liste des médicaments, en association avec un IANS, pour le traitement de première intention du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	1 127 368 \$	2 115 719 \$	3 044 984 \$	6 288 071 \$
Nombre de personnes	18	33	59	59 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	-202 \$	-379 \$	-545 \$	-1 126 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^d			-958 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^e			-1 295 \$

IANS : Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien; RH+/HER2- : Présence de récepteurs hormonaux et absence du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle une proportion de patients poursuivrait leur traitement d'une année à l'autre.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations tiennent compte d'une diminution de 15 % des parts de marché de l'association abémaciclib/IANS (4 %, 6 % et 8 %).

e Les estimations tiennent compte d'une augmentation de 15 % du nombre de patientes actuellement traitées par l'association palbociclib/IANS.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 1 100 \$ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ durant les trois premières années suivant l'inscription de

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

l'abémaciclib, administré en association avec un IANS. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 59 patientes seraient traitées au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'inscrire l'abémaciclib sur les listes des médicaments, en association avec un IANS, pour le traitement du cancer du sein RH+/HER2-avancé ou métastatique, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Un gain de survie sans progression cliniquement significatif a été observé avec l'abémaciclib en association avec un IANS, en comparaison d'une thérapie endocrinienne administrée seule.
- L'abémaciclib peut entraîner des effets indésirables, notamment de la diarrhée, mais ces derniers peuvent être pris en charge en clinique.
- L'abémaciclib représente une option de traitement additionnelle à ce stade de la maladie.
- Bien que des coûts, dont l'ampleur reste difficile à estimer, puissent-être engendrés par le suivi additionnel requis par l'association abémaciclib/IANS en début de traitement, comparativement à l'association palbociclib/IANS, ceux-ci ne contrebalancent pas son coût moyen de traitement légèrement plus faible, et ce, pour une efficacité comparable. Il ressort de l'analyse que l'association abémaciclib/IANS est une stratégie dont l'efficacité demeure incertaine par rapport à l'association palbociclib/IANS. Néanmoins, il convient de noter que cette dernière avait été jugée non efficiente au prix de vente garanti soumis par le fabricant.
 - L'inscription de l'abémaciclib, administré en association avec un IANS, réduirait de 1 126 \$ les dépenses sur trois ans imputées au budget de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'abémaciclib constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement favorisant un usage approprié et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'analyse coût-conséquences repose sur le prix de vente garanti du palbociclib; elle ne tient donc pas compte de l'entente d'inscription confidentielle entre la ministre et le fabricant. Un rabais ou une ristourne sur ce médicament affecterait négativement l'efficacité de l'abémaciclib et, selon l'ampleur, pourrait modifier les conclusions de l'analyse.
- À partir des analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de l'abémaciclib réduit davantage les dépenses de 62 498 \$ sur trois ans, alors que chaque réduction de 1 % du prix de palbociclib augmente l'impact budgétaire net de 62 510 \$.

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

- L'association ribociclib/IANS a été évaluée par l'INESSS en 2018 (Avis d'inscription aux listes de médicament – Avec conditions). La décision de la ministre est en sursis. Advenant son inscription, il deviendrait également un comparateur de l'abémaciclib/IANS.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Finn RS, Martin M, Rugo HS, et coll.** Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925-36.
- **Goetz MP, Toi M, Campone M, et coll.** MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(32):3638-46.
- **Goetz, MP, Johnston S, Martin M, et coll.** «Health-related quality of life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an aromatase inhibitor as initial therapy in women with HR+, HER2- advanced breast cancer.» *San Antonio Breast Cancer Symposium*; December 4-8, 2018.
- **Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et coll.** Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-48.
- **Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et coll.** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission [En ligne. Page publiée en avril 2017].
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS), KISQUAL^{MC}-Cancer du sein avancé ou métastatique.** *Juin 2018.*, 2018: Québec, QC. p. 14.
- **Johnston S, Martin M, Di Leo A, et coll.** MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019;5:5.
- **Peart O.** Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol* 2017;88(5):519M-39M.
- **Petrelli F, Ghidini A, Pedersini R, et coll.** Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174:597.
- **Rugo HS, Finn RS, Dieras V, et coll.** Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(3):719-29.
- **Société canadienne du cancer (SCC),** *Statistiques canadiennes sur le cancer 2017, 2017:* Toronto, ON. p. 147.

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

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