

KISQALI^{MC} – Cancer du sein avancé ou métastatique

Avis transmis au ministre en mai 2018

Marque de commerce : Kisqali

Dénomination commune : Ribociclib (succinate de)

Fabricant : Novartis

Forme : comprimé

Teneur : 200 mg

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – 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 au ministre d'inscrire Kisqali^{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 la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à maintenir un rapport entre son coût et son efficacité acceptable par rapport à son comparateur.

Indication reconnue

- ◆ en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, pour le traitement de première intention du cancer du sein au stade avancé 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 subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.

Les autorisations sont données pour une dose maximale quotidienne de ribociclib de 600 mg pendant les 21 premiers jours de chaque cycle de 28 jours.

Il est à noter que le ribociclib 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

Kisqali^{MC} est utilisé 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, la 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 inhibiteur de l'aromatase (Femara^{MC}, Arimidex^{MC} ou Aromasin^{MC}) a longtemps représenté le traitement de référence pour ces patientes, mais a récemment été remplacée par l'Ibrance^{MC}, en association avec un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.

Les résultats d'une bonne étude démontrent que l'ajout de Kisqali^{MC} à Femara^{MC} permet de retarder la progression de la maladie des patientes de 9,3 mois, comparativement à Femara^{MC}. Toutefois, on ne sait pas si l'usage de ce traitement prolonge leur vie. De plus, il est important de mentionner que Kisqali^{MC} provoque des effets indésirables hématologiques, c'est-à-dire au niveau des globules blancs et rouges. Cependant, la qualité de vie des patientes ne semble pas se détériorer de façon plus importante avec Kisqali^{MC} et Femara^{MC}, qu'avec Femara^{MC} pris seul. Compte tenu de l'inscription récente d'Ibrance^{MC}, Kisqali^{MC} représenterait une option de traitement supplémentaire pour les patientes atteintes de ce type de cancer du sein à un stade avancé ou métastatique.

Le coût de traitement de Kisqali^{MC} en ajout à Femara^{MC} est très élevé. Il est cependant plus faible que celui d'Ibrance^{MC} en ajout à Femara^{MC}, et ce, pour des bénéfices jugés comparables. Toutefois, pour certaines patientes, le suivi médical avec Kisqali^{MC} en ajout à Femara^{MC} pourrait être plus exigeant. Somme toute, le rapport entre son coût et son efficacité (effets réels sur le patient) est jugé favorable. Par ailleurs, au cours des 3 prochaines années, l'inscription de Kisqali^{MC} réduirait les dépenses d'environ 900 000 dollars sur le budget de la RAMQ, pour traiter environ 82 personnes.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie à ce stade, 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. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable, afin de permettre d'aider le plus de personnes possible dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Kisqali^{MC} dans la mesure où le fabricant contribue au maintien d'un fardeau économique favorable pour le système de santé.

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 hypothèses cliniques

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).

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

Le ribociclib est un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6, qui empêche 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 le létrozole pour le traitement endocrinien de première intention du cancer du sein avancé ou métastatique exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), chez la femme ménopausée ». Il s'agit de la première évaluation de Kisqali^{MC} par l'INESSS, laquelle a commencé avant l'octroi de l'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 avec présence de récepteurs hormonaux (RH+) sans surexpression de HER2 (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 généralement incurable. Son traitement vise principalement à prolonger la survie tout en maintenant la qualité de vie. L'hormonothérapie à base d'un inhibiteur de l'aromatase 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}) en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, tel que le létrozole (Femara^{MC} et versions génériques) ou l'anastrozole (Arimidex^{MC} et versions génériques).

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude MONALEESA-2 (Hortobagyi 2016), complétée par les affiches d'Hortobagyi (2017) et de Verma (2017), a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, une méta-analyse en réseau ainsi qu'une comparaison indirecte ajustée par appariement, non publiées, soumises en appui de l'analyse pharmacoéconomique, ont été appréciées.

L'étude MONALEESA-2 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 ribociclib/létrozole à celles du létrozole pour le traitement de première intention du cancer du sein RH+/HER2- à un stade avancé ou métastatique chez la femme ménopausée. Les 668 femmes incluses dans l'étude ne devaient pas avoir reçu de thérapie systémique antérieure pour la maladie avancée, ni de létrozole ou d'anastrozole en traitement néoadjuvant ou adjuvant au cours des 12 mois précédents.

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).

Elles devaient présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1, ainsi qu'une maladie mesurable selon les critères RECIST version 1.1 ou une lésion osseuse lytique. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la présence ou l'absence de métastases au foie ou aux poumons. Le ribociclib à raison d'une dose quotidienne de 600 mg était administré pendant les 21 premiers jours de chaque cycle de 28 jours. Les patientes ont reçu le létrozole à raison d'une dose quotidienne de 2,5 mg en continu. 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 interrompue temporairement ou la dose du ribociclib pouvait être réduite. Les patientes du groupe létrozole ne pouvaient pas recevoir l'association ribociclib/létrozole 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 ont été observés. Les principaux résultats de l'analyse intermédiaire obtenus après un suivi médian de 15,3 mois, ainsi que ceux d'une mise à jour effectuée après 26,4 mois (Hortobagyi 2017), selon une population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude MONALEESA-2 (Hortobagyi 2016, Hortobagyi 2017)

Paramètre d'efficacité	Ribociclib et létrozole (n = 334)	Létrozole (n = 334)	RRI (IC95 %) ou valeur p
ANALYSE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 15,3 MOIS			
Survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs	Non atteinte	14,7 mois	0,56 (0,43 à 0,72) p = 3,29x10 ^{-6 a}
Réponse tumorale objective ^{b,c}	40,7 %	27,5 %	p < 0,001
ANALYSE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 26,4 MOIS			
Survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs	25,3 mois	16,0 mois	0,57 (0,46 à 0,70) p = 9,63x10 ⁻⁸
Survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant	██████████	██████████	0,56 (0,42 à 0,77) p = 1,07x10 ⁻⁴
Survie médiane globale	Non atteinte	33,0 mois	0,75 (0,52 à 1,08) p = 0,059 ^d
Réponse tumorale objective ^{b,c}	42,5 %	28,7 %	p = 9,18x10 ⁻⁵

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Critère d'arrêt selon Haybittle-Peto; requiert un RRI ≤ 0,56 et une valeur p < 1,29x10⁻⁵.

b Résultat d'évaluation par les investigateurs.

c 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).

d Les résultats obtenus n'ont pas atteint le seuil de significativité prédéfini de 0,0000315.

Les éléments clés relevés lors de 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 caractéristique du ribociclib, l'insu pourrait avoir été compromis. Toutefois, la révision des données d'imagerie par un comité indépendant atténue le biais potentiel.
- La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement selon des éléments jugés pertinents et les patientes sont généralement bien réparties entre les groupes.

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'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.

Au regard de la validité externe, les éléments suivants ont été relevés :

- Au moment d'amorcer l'étude, le létrozole était un comparateur adéquat puisqu'il s'agissait d'une thérapie de première intention couramment utilisée.
- L'essai inclut un nombre important de sujets.
- Les caractéristiques de base des patientes sont suffisamment détaillées. Celles-ci ont un âge médian de 62 ans, un statut de performance selon l'ECOG de 0 (61 %) ou 1 (39 %) et 99 % d'entre elles présentent un cancer du sein de stade IV (métastatique).
- Bien que les patientes incluses présentent certaines caractéristiques qui diffèrent de celles qui seraient observées en pratique, telles qu'un pourcentage plus élevé de femmes présentant une atteinte viscérale ainsi qu'une exposition au tamoxifène plus importante, les experts estiment que la population étudiée correspond en grande proportion à celle qui serait traitée au Québec à ces stades de la maladie, ce qui appuie la validité externe.

Les résultats obtenus après un suivi médian de 26,4 mois démontrent que l'ajout du ribociclib au létrozole prolonge la survie médiane sans progression de 9,3 mois par rapport au létrozole 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 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 ribociclib/létrozole procure des bénéfices sur la survie sans progression dans la plupart des sous-groupes.

Par ailleurs, l'ajout du ribociclib au létrozole permet à une proportion plus importante de patientes d'obtenir une réponse tumorale objective, comparativement au létrozole seul. 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, l'ajout du ribociclib au létrozole entraîne davantage d'événements indésirables. Après un suivi médian de 15,3 mois, les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés avec l'association ribociclib/létrozole, comparativement au létrozole seul, incluent la neutropénie (59,3 % contre 0,9 %), la leucopénie (21 % contre 0,6 %), l'élévation de l'alanine aminotransférase (9,3 % contre 1,2 %), la lymphopénie (6,9 % contre 0,9 %) et l'élévation de l'aspartate aminotransférase (5,7 % contre 1,2 %). Parmi les patientes ayant reçu le ribociclib à la dose de 600 mg, un allongement de l'intervalle QTcF de plus de 60 msec est survenu chez 9 patientes (2,7 %), et 11 patientes (3,3 %) ont présenté un allongement de l'intervalle QTcF à plus de 480 msec. Aucun événement de torsade de pointe n'a toutefois été rapporté. Une mort subite est survenue chez une patiente présentant un allongement de l'intervalle QTcF de grade 2 accompagné d'une hypokaliémie de grade 3. Le pourcentage de patientes ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est supérieur dans le groupe ayant reçu l'association ribociclib/létrozole (7,5 % contre 2,1 %). Des réductions de doses du ribociclib ont été rapportées chez 53,9 % des sujets. Le profil d'innocuité du ribociclib demeure similaire après un suivi médian de 26,4 mois. De l'avis des experts, la toxicité 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).

ribociclib s'apparente à celle du palbociclib, mais requiert un suivi supplémentaire par électrocardiographie.

Des données de qualité de vie, issues de l'étude MONALEESA-2 après un suivi médian de 26,4 mois, ont été présentées au congrès annuel de l'*American Society for Clinical Oncology* (ASCO) (Verma 2017). Le questionnaire utilisé, soit le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), est reconnu et validé. Notons qu'au moins 90 % des sujets ont répondu au questionnaire à chacune des évaluations, et ce, jusqu'au cycle 19. Il ressort notamment de cette analyse qu'aucune différence significative de qualité de vie n'est observée entre les groupes, ce qui suggère que l'ajout du ribociclib au létrozole ne la modifie pas.

Comparaison avec d'autres agents

En l'absence d'une étude comparative entre le ribociclib et le palbociclib, le fabricant a soumis une analyse indirecte ajustée par appariement comparant l'association ribociclib/létrozole à l'association palbociclib/létrozole ainsi qu'une méta-analyse en réseau comparant l'association ribociclib/létrozole aux différentes thérapies endocriniennes et à la chimiothérapie. Depuis la récente inscription du palbociclib aux listes, la comparaison avec les inhibiteurs de l'aromatase et la chimiothérapie n'est plus pertinente pour les aspects pharmacoéconomiques. Ainsi, en raison du contexte actuel, l'INESSS privilégie la comparaison indirecte ajustée par appariement.

La comparaison indirecte a pour objectif de comparer les données de l'étude MONALEESA-2 à celles des études PALOMA-1 (Finn 2015) et PALOMA-2 (Finn 2016), en réalisant des ajustements pour les différences dans les populations de patients et la méthodologie des études. L'appariement a été effectué selon plusieurs facteurs pronostics pertinents, notamment l'âge, le statut de performance selon l'ECOG, l'intervalle de temps depuis la dernière récurrence, la présence de métastases au niveau viscéral, le nombre de sites métastatiques ainsi que les traitements antérieurs. Suivant l'appariement, la taille de l'échantillon des sujets comparés demeure acceptable.

Malgré certaines incertitudes, cette analyse a été retenue pour comparer les deux traitements quant à la survie sans progression. Il appert notamment qu'aucune différence n'est observée sur ce paramètre entre le ribociclib et le palbociclib, tous deux administrés en association avec le létrozole. Compte tenu de nature exploratoire de la comparaison portant sur la survie globale, cette comparaison n'a pas été retenue. Le manque significatif d'événements de décès dans l'étude MONALEESA-2 ne fournit pas la puissance nécessaire à l'analyse comparative sur la survie globale.

En conclusion, l'INESSS reconnaît une efficacité similaire entre le ribociclib et le palbociclib quant à la survie sans progression.

Besoin de santé

Le ribociclib 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, le suivi supplémentaire par électrocardiographie en raison des risques cardiovasculaires défavorise le ribociclib. Tout comme le palbociclib, le ribociclib permettrait de retarder le recours à une chimiothérapie conventionnelle.

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).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis que le ribociclib, en association avec le létrozole, satisfait au critère de la valeur thérapeutique 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 ribociclib/létrozole prolonge la survie médiane sans progression de 9,3 mois, comparativement au létrozole. La diminution du risque de progression ou de décès est jugée cliniquement significative.
- L'ajout du ribociclib au létrozole ne semble pas modifier la qualité de vie des patientes.
- L'ajout du ribociclib au létrozole entraîne des effets indésirables additionnels, principalement d'ordre hématologique, mais leur prise en charge par une réduction de la dose ou un arrêt temporaire du traitement est possible. Le risque d'allongement de l'intervalle QTcF représente une source d'inquiétude, mais la surveillance clinique de cet effet est bien établie.
- En raison de la récente inscription du palbociclib, le ribociclib représente tout au plus 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 de 200 mg de ribociclib est de 99,21 \$. À raison de 600 mg par jour pendant 21 jours sur un cycle de 28 jours et associé au létrozole, son coût de traitement par cycle est de 6 289 \$. Il est le même que celui du palbociclib associé au létrozole, alors qu'il est supérieur à celui des inhibiteurs de l'aromatase (36 \$ à 39 \$).

Du point de vue pharmacoeconomique, 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 ribociclib/létrozole comparativement au létrozole, à l'association palbociclib/létrozole et aux autres inhibiteurs de l'aromatase pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé ou métastatique. Toutefois, l'INESSS considère seulement la comparaison avec le palbociclib/létrozole, car il constitue le comparateur le plus pertinent. De plus, bien que reconnaissant une efficacité similaire aux deux associations, 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 ribociclib/létrozole. 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 ribociclib/létrozole et palbociclib/létrozole pour le traitement du cancer du sein métastatique RH+/HER2- (INESSS)

	Ribociclib/létrozole	Palbociclib/létrozole
CONSÉQUENCES CLINIQUES		
Nombre de prises orales	Identique : 21 prises par cycle de 28 jours	
Efficacité	Efficacité similaire	
Innocuité	Profil comparable, mais l'association avec le ribociclib requiert un suivi supplémentaire par électrocardiographie.	
Coûts		
Coût de traitement par cycle de 28 jours ^a	6 289 \$	6 289 \$
Coût de traitement moyen par cycle de 28 jours ^b	5 439 \$	6 289 \$
Coût de suivi		
Hémogrammes	Coût légèrement plus élevé chez les patientes avec le ribociclib, en raison d'une fréquence des tests plus importante à partir du 6 ^e cycle.	
Électrocardiogramme	Faible coût en raison d'un test effectué au moins une fois par cycle. Les coûts de perte de productivité sont marginaux et difficilement quantifiables.	Sans objet

a Coût théorique calculé à partir de la monographie du produit, soit selon la posologie de 600 mg par jour pendant 21 jours sur un cycle de 28 jours.

b Coût fondé sur la dose quotidienne moyenne de ribociclib reçue par les patientes (■ mg) dans l'étude MONALEESA-2. Cela représente une dose journalière moyenne de ■ % de la dose prévue. Dans le cas de palbociclib, puisque tous les comprimés sont au même prix, le coût de traitement reste inchangé quelle que soit la réduction de dose.

Il ressort de cette analyse que les conséquences cliniques des associations seraient comparables, à l'exception du suivi supplémentaire requis avec l'association ribociclib/létrozole. Bien que celle-ci puisse notamment engendrer des coûts additionnels marginaux, tant en ressources du système de soins qu'en pertes de productivité pour les patientes, il est estimé qu'elle est globalement moins coûteuse que l'association palbociclib/létrozole. De fait, son coût de traitement moyen est significativement inférieur, puisqu'il est proportionnel à la dose administrée. Ainsi, il est jugé que l'association ribociclib/létrozole constitue une stratégie efficiente comparativement à celle palbociclib/létrozole.

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 ribociclib/létrozole pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé 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.

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).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population prévalente de sexe féminin, ménopausée, atteinte de cancer du sein avancé (récidivant ou métastatique)	2 375, 2 393 et 2 411	s.o.
Nombre de cas de cancers du sein métastatique incidents ou récurrents	s.o.	1 147
Proportion de RH+/HER2-	■ %	73,27 %
Proportion de femmes ménopausées admissibles au traitement	s.o.	70 %
Proportion de patientes couvertes par la RAMQ	■ %	71,4 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	■, ■ et ■	420, 420 et 420
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Répartition du marché de l'association palbociclib/létrozole (3ans) ^a	■ %, ■ % et ■ %	40 %, 50 % et 60 %
Parts de marché de l'association ribociclib/létrozole (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	3,5 %, 6 % et 10 %
Principale provenance des parts de marché	Palbociclib/létrozole à ■ %	Palbociclib/létrozole à 99 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement ^a par cycle de 28 jours		
Ribociclib/létrozole	■ \$	5 494 \$
Palbociclib/létrozole	■ \$	6 344 \$
Durée moyenne de traitement avec l'association ribociclib/létrozole	■ mois	24 mois ^c

s.o. : Sans objet.

- a Parts de marché extrapolées sur les trois prochaines années, dans la situation où l'association ribociclib/létrozole n'est pas remboursée.
- b Coût fondé sur la dose quotidienne moyenne de ribociclib reçue par les patientes (■ mg) dans l'étude MONALEESA-2. Cela représente une dose journalière moyenne de ■ % de la dose prévue. Dans le cas de palbociclib, puisque tous les comprimés sont au même prix, le coût de traitement reste inchangé quelle que soit la réduction de dose.
- c Sur un horizon temporel de 3 ans, les patients prendraient l'association en moyenne pendant 24 mois; son coût de traitement serait étalé sur cette période.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patientes, une réduction des dépenses sur trois ans de ■ M\$ est estimée pour 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 cas incidents de cancer du sein : L'INESSS privilégie une approche par les données d'incidence, car elle permet de mieux capter les patientes en première intention de traitement. Ce changement réduit le nombre de patientes ciblées, et, donc, l'impact net.
- Parts de marché de l'association ribociclib/létrozole : Les experts consultés estiment qu'elles seraient moindres que celles prédites par le fabricant, en raison du suivi supplémentaire requis par cette association. La modification a pour effet de diminuer les coûts estimés.
- Coût des traitements : Les estimations sont réalisées en considérant que toutes les patientes ne commenceront pas leur traitement au début de l'année, ce qui réduit les estimations.

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 Kisqali^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement du cancer du sein métastatique RH+/HER2- (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	520 157 \$	1 932 012 \$	3 789 716 \$	6 241 884 \$
Nombre de patientes	15	40	82	82 ^c
IMPACT NET^d				
RAMQ	-75 248 \$	-279 481 \$	-548 142 \$	-902 871 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^e			-1 083 444 \$
	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^f			-722 296 \$

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

b Les estimations comprennent le coût du ribociclib et du létrozole. En considérant uniquement le coût du ribociclib, l'impact brut sur trois ans serait de 6 197 603 \$

c Le nombre total de patientes est basé sur l'hypothèse selon laquelle elles poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

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

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de parts de marché rehaussée de 20 %.

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de parts de marché réduite de 20 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, une réduction des dépenses de 902 870 \$ serait prévue pour le budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du ribociclib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 82 patientes seraient traitées au cours de ces années.

Perspective du patient

Lors de l'évaluation du ribociclib, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patients ou de groupes de patients. Par conséquent, cette perspective repose sur des éléments provenant de groupes de patients rapportés lors de l'évaluation du ribociclib par le comité du *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR).

Le cancer du sein à un stade avancé ou métastatique a des conséquences importantes et débilantes sur la qualité de vie des patientes. Celles-ci évoquent que la maladie provoque notamment de la fatigue, de l'insomnie, de la faiblesse musculaire et de la douleur osseuse, ce qui les contraint à restreindre leurs activités, à abandonner leur emploi ou à demeurer à la maison. Les patientes rapportent un besoin d'options de traitement efficaces qui contrôlent la maladie, réduisent les symptômes et permettent de vivre avec une meilleure qualité de vie que si elles recevaient une chimiothérapie traditionnelle. Avoir la possibilité de choisir un traitement parmi diverses options offertes est considéré comme essentiel. De plus, la majorité des patientes se disent prêtes à tolérer des effets indésirables si cela peut aider leur fonctionnement quotidien global. Dans ce contexte, avoir accès à une thérapie supplémentaire retardant la progression de la maladie et ne dégradant pas la qualité de vie est jugé important. Le ribociclib correspond donc au besoin thérapeutique recherché, d'autant plus qu'il s'administre par voie orale.

Perspective du clinicien

L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité de cette thérapie repose sur des données de haut niveau de preuve. Une prolongation de 9,3 mois de la survie médiane sans progression a été observée avec l'administration de l'association ribociclib/létrozole, par rapport au létrozole. L'effet sur la survie ne peut, pour l'instant, être déterminé avec précision. Les effets indésirables associés à l'utilisation 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).

ribociclib peuvent être pris en charge. De plus, ce produit s'administre par voie orale, ce qui est un avantage pour la patiente et nécessite peu de ressources hospitalières.

Le ribociclib est le deuxième inhibiteur CDK 4/6 autorisé en première intention de traitement pour ce type de cancer au stade avancé ou métastatique. Son efficacité et son profil d'innocuité sont comparables à ceux du palbociclib. Par contre, l'utilisation du ribociclib requiert un suivi supplémentaire par électrocardiographie afin de limiter l'incidence d'effets cardiovasculaires, ce qui représente davantage de déplacements et de stress pour les patientes ainsi qu'une augmentation de la charge de travail pour le personnel hospitalier.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite aux listes des médicaments.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure du patient d'exception. Le médecin peut être appelé à faire cette demande s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour ce dernier. La demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée sur la base des conditions établies par règlement.

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit est requis et que le traitement doit être cessé dès que la maladie progresse.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux personnes atteintes d'un cancer du sein et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires à la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. 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).

préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux quant aux traitements en oncologie et à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique, en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles; il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme, dans d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines; néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

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).

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que le ribociclib représente une thérapie qu'il est responsable d'inscrire aux listes des médicaments pour le traitement du cancer du sein RH+/HER2- à un stade avancé ou métastatique, si une mesure d'atténuation du fardeau économique est mise en place; cette dernière doit viser le maintien d'un rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

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

Motifs de la position majoritaire

- L'association ribociclib/létrozole prolonge la survie sans progression médiane de 9,3 mois, comparativement au létrozole chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- à un stade avancé ou métastatique.
- L'ajout du ribociclib au létrozole ne semble pas modifier la qualité de vie des patientes.
- L'association ribociclib/létrozole entraîne plus de toxicités hématologiques de grade 3 ou 4 que le létrozole, mais ces dernières peuvent être prises en charge. Le risque d'allongement de l'intervalle QTcF est possible, mais la surveillance clinique de cet effet est bien établie.
- En raison de la récente inscription du palbociclib, le ribociclib représente tout au plus une option thérapeutique supplémentaire en première intention.
- Bien que des coûts marginaux puissent être engendrés par le suivi additionnel requis par l'association ribociclib/létrozole, comparativement à l'association palbociclib/létrozole, ceux-ci ne contrebalancent pas son coût moyen de traitement qui est inférieur, et ce, pour des bénéfices cliniques comparables. Bien qu'il ressorte de l'analyse que l'association ribociclib/létrozole est une stratégie efficace par rapport à l'association palbociclib/létrozole, il convient de noter que cette dernière avait été jugée non efficace au prix de vente garanti soumis par le fabricant.
- L'inscription du ribociclib, administré en association avec le létrozole, permettrait de réduire les dépenses sur trois ans de 902 870 \$ pour le budget de la RAMQ.
- À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription du ribociclib constituerait une décision responsable, juste et équitable dans la mesure où le fardeau économique du traitement demeure favorable par rapport à son comparateur.

Motifs de la position minoritaire

- Le ribociclib démontre une efficacité similaire au palbociclib, mais le risque d'allongement de l'intervalle QTcF représente une source d'inquiétude non négligeable.
- Le suivi supplémentaire par électrocardiographie que requiert l'utilisation du ribociclib représente davantage de déplacements et de stress pour les patientes ainsi qu'une augmentation de la charge de travail pour le personnel hospitalier. Donc, le suivi supplémentaire par électrocardiographie défavorise l'utilisation du ribociclib comparativement 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).

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'analyse coût-conséquences repose sur le prix de vente garanti du palbociclib; donc, elle ne tient pas compte d'une potentielle entente d'inscription confidentielle entre le ministre et le fabricant. Un rabais ou une ristourne pour ce médicament affecterait négativement l'efficacité du ribociclib et, selon l'ampleur, pourrait modifier les conclusions de l'analyse.
- En ce qui concerne l'impact budgétaire net, chaque réduction de 1 % du prix du ribociclib le diminue de 61 976 \$ sur trois ans, alors que chaque réduction de 1 % du prix de palbociclib l'augmente de 71 106 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Finn RS, Crown JP, Lang I, et coll.** The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25-35.
- **Finn RS, Martin M, Rugo HS, et coll.** Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36.
- **Hortobagyi GN, Salomon M, Stemmer S, et coll.** Updated results from MONALESSA-2, a phase III trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Poster 1038. Presented at the ASCO Annual Meeting, June 2-6, 2017, Chicago, IL.
- **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(18):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].
- **Peart O.** Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol* 2017; 88(5):519M-39M.
- **Verma S, O'Shaughnessy J, Burris H, et coll.** Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALESSA-2. Poster 1020. Presented at the ASCO 2017 Annual Meeting, June 2-6, 2017, Chicago, IL.

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).