

## **VERZENIO<sup>MC</sup> – Cancer du sein localement avancé ou métastatique (en association avec le fulvestrant)**

**Avis transmis à la ministre en juin 2019**

**Marque de commerce :** Verzenio

**Dénomination commune :** Abémaciclib

**Fabricant :** Eli Lilly

**Forme :** Comprimé

**Teneurs :** 50 mg, 100 mg et 150 mg

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Verzenio<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, en association avec le fulvestrant, pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

- Médicament d'exception;
- Inscription de Faslodex<sup>MC</sup> (fulvestrant) sur les listes;
- Atténuation du fardeau économique.

#### **Indication reconnue proposée pour le paiement**

- ◆ en association avec le fulvestrant, pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas le récepteur HER2, chez les femmes :
  - dont la maladie a progressé :
    - durant un traitement endocrinien néo-adjuvant ou;
    - durant un traitement endocrinien adjuvant ou dans les 12 mois suivant son arrêt ou;
    - durant un traitement contre la maladie métastatique;
  - et
  - ayant eu au plus un échec à un traitement endocrinien pour une maladie métastatique;
  - et
  - 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.

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).

Il est à noter que l'abémaciclib n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un inhibiteur CDK 4/6, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du sein.

### À l'intention du public

L'abémaciclib (Verzenio<sup>MC</sup>) est utilisé en association avec le fulvestrant (Faslodex<sup>MC</sup>) pour traiter les femmes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé ou métastatique qui présente des récepteurs hormonaux et qui ne surexprime pas un type de récepteur appelé HER2. À ce stade de la maladie, la santé des patientes diminue rapidement et elles vivent habituellement moins de cinq ans. Les traitements offerts visent à ralentir la progression de la maladie et à améliorer leur confort, mais aucun ne permet de guérir. Actuellement, les patientes dont le cancer a progressé durant ou après un traitement endocrinien reçoivent majoritairement de l'évérolimus (Afinitor<sup>MC</sup>) en association avec l'exémestane (Aromasin<sup>MC</sup>).

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de l'abémaciclib associé au fulvestrant repose sur une étude de bonne qualité dans laquelle l'association est comparée au fulvestrant seul. Les résultats obtenus montrent que l'ajout de l'abémaciclib au fulvestrant retarde la progression de la maladie de 7,1 mois, sans toutefois démontrer qu'il prolonge la vie. La diarrhée et les effets hématologiques, c'est-à-dire au niveau des globules blancs et rouges, sont les effets indésirables les plus fréquemment observés, ce qui semble diminuer la qualité de vie des patientes traitées par rapport au fulvestrant seul. L'abémaciclib donné avec le fulvestrant comblerait un besoin de santé à ce stade de la maladie.

Le coût de traitement de l'abémaciclib en association avec le fulvestrant est supérieur à celui de l'évérolimus en ajout à l'exémestane. De plus, étant donné que l'efficacité relative (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) entre ces associations est inconnue, le rapport entre son coût et son efficacité n'a pu être évalué adéquatement. De fait, l'INESSS ne peut dire avec certitude si son coût additionnel est justifié. Par ailleurs, on estime qu'au cours des trois premières années suivant le remboursement de l'abémaciclib en association avec le fulvestrant, des dépenses additionnelles d'environ 12,9 millions de dollars seraient générées sur le budget de la RAMQ pour le traitement de 282 patientes.

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, et ce, 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 le fulvestrant à la condition que son utilisation soit encadrée par une indication reconnue, que le fulvestrant soit aussi inscrit sur les listes et que le fabricant participe à l'atténuation du 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*

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).

*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 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), administré par voie orale, qui empêche la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome, ce qui provoque l'arrêt du cycle cellulaire.

Le fulvestrant est un régulateur négatif des récepteurs œstrogéniques (RE) qui s'administre par voie intramusculaire. En se liant à ces récepteurs, il induit un changement de la conformation conduisant à leur dégradation.

Santé Canada a émis un avis de conformité pour l'abémaciclib en association avec le fulvestrant pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique avec présence de récepteurs hormonaux et absence du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (RH+/HER2-) chez les femmes dont la maladie a évolué après une endocrinothérapie. Les femmes en préménopause ou en péri-ménopause doivent aussi être traitées par un agoniste de la gonadolibérine (GnRH). Il s'agit de la première évaluation de Verzenio<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication.

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

##### **Contexte de la maladie**

Le cancer du sein est une maladie fréquente et grave. Il s'agit du cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. En 2017, on estime qu'environ 6 560 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués et que 1 315 décès ont été enregistrés au Québec. Au moment du diagnostic, 31 % des cancers sont au stade localement avancé et 6 % au stade métastatique (Howlander 2017). Le taux de survie relative à cinq ans des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique est de 27 % (Howlander). Les cancers du sein qui présentent des récepteurs d'estrogènes (RE+) ou de la progestérone (RP+) sont qualifiés d'hormonodépendants (RH+) et représentent environ 60 à 80 % des cas (Reinert 2015). La surexpression du récepteur HER2, présente dans 10 à 30 % des cancers du sein invasifs, est associée à une forme plus agressive de la maladie et a un moins bon pronostic qu'en l'absence d'expression de ce récepteur.

La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont eu une récurrence après un diagnostic de stade précoce et ont reçu un traitement adjuvant. Le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique vise principalement à prolonger la vie tout en maintenant la qualité de vie. Le choix du traitement dépend de ceux reçus antérieurement. Actuellement, les femmes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant reçu un traitement endocrinien antérieur peuvent recevoir un inhibiteur de l'aromatase (IA) (anastrozole, létrozole ou exémestane), le tamoxifène ou l'évérolimus associé à l'exémestane. Certaines patientes reçoivent du fulvestrant ou l'association palbociclib/fulvestrant par le biais de la mesure du patient d'exception puisqu'il n'est pas inscrit sur les listes des médicaments. L'association palbociclib/fulvestrant a été évaluée par l'INESSS en avril 2019; toutefois, la ministre a sursis à sa décision. La chimiothérapie est

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).

habituellement réservée aux femmes dont la maladie progresse rapidement. En général, les femmes non ménopausées reçoivent un analogue GnRH causant une suppression ovarienne; le traitement de ces femmes ne diffère alors pas de celles qui sont ménopausées.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude MONARCH 2 (Sledge 2017), complétée d'une analyse de la qualité de vie (Kaufman 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Deux méta-analyses en réseau, l'une non publiée soumise par le fabricant et l'autre publiée (Huang 2018), une comparaison indirecte ajustée (Petrelli 2019) et une comparaison indirecte ajustée par appariement, non publiée, ont aussi été évaluées.

L'étude MONARCH 2 est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique, à double insu, ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association abémaciclib/fulvestrant à celles du placebo/fulvestrant. Il a été réalisé sur 669 femmes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-. La maladie devait avoir progressé dans les 12 mois suivant l'arrêt d'un traitement endocrinien adjuvant ou pendant un traitement endocrinien néo-adjuvant, adjuvant ou pour une maladie métastatique. Pour être incluses dans l'étude, les patientes devaient avoir un indice de performance selon l'ECOG de 0 ou 1, ne devaient pas avoir de métastases cérébrales et ne devaient pas avoir reçu d'inhibiteurs CDK 4/6, d'évérolimus, de fulvestrant, de chimiothérapie pour une maladie métastatique, ou plus d'une thérapie endocrinienne pour une maladie métastatique. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon le site métastatique et le type de résistance au traitement endocrinien antérieur. L'abémaciclib était administré par voie orale à raison d'une dose biquotidienne de 150 mg. Le fulvestrant, à la dose de 500 mg, était administré par voie intramusculaire aux jours 1 et 15 du premier cycle de 28 jours, puis au jour 1 des cycles suivants. Les femmes non ménopausées devaient recevoir un analogue GnRH, par voie sous-cutanée tous les 28 jours. Ces médicaments étaient 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 interrompue ou la dose modifiée selon un protocole préétabli. Le *crossover* n'était pas permis.

Le paramètre principal d'évaluation est la survie sans progression évaluée par les investigateurs. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type I de l'analyse statistique, la survie sans progression puis la survie globale ont été testées selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats, obtenus après un suivi médian de 19,5 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

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).

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude MONARCH 2 (Sledge 2017)

Paramètre d'efficacité <sup>a</sup>	abémaciclib/fulvestrant (n=446)	placebo/fulvestrant (n=223)	RRI (IC 95 %) ou valeur p
Survie médiane sans progression	16,4 mois	9,3 mois	0,55 (0,45 à 0,68) p < 0,001
Réponse tumorale objective <sup>b</sup>	35,2 %	16,1 %	p < 0,001
Bénéfice clinique <sup>c</sup>	72,2 %	56,1 %	p < 0,001

IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

a Résultats de l'évaluation par les investigateurs après un suivi médian de 19,5 mois.

b Pourcentage de patientes ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).

c Pourcentage de patientes ayant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable pendant 6 semaines ou plus, selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer).

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

- Cette étude, d'un bon niveau de preuve, est jugée de qualité méthodologique adéquate. Elle inclut un nombre important de sujets. Les patientes sont généralement bien réparties entre les groupes. Il y a peu de perte au suivi.
- Les effets secondaires hématologiques et gastro-intestinaux spécifiques à l'abémaciclib peuvent avoir compromis le double insu. Un biais de détection en faveur de l'association abémaciclib/fulvestrant pour les paramètres subjectifs, soit la progression, l'innocuité et la qualité de vie, ne peut donc être exclu.
- De nombreuses déviations majeures du protocole sont survenues, soit chez ■ % des patients; ■ % concernent les critères d'inclusion et d'exclusion et ■ %, les facteurs de stratifications. La nature des déviations ainsi que leurs fréquences ne sont toutefois pas différentielles entre les groupes. Selon les experts, cela sème un doute sur la qualité de la réalisation de l'étude, mais ils supposent que ces déviations ne devraient pas altérer significativement la validité des résultats.
- Les caractéristiques de base des patientes sont assez bien détaillées. Celles-ci ont un âge médian d'environ 60 ans, 60 % ont un indice de performance selon l'ECOG de 0, 56 % ont une atteinte viscérale, 82 % sont ménopausées et 73 % ont une résistance secondaire au traitement endocrinien antérieur. La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Selon les experts, le fulvestrant est un comparateur adéquat, mais, compte tenu du fait qu'il n'est pas inscrit sur les listes, une comparaison avec l'association évérolimus/exémestane aurait été plus intéressante, puisqu'elle est la thérapie standard pour les patientes ayant été exposées à un IA antérieurement.
- La survie sans progression est un paramètre jugé adéquat dans le contexte du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- puisque la survie est estimée à plusieurs années et que les patients recevront plusieurs traitements subséquents.

L'association abémaciclib/fulvestrant prolonge la survie sans progression de 7,1 mois, comparativement au placebo/fulvestrant, chez les femmes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant progressé durant ou après une thérapie endocrinienne. Ce gain est jugé cliniquement significatif. Le pourcentage de patientes ayant obtenu un bénéfice clinique ou une réponse tumorale objective est significativement plus important dans le groupe abémaciclib/fulvestrant que

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).

dans le groupe placebo/fulvestrant. La réponse la plus souvent observée est la stabilisation de la maladie. Les données de survie globale étaient immatures au moment de cette analyse.

En ce qui a trait à l'innocuité, l'ajout de l'abémaciclib au fulvestrant entraîne plus de neutropénie (26,5 % contre 1,8 %), de diarrhée (13,4 % contre 0,4 %), d'anémie (7,2 % contre 0,9 %) et de leucopénie (8,8 % contre 0 %) de grade 3 ou 4. Par contre, peu de neutropénies fébriles ont été rapportées. Une réduction de dose a été nécessaire chez 42,9 % des patientes dans le groupe abémaciclib/fulvestrant comparativement à 1,3 % dans le groupe placebo/fulvestrant. Le pourcentage de patientes ayant cessé le traitement en raison d'effets indésirables est supérieur dans le groupe recevant l'association abémaciclib/fulvestrant (15,9 % contre 3,1 %). De ce nombre, 2,9 % des arrêts étaient dus à la diarrhée dans le groupe abémaciclib/fulvestrant. Somme toute, l'ajout de l'abémaciclib au fulvestrant entraîne plus d'effets indésirables hématologiques et gastro-intestinaux, mais ceux-ci peuvent être pris en charge par une réduction de la dose, l'arrêt temporaire du traitement ou l'ajout d'un traitement de soutien.

Les données de qualité de vie de l'étude MONARCH 2 (Kaufman 2018) sont issues des questionnaires *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items* (EORTC QLQ-C30), *Supplementary Breast Cancer Module 23 items* (QLQ-BR23) et *modified Brief Pain Inventory-short form (mBPI-sf)*, qui sont des outils reconnus et validés. Les questionnaires étaient remplis au jour 1 des deux premiers cycles, puis tous les deux cycles. Le taux de réponse était supérieur à 90 % pour les cycles 1 à 19. Aucun plan statistique n'a été défini *a priori*, ce qui rend exploratoires les résultats. Une différence de 10 points ou plus par rapport à la valeur de base est considérée comme cliniquement significative. En ce qui a trait à la qualité de vie globale, la différence n'est pas statistiquement ou cliniquement significative. Une différence cliniquement et statistiquement significative en faveur du groupe placebo/fulvestrant est observée pour la diarrhée alors qu'une différence statistique, mais non clinique, est observée pour les nausées et vomissements, la perte d'appétit et les effets indésirables systémiques. Dans l'ensemble, les experts consultés considèrent que l'association semble avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patientes par rapport au fulvestrant seul, notamment en raison des effets indésirables gastro-intestinaux.

#### Comparaison avec l'association évérolimus/exémestane

En l'absence d'étude comparant directement les associations abémaciclib/fulvestrant et évérolimus/exémestane, deux méta-analyses en réseau ont été évaluées dans le but de comparer l'efficacité de ces associations (Huang). Elles comportent un réseau ouvert comprenant cinq études où les traitements d'intérêt sont situés aux extrémités. Ces études ont plusieurs sources d'hétérogénéité, dont la proportion de patientes ayant reçu un traitement endocrinien antérieur ou une chimiothérapie, la proportion de celles ayant un statut RH+ ou HER2- confirmé, ainsi que la méthode avec laquelle la survie sans progression a été mesurée. Bien que l'innocuité comparative n'ait pas été analysée dans ces méta-analyses en réseau, les études cliniques montrent que les effets indésirables de l'association abémaciclib/fulvestrant sont surtout de nature hématologique et gastro-intestinale, particulièrement la diarrhée, alors que ceux observés dans le cas de l'association évérolimus/exémestane sont surtout des effets indésirables cutanés (stomatites et rashes) et de la fatigue. En raison de ces limites méthodologiques importantes, ces méta-analyses en réseau ne peuvent être retenues pour la comparaison avec l'évérolimus/exémestane.

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 la demande de l'INESSS, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement non ancrée. Elle compare les données de l'étude MONARCH 2 à celles de l'étude BOLERO-2 (Yardley 2013, Piccart 2014), en les ajustant aux caractéristiques des patientes et à la méthodologie des études. La comparaison est appariée selon l'âge, l'intervalle sans maladie, les métastases viscérales et l'indice de performance selon l'ECOG. Toutefois, plusieurs facteurs pronostics et modificateurs de l'effet jugés cliniquement importants par les experts consultés n'ont pu être pris en compte. Cela constitue une limite importante pouvant entraîner un grand nombre de biais, particulièrement lorsque la comparaison est non ancrée. La taille d'échantillon est réduite par l'appariement des patients. Le fabricant ne mentionne pas la proportion de patients restants par rapport à la population de l'étude, ce qui constitue une limite importante. La méthodologie peu détaillée rend ardue la détection des biais et limite l'interprétation des résultats. Pour ces raisons, il nous est impossible de retenir cette comparaison.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les femmes ayant reçu une thérapie endocrinienne et dont la maladie a progressé pendant un traitement néo-adjuvant ou adjuvant, ainsi que dans les 12 mois suivant la fin de leur traitement adjuvant, ne sont pas admissibles à recevoir un inhibiteur des CDK 4/6 associé à un IA non stéroïdien. Actuellement, elles peuvent recevoir l'association évérolimus/exémestane, l'exémestane ou le tamoxifène, ainsi que le fulvestrant grâce à la mesure du patient d'exception. Ces patientes pourraient bénéficier de l'ajout de l'association abémaciclib/fulvestrant à l'arsenal thérapeutique pour le traitement de première intention de la maladie métastatique.

En première intention de traitement de la maladie avancée ou métastatique, la majorité des patientes reçoivent un inhibiteur des CDK 4/6 en association avec un IA non stéroïdien. Toutefois, les femmes ayant reçu une thérapie endocrinienne et dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement en contexte métastatique pourraient bénéficier de l'association abémaciclib/fulvestrant si elles n'ont pas reçu d'inhibiteur des CDK 4/6 antérieurement.

Les cliniciens souhaiteraient avoir accès à l'abémaciclib en association avec le fulvestrant puisque son profil d'innocuité diffère de celui de l'évérolimus/exémestane, principal traitement administré à ce stade de la maladie.

### **Perspective du patient**

Pendant l'évaluation de l'abémaciclib en association avec le fulvestrant, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

### **Besoin de santé**

Le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique est un traitement à visée palliative, qui a pour but de retarder la progression de la maladie. L'association évérolimus/exémestane est le principal traitement reçu par les femmes dont la maladie a progressé à la suite d'un IA. Toutefois, les effets indésirables de cette association en limitent la tolérance. L'usage de l'hormonothérapie retarde le recours à une chimiothérapie, ce qui a un impact non négligeable sur la qualité de vie des patientes. Cependant, une résistance aux traitements endocriniens par sélection clonale s'installe au cours du

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).

traitement. Il est donc important de rendre disponibles de nouveaux traitements aux mécanismes d'action différents de ceux déjà remboursés. Pour les femmes ne pouvant recevoir un inhibiteur des CDK 4/6 en association avec un IA non stéroïdien selon les indications de paiement actuelles, l'inscription de l'association abémaciclib/fulvestrant comblerait un besoin de santé.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'abémaciclib, en association avec le fulvestrant, est démontrée pour le traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant progressé durant une thérapie endocrinienne.

#### **Motifs de la position unanime**

- L'association abémaciclib/fulvestrant prolonge la survie médiane sans progression de 7,1 mois comparativement au fulvestrant seul. La diminution de 44,7 % du risque de progression ou de décès est jugée cliniquement significative.
- L'ajout de l'abémaciclib au fulvestrant entraîne des effets indésirables additionnels, dont des troubles hématologiques et gastro-intestinaux, mais leur prise en charge est possible par une réduction de la dose, l'arrêt temporaire du traitement ou l'ajout de traitement de support.
- L'ajout de l'abémaciclib au fulvestrant semble nuire à la qualité de vie des patientes en raison de la diarrhée, mais celle-ci peut être prise en charge.
- L'abémaciclib en association avec le fulvestrant représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie.

#### **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 \$. Celui d'une seringue préremplie de 250 mg de solution injectable de fulvestrant est de 576,55 \$. Le coût pour 28 jours de traitement avec abémaciclib, à raison de 150 mg deux fois par jour, est de 5 332 \$. Celui du fulvestrant administré à la dose de 500 mg aux jours 1 et 15 du premier cycle, puis au jour 1 des cycles suivants, est de 2 306 \$ et 1 153 \$ pour le premier cycle et les suivants, respectivement. Ainsi, le coût de traitement de l'association abémaciclib/fulvestrant pour le premier cycle de 28 jours est de 7 637 \$ et de 6 484 \$ pour les cycles suivants. Il est supérieur à celui de l'association évérolimus/exémestane (5 244 \$).

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/fulvestrant comparativement au fulvestrant seul ainsi qu'aux associations évérolimus/exémestane et palbociclib/fulvestrant, pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- dont la maladie a progressé pendant ou suivant l'arrêt d'un traitement endocrinien. L'association palbociclib/fulvestrant et le fulvestrant n'étant pas inscrits sur les listes, ces comparateurs ne sont pas retenus pour évaluer l'efficacité de l'abémaciclib/fulvestrant. Ainsi, l'INESSS considère que seule la comparaison avec l'association évérolimus/exémestane est d'intérêt pour évaluer son efficacité, car elle constitue actuellement le traitement de choix pour cette indication.

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).



Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de l'analyse pharmacoéconomique du fabricant soit adéquate, la comparaison avec l'association évérolimus/exémestane repose sur les résultats d'une méta-analyse en réseau dont les conclusions ne sont pas retenues compte tenu de ses limites méthodologiques importantes. Aussi, la comparaison indirecte ajustée par appariement soumise par le fabricant n'est pas retenue à cause des limites méthodologiques importantes précédemment mentionnées. Par conséquent, à partir de cette analyse, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficacité de l'association abémaciclib/fulvestrant comparativement à celle-ci.

Cependant, malgré l'absence de données comparatives robustes portant sur la comparaison des associations abémaciclib/fulvestrant et évérolimus/exémestane, une analyse coût-conséquences a été réalisée. Elle a pour objectif de considérer, en parallèle, les coûts et conséquences propres à chacune de ces associations.

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/fulvestrant et évérolimus/exémestane pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes ayant progressé sous une thérapie endocrinienne ou dans les 12 mois suivant un traitement endocrinien administré en contexte adjuvant (INESSS)**

	<b>Abémaciclib + Fulvestrant</b>	<b>Évérolimus + Exémestane</b>
<b>DONNÉES CLINIQUES</b>		
Efficacité <sup>a</sup> Survie médiane sans progression Survie médiane globale	16,4 mois Non atteinte (suivi médian : 19,5 mois)	11 mois 31 mois (suivi médian de 39,3 mois)
Profil d'innocuité (EI de grade 3 ou plus)	- Neutropénie (26,5 %) - Diarrhée (13,4 %) - Leucopénie (8,8 %)	- Stomatite (8 %) - Hyperlipidémie (8 %) - Anémie (6 %) - Hyperglycémie (4 %)
<b>AUTRES DONNÉES</b>		
Voie d'administration	Abémaciclib : orale Fulvestrant : intramusculaire	Évérolimus : orale Exémestane : orale
Fréquence d'administration	Abémaciclib : 2 fois par jour Fulvestrant : une injection toutes les 2 semaines (cycle 1); une injection toutes les 4 semaines (cycles suivants)	Évérolimus : une fois par jour Exémestane : une fois par jour
Suivis médicaux nécessaires spécifiques aux traitements	- Suivi des neutrophiles toutes les 2 semaines pour les 2 premiers cycles, puis tous les mois <sup>b</sup> - Suivis médicaux pour les diarrhées durant les premiers cycles	Bilan lipidique avant de débiter le traitement, 2 mois après le début du traitement, puis tous les 6 mois.
<b>DONNÉES ÉCONOMIQUES</b>		
Coût par cycle de 28 jours de traitement	Cycle 1 : 7 637 \$ Cycles suivants : 6 484 \$	5 244 \$
Coût moyen de traitement <sup>c</sup>	116 753 \$	62 709 \$

EI : Effets indésirables; RH+/HER2- : Présence de récepteurs hormonaux et absence du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain.

a Les données cliniques, mises en parallèle de manière naïve, sont issues de MONARCH 2 (Sledge 2018) et de BOLERO-2 (Yardley 2013, Piccart 2014) pour les associations abémaciclib/fulvestrant et évérolimus/exémestane, respectivement.

b En l'absence de neutropénie de grade 3 ou plus durant les 6 premiers cycles, il est possible, selon les experts, de ne vérifier la formule sanguine complète que tous les 3 mois par la suite.

c Estimée à partir de la survie médiane sans progression pour chacune des associations.

Bien que l'INESSS ne puisse se prononcer sur l'efficacité comparative de ces associations, il ressort de cette analyse que la nature des effets indésirables observés est différente. Ainsi, en raison des profils d'innocuité distincts, les suivis médicaux de ces associations varient et certaines patientes pourraient bénéficier davantage d'un profil que de l'autre. Sur le plan économique, le coût annuel de traitement à l'abémaciclib/fulvestrant (99 554 \$) est supérieur à celui de l'évérolimus/exémestane (68 363 \$) et le coût de traitement pourrait être, en moyenne, supérieur d'environ 54 000 \$.

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. Celle-ci vise le remboursement de l'association abémaciclib/fulvestrant pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après un traitement endocrinien. 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
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Prévalence du cancer du sein à un stade précoce	s. o.	0-2 ans : 9 290 <sup>a</sup> 2-5 ans : 11 933 <sup>a</sup> 5-10 ans : 15 854 <sup>a</sup>
Probabilité annuelle de récurrences distantes	s. o.	1 à 5 ans : 5,2 % 5 à 10 ans : 2,4 %
Incidence du cancer du sein	6 560	s. o.
Proportion de cancers RH+/HER2-	■ %	73,2 %
Proportion de femmes assurées par le régime public	■ %	52,6 %
<i>POPULATION RÉCIDIVANT UN AN APRÈS UN TRAITEMENT ENDOCRINIEN ADMINISTRÉ DANS UN CONTEXTE ADJUVANT OU NÉOADJUVANT</i>		
Proportion de personnes récidivant dans l'année suivant un traitement endocrinien administré dans un contexte adjuvant ou néoadjuvant	■ %	85 %
Proportion de personnes recevant un traitement endocrinien en monothérapie en 1 <sup>re</sup> intention de la maladie métastatique (3 ans)	■ %, ■ %, ■ %	40 %, 30 %, 20 %
Proportion de personnes ne répondant pas à ce traitement endocrinien	■ %	78,6 %
Nombre de personnes à traiter en 2 <sup>e</sup> intention de la maladie métastatique (3 ans)	s. o.	154, 115 et 77
<i>POPULATION RÉCIDIVANT DANS L'ANNÉE SUIVANT UN TRAITEMENT ENDOCRINIEN ADMINISTRÉ EN CONTEXTE ADJUVANT OU AU COURS D'UN TRAITEMENT ENDOCRINIEN</i>		
Proportion de personnes récidivant au cours d'un traitement endocrinien ou dans l'année suivant un traitement endocrinien administré en contexte adjuvant	■ %	10 %
Nombre de personnes à traiter après une récurrence suivant un traitement endocrinien administré en contexte adjuvant (3 ans)	s. o.	58, 58 et 58
<i>POPULATION TOTALE ADMISSIBLE</i>		
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	■, ■ et ■	212, 173 et 135
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		

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).

Parts de marché des traitements comparateurs (3 ans)		
Tamoxifène et IANS	■ %, ■ %, ■ %	10 %, 10 % et 10 %
Évérolimus/exémestane	■ %, ■ %, ■ %	75 %, 75 % et 75 %
Chimiothérapie	■ %	15 %, 15 % et 15 %
Parts de marché d'abémaciclib/fulvestrant (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	50 %, 55 % et 60 %
Provenance des parts de marché	Évérolimus/exémestane	Évérolimus/exémestane
<b>COÛT DES TRAITEMENTS</b>		
Coût moyen de traitement par personne		
Abémaciclib/fulvestrant	■ \$	116 753 \$
Évérolimus/exémestane	■ \$	62 709 \$

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.

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

Le fabricant estime que le traitement de ■ patientes aurait un impact budgétaire net sur trois 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 mise à jour des données de prévalence du cancer du sein métastatique utilisées dans l'évaluation de l'association palbociclib/IA non stéroïdien en première intention a été effectuée. Cette approche permet également de distinguer précisément les deux populations admissibles à recevoir l'association abémaciclib/fulvestrant, c'est-à-dire les femmes ayant progressé au cours d'un traitement endocrinien adjuvant ou néoadjuvant et celles ayant progressé dans l'année suivant un traitement endocrinien adjuvant ou au cours d'un traitement endocrinien administré pour la maladie métastatique. Cette modification diminue les coûts estimés.
- Proportion de femmes assurées par le régime public : Un taux plus faible que celui estimé par le fabricant est retenu, en considérant l'âge des personnes incluses dans l'étude MONARCH 2. Ce changement se traduit par une diminution des coûts estimés.
- Parts de marché de l'association abémaciclib/fulvestrant : Les experts consultés estiment qu'elles seraient supérieures à celles prédites par le fabricant en raison de son profil d'innocuité pouvant être plus avantageux pour certaines patientes. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Coût moyen de traitement par patiente : Les coûts de traitement par les associations abémaciclib/fulvestrant et évérolimus/exémestane sont estimés à partir des survies médianes sans progression de l'étude MONARCH 2 et de l'analyse finale de l'étude BOLERO-2, respectivement. Cette modification augmente les coûts estimés.

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).

**Impacts budgétaires de l'inscription de Verzenio<sup>MC</sup> en association avec Faslodex<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes ayant progressé durant une thérapie endocrinienne ou dans les 12 mois suivant un traitement endocrinien administré en contexte adjuvant (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a,b</sup>	9 088 294 \$	11 445 586 \$	9 895 875 \$	30 429 755 \$
Nombre de personnes <sup>c</sup>	106	95	81	282
<b>IMPACT NET<sup>d</sup></b>				
RAMQ	2 500 837 \$	5 532 412 \$	4 862 064 \$	12 895 313 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>e</sup>			7 394 422 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>f</sup>			14 033 912 \$

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 Les estimations comprennent le coût de l'abémaciclib et du fulvestrant. En considérant uniquement le coût de l'abémaciclib, l'impact brut sur trois ans serait plutôt de 24 750 915 \$.

c Nombre de patients qui commencent le traitement chaque année. Il convient de noter qu'un patient est traité plus d'un an et que, par conséquent, les coûts de traitement se répercutent sur l'année suivante.

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

e Les estimations tiennent compte d'un pourcentage de récurrences du cancer du sein plus faible, provenant de l'étude Brewster (2008), avec un taux de récurrences dans les premiers 5 ans de 2,9 %, puis de 1,6 % entre 5 et 10 ans suivant le diagnostic.

f Les estimations tiennent compte de proportions plus élevées de patientes recevant un traitement endocrinien en première intention (40 %, 35 % et 30 % les années 1, 2 et 3, respectivement).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 12,9 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ durant les trois premières années suivant l'inscription de l'abémaciclib administré en association avec le fulvestrant. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 282 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 le fulvestrant, pour le traitement, du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant progressé durant une thérapie endocrinienne, si les 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**

- L'association abémaciclib/fulvestrant prolonge la survie médiane sans progression de 7,1 mois comparativement au fulvestrant seul, chez les patientes atteintes d'un cancer RH+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant progressé durant une thérapie endocrinienne.
- L'association abémaciclib/fulvestrant entraîne plus de toxicités hématologiques et gastro-intestinales que le fulvestrant seul, mais ces dernières peuvent être prises en charge.
- Le suivi clinique associé à l'abémaciclib/fulvestrant est plus serré que celui requis par 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).

prise du fulvestrant seul.

- L'ajout de l'abémaciclib au fulvestrant semble nuire à la qualité de vie des patientes en raison de la diarrhée, mais celle-ci peut être prise en charge.
- L'association de l'abémaciclib avec le fulvestrant représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie.
- Faute de données comparatives robustes, l'efficacité de l'association abémaciclib/fulvestrant comparativement à celle de l'évérolimus/exémestane n'a pu être évaluée adéquatement. L'efficacité relative entre ces associations est inconnue et le coût de traitement de l'abémaciclib/fulvestrant semble supérieur. L'INESSS ne peut dire si ce coût additionnel est justifié. Par ailleurs, l'association évérolimus/exémestane n'avait pas été jugée efficace lors de son évaluation ([INESSS, 2014](#)).
- L'inscription de l'abémaciclib, en association avec le fulvestrant, engendrerait des coûts sur trois ans d'environ 12,9 M\$ sur le budget de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Verzenio<sup>MC</sup>, en association avec le fulvestrant, pour le traitement du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique, constitue une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié, si le fulvestrant est inscrit sur les listes et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Il convient de noter qu'une version multisource de l'évérolimus est en cours d'évaluation par Santé Canada. Un prix inférieur de l'évérolimus diminuerait l'efficacité de l'association abémaciclib/fulvestrant comparativement à celle de l'évérolimus/exémestane.
- Chaque réduction de 1 % du prix de l'abémaciclib diminue de 247 509 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- L'INESSS a émis une recommandation en avril 2019 pour l'ajout d'une indication à Ibrance<sup>MC</sup> (palbociclib) en association avec le fulvestrant, pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique. La ministre a sursis à sa décision. Advenant son remboursement, il deviendrait le meilleur comparateur de l'association abémaciclib/fulvestrant.

#### Comparaison avec l'association palbociclib/fulvestrant

- Les deux méta-analyses en réseau (Huang) et la comparaison indirecte (Petrelli) nous renseignent sur la comparaison entre l'abémaciclib/fulvestrant et le palbociclib/fulvestrant. L'hétérogénéité entre les études MONARCH 2 et PALOMA-3 (Turner 2015, Turner 2018) est faible en raison de la similarité des critères d'inclusion et d'exclusion et de la confirmation du statut RH+ et HER2-. Les résultats suggèrent que les associations abémaciclib/fulvestrant et palbociclib/fulvestrant procurent une survie sans progression similaire. Cependant, les résultats de survie globale comparatifs sont empreints d'une certaine incertitude en raison de l'immaturité des données de l'étude MONARCH 2 ainsi que du non-respect de l'hypothèse de proportionnalité des risques, ce qui en rend l'interprétation difficile. L'innocuité comparative a aussi été évaluée; les résultats suggèrent une fréquence accrue des diarrhées de grade 3 ou 4 avec l'abémaciclib, par rapport au palbociclib.

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).

- Selon les conclusions des études, l'efficacité de ces associations serait comparable, pour un profil d'innocuité désavantageux avec l'abémaciclib. Le coût de traitement de ces associations serait sensiblement identique. En ce qui concerne l'impact budgétaire, advenant l'introduction simultanée des deux associations dans le marché, les parts de marché de l'association abémaciclib/fulvestrant seraient différentes de celles considérées dans notre analyse. En tenant compte des avantages et des inconvénients propres à chacun, les experts consultés sont d'avis que le marché spécifique au traitement du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant progressé durant une thérapie endocrinienne serait partagé à raison de 70 % pour le palbociclib/fulvestrant et 30 % pour l'abémaciclib/fulvestrant. Compte tenu de ces éléments, au lieu d'un impact budgétaire d'environ 12,9 M\$, des coûts additionnels d'environ 3,9 M\$ attribuables au remboursement de l'association abémaciclib/fulvestrant s'ajouteraient au budget de la RAMQ.

#### Faslodex<sup>MC</sup>

- Le fulvestrant (Faslodex<sup>MC</sup>, AZC) est un régulateur négatif des RE qui s'administre par voie intramusculaire. En se liant à ces récepteurs, il induit un changement de la conformation conduisant à leur dégradation.
- L'INESSS recommande l'inscription de Verzenio<sup>MC</sup>, en association avec le fulvestrant. Or, le fulvestrant n'est pas inscrit sur les listes des médicaments. Son inscription est donc un prérequis à l'inscription de l'abémaciclib.
- Santé Canada a récemment émis des avis de conformité pour des versions génériques de fulvestrant. Un prix inférieur de fulvestrant augmenterait l'efficacité de l'association et diminuerait son impact budgétaire.

L'indication reconnue pour le paiement proposée pour Faslodex<sup>MC</sup> est la suivante :

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, selon l'indication reconnue pour l'abémaciclib.

#### **PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**

- **Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR, et coll.** Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(16):1179-83.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer** : Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto, ON : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;228-47.
- **Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et coll.** SEER cancer statistics review, 1975-2014, National Cancer Institute. [En ligne. Page consultée en février 2019] [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/).
- **Huang HW, Huang LS, Xu QN, et coll.** CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine* 2019;98(1):e13909.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Afinitor<sup>MC</sup> – Cancer du sein avancé ou métastatique. Québec. QC : INESSS; 2014. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Fevrier\\_2014/Afinitor\\_2014\\_02\\_CAV.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2014/Afinitor_2014_02_CAV.pdf)

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).

- **Kaufman P, Toi M, Neven P, et coll.** Health-related quality of life in MONARCH 2 : abemaciclib plus fulvestrant in women with HR+, HER2- advanced breast cancer who progressed on endocrine therapy. American Society of Clinical Oncology; June 1-5, 2018.
- **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.
- **Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et coll.** Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. Ann Oncol. 2014;25(12):2357–62.
- **Reinert T, Barrios CH.** Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. Ther Adv Med Oncol 2015.7(6):304-20.
- **Seidman AD, Bordeleau L, Fehrenbacher L, et coll.** National cancer institute breast cancer steering committee working group report on meaningful and appropriate end points for clinical trials in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2018;JCO1800242.
- **Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et coll.** MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol 2017;35(25):2875-84.
- **Turner NC, Ro J, André F, et coll.** Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2015;373(3):209-19.
- **Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et coll.** Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med 2018;379(20):1926-36.
- **Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, 3rd, Baselga J et coll.** Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Adv Ther 2013;30(10):870-84.

*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).