

KISQALI^{MC} – Cancer du sein localement avancé ou métastatique (en association avec un inhibiteur de l'aromatase et un agoniste LHRH)

Avis transmis à la ministre en avril 2020

Marque de commerce : Kisqali

Dénomination commune : Ribociclib

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

Teneur : 200 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 de modifier l'indication reconnue de Kisqali^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, lorsqu'utilisé en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS), pour y inclure le traitement des femmes en préménopause ou en périménopause, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

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

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Les femmes en préménopause ou en périménopause doivent recevoir un agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LHRH).

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

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

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.

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 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 4 et 6 (CDK 4/6), administré par voie orale, qui empêche la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome pour ensuite provoquer l'arrêt du cycle cellulaire.

Santé Canada a émis un avis de conformité pour le ribociclib en association avec « un inhibiteur de l'aromatase 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 en préménopause, en péri-ménopause ou ménopausée; chez la femme en préménopause ou en péri-ménopause, le traitement endocrinien doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) ». Kisqali^{MC} en combinaison avec un IANS est déjà inscrit sur les listes et remboursé aux femmes ménopausées. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Kisqali^{MC} pour cette indication chez les femmes en préménopause ou en péri-ménopause, évaluation qui a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

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 2019, il est estimé qu'environ 6 600 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués et que 1 300 décès ont été enregistrés au Québec. Au moment du diagnostic, 30 % des cancers sont au stade localement avancé et 6 % au stade métastatique (Howlander 2018). Le taux de survie à cinq ans des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique est de 27 %. Les cancers du sein qui présentent des récepteurs d'estrogènes ou de la progestérone sont qualifiés d'hormonodépendants (RH+) et représentent 60 à 80 % des cas (Reinert 2015). La surexpression du récepteur HER2, présente chez 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. Les femmes non ménopausées ont tendance à avoir des cancers plus agressifs que celles ménopausées.

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

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 néoadjuvant ou 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 de traitement dépend de ceux reçus antérieurement. Les options de traitements pour les femmes en préménopause ou en périménopause sont généralement extrapolées des études réalisées sur des patientes ménopausées. À ces traitements s'ajoute une suppression ou une ablation de la fonction ovarienne (NCCN 2019, Cardoso 2018, Rugo 2016). Actuellement, les femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique reçoivent un agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LHRH), telle la goseréline, combiné à une hormonothérapie (létrazole, anastrozole, exemestane ou tamoxifène). La chimiothérapie est habituellement réservée aux femmes dont la maladie progresse rapidement ou dont le cancer est résistant à l'hormonothérapie.

Besoin de santé

Les traitements des femmes en préménopause ou en périménopause sont moins bien définis que ceux des femmes ménopausées. Plusieurs femmes reçoivent actuellement un agoniste LHRH ou ont une ablation ovarienne afin d'abaisser les taux d'estrogènes, ce qui leur permet de recevoir des traitements similaires à ceux administrés aux femmes ménopausées. Un besoin de santé est présent pour avoir des médicaments qui permettent de prolonger la survie et retarder la chimiothérapie, tout en maintenant la qualité de vie des patientes.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude MONALESSA-7 (Tripathy 2018), complétée d'une mise à jour des données de survie globale (Im 2019), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude MONALESSA-7 est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique, à double insu, réalisé en intention de traiter. Son but est de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association ribociclib/goseréline/létrazole ou anastrozole ou tamoxifène à celles du placebo/goseréline/létrazole ou anastrozole ou tamoxifène. Il a été réalisé sur 672 femmes en préménopause ou en périménopause atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé non résécable ou métastatique. Les femmes en préménopause ou en périménopause de 18 à 59 ans ayant un indice de performance selon l'ECOG de 0 à 1 et ayant reçu au plus une chimiothérapie pour une maladie métastatique étaient incluses. Elles ne devaient pas avoir reçu de traitement endocrinien pour une maladie métastatique. La répartition aléatoire a été stratifiée selon la présence de métastases hépatiques ou pulmonaires, l'administration d'une chimiothérapie antérieure contre une maladie métastatique et le traitement endocrinien reçu (inhibiteur de l'aromatase ou tamoxifène).

Le ribociclib, à raison d'une dose quotidienne de 600 mg, était administré par voie orale pendant les 21 premiers jours du cycle, suivis de 7 jours de repos par cycle de 28 jours. Au jour 1 de chaque cycle, 3,6 mg de goseréline étaient administrés par voie sous-cutanée. Selon le choix de l'investigateur et les traitements antérieurs, les patientes recevaient une dose quotidienne de 2,5 mg de létrazole, de 1 mg d'anastrozole ou de 20 mg de tamoxifène. Ces médicaments sont administrés jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le décès. En présence d'effets indésirables significatifs liés au ribociclib ou au placebo, leur administration pouvait être interrompue ou la dose

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

diminuée. Les ajustements de doses n'étaient pas permis pour le létrozole, l'anastrozole, le tamoxifène et la goséréline. Le *crossover* n'était pas autorisé.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par les investigateurs. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type I (alpha) de l'analyse statistique, le paramètre principal ainsi que le paramètre secondaire clé ont été testés selon l'approche hiérarchisée suivante : la survie sans progression, puis la survie globale. De plus, le seuil de signification pour la survie globale a été ajusté, en utilisant la méthode O'Brien Fleming, à 0,00016 pour la première analyse intermédiaire et à 0,01018 pour la deuxième analyse intermédiaire. L'étude a été arrêtée prématurément puisque le seuil de signification a été atteint lors de la deuxième analyse intermédiaire de la survie globale. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude MONALEESA-7 (Tripathy 2018, Im 2019)

Paramètre d'efficacité ^a	Ribociclib ^b (n = 335)	Placebo ^b (n = 337)	RRI (IC95 %) valeur p
ANALYSE PRIMAIRE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 19,2 MOIS			
Survie médiane sans progression ^b	23,8 mois	13,0 mois	0,55 (IC95 % 0,44 à 0,69) p < 0,0001
Réponse tumorale objective ^c	41 %	30 %	p = 0,00098 ^d
Bénéfice clinique ^e	79 %	70 %	p = 0,0020 ^d
DEUXIÈME ANALYSE INTERMÉDIAIRE DE LA SURVIE GLOBALE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 34,6 MOIS			
Survie globale	n. a.	40,9 mois	p = 0,00973 ^f

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; n. a. : non atteinte; RRI : Rapport des risques instantané (hazard ratio).

a Résultat de l'évaluation par les investigateurs.

b Administré en combinaison avec la goséréline ainsi qu'avec le létrozole, l'anastrozole ou le tamoxifène.

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle, déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauner 2009).

d L'analyse statistique de ce paramètre est exploratoire.

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable depuis 24 semaines ou plus, déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauner).

f Le résultat obtenu est statistiquement significatif, selon un seuil de signification prédéfini de 0,01018.

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

- Cette étude est jugée d'un bon niveau de preuve et de bonne qualité méthodologique. Elle est stratifiée pour des paramètres pertinents et inclut un nombre important de sujets. Les caractéristiques de bases des patientes sont généralement bien réparties entre les groupes. Les pertes au suivi sont d'environ 10 %, ce qui est jugé élevé. Les cliniciens l'expliquent par la mobilité des patientes et la durée prolongée du suivi.
- Les effets secondaires hématologiques et cardiovasculaires spécifiques au ribociclib peuvent avoir compromis le double insu. Un biais de détection en faveur du ribociclib pour les paramètres subjectifs, tels que la progression de la maladie, l'innocuité et la qualité de vie, ne peut alors être exclu.
- Les déviations au protocole ne sont pas différentielles entre les groupes et ne devraient pas avoir influencé un groupe au détriment de l'autre.
- Les caractéristiques de base des patientes sont bien détaillées. Celles-ci avaient un âge médian de 44 ans et 74,4 % avaient un indice de performance selon l'ECOG de 0. Dans l'étude, 40 % des patientes ont reçu une thérapie endocrinienne en contexte néoadjuvant ou adjuvant. De celles-ci,

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

76 % ont progressé dans les 12 mois suivant l'arrêt de la thérapie et 22 % après plus de 12 mois. Notons aussi qu'une seule patiente de chaque groupe avait une maladie localement avancée non résecable.

- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie. L'exclusion des patientes avec des métastases cérébrales fait toutefois de la population à l'étude une population sélectionnée ayant un meilleur pronostic.
- La survie sans progression est un paramètre d'évaluation principal 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 patientes recevront de multiples traitements subséquents (Seidman 2018). La survie globale comme paramètre d'évaluation secondaire clé est appropriée.
- Le paramètre d'évaluation principal est évalué par les investigateurs, ce qui constitue une limite. Un échantillon d'environ 40 % a cependant été révisé par un comité indépendant.

Les résultats des investigateurs démontrent que, lorsque combiné à une hormonothérapie et à un agoniste LHRH, le ribociclib prolonge la survie sans progression de 10,8 mois comparativement au placebo. Ce gain est statistiquement et cliniquement significatif. Les résultats du comité indépendant, obtenus dans un échantillon de patientes (n = 267), appuient le résultat de l'analyse principale. Le pourcentage de patientes ayant obtenu une réponse tumorale objective et un bénéfice clinique est plus important dans le groupe ribociclib que dans le groupe placebo. La réponse observée le plus souvent est la stabilisation de la maladie. Les données de survie globale étaient immatures au moment de l'analyse primaire.

En ce qui a trait à l'innocuité, l'ajout du ribociclib entraîne plus de neutropénies (76 % contre 8 %), de nausées (32 % contre 19 %) et de leucopénies (31 % contre 5 %) que le placebo. Les principaux effets indésirables de grade 3 ou 4 du ribociclib comparativement au placebo sont la neutropénie (61 % contre 4 %), la leucopénie (14 % contre 1 %) et l'augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) (5 % contre 1 %). Des neutropénies fébriles sont survenues chez sept et deux patientes, respectivement. Il y a plus d'arrêts de traitement dans le groupe placebo (64 %) que dans le groupe ribociclib (48 %). Les arrêts de traitement dus aux effets indésirables sont de 4 % dans le groupe ribociclib et de 3 % dans le groupe placebo. Il y a eu 13 réductions de doses liées à une prolongation du QTc dans le groupe ribociclib et 3 dans le groupe placebo. Il n'y a eu aucun cas de torsade de pointe au cours de l'étude. La prolongation du QTc est plus fréquente pour l'association avec le tamoxifène. Pour cette raison, il est déconseillé d'associer le tamoxifène au ribociclib. Somme toute, l'ajout du ribociclib entraîne plus d'effets indésirables hématologiques, mais ceux-ci peuvent être pris en charge. Les effets sur la repolarisation cardiaque demeurent préoccupants et sont associés à des suivis supplémentaires, dont des électrocardiogrammes (ECG).

Les données de qualité de vie de l'étude MONALEESA-7 sont issues des questionnaires *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-C30) et *Supplementary Breast Cancer Module 23 items* (QLQ-B23), qui sont des outils reconnus et validés. Le délai de détérioration de 10 % du score de qualité de vie pour la santé globale selon le QLQ-C30 n'est pas atteint dans le groupe ribociclib et est de 21,2 mois pour le placebo (rapport des risques instantanés [RRI] 0,70; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] 0,53 à 0,92). Selon le score total du QLQ-

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

Q30, il n'y a pas de différence entre les groupes pour le changement par rapport à la valeur de base. Ainsi, l'ajout du ribociclib ne semble pas causer une détérioration de la qualité de vie des patientes.

Les données de survie globale de l'étude MONALEESA-7 ont fait l'objet d'une mise à jour (Im). Après un suivi médian de 34,6 mois, un gain de survie globale statistiquement et cliniquement significatif est observé en faveur du ribociclib. Comme la valeur p est inférieure à la borne d'arrêt prédéfinie, soit $p = 0,01018$, l'étude est arrêtée et la seconde analyse intermédiaire devient ainsi l'analyse finale de la survie globale. Un traitement subséquent a été reçu par 68,9 % des patientes dans le groupe ribociclib et 73,2 % dans le groupe placebo. Les principaux traitements subséquents dans le groupe ribociclib, comparativement au groupe placebo, sont la chimiothérapie seule (22,4 % contre 28,6 %) et l'hormonothérapie seule (22,4 % contre 20,4 %). Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été détecté.

Patientes ayant reçu des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdien (IANS)

L'ajout du tamoxifène au ribociclib est exclu de l'indication octroyée par Santé Canada, en raison du profil d'innocuité défavorable de cette association, telle l'augmentation des troubles de repolarisation cardiaque. Bien qu'elle soit exploratoire, l'INESSS s'est attardé à l'analyse du sous-groupe de patientes ayant reçu un IANS dans l'étude MONALEESA-7. Les principaux éléments sont les suivants :

- L'étude a été stratifiée pour le traitement endocrinien reçu, ce qui permet de limiter le biais de confusion.
- Un nombre important de patientes ($n = 495$) ont reçu un IANS dans l'étude.
- Les caractéristiques de base des patientes ayant reçu un IANS sont similaires à celles de la population de l'étude. Seule la proportion de patientes ayant un cancer diagnostiqué au stade métastatique diffère de celle de la population de l'étude, soit une plus faible proportion de patientes diagnostiquées *de novo* (29 % contre 40 %) (Bardia 2018).

Pour ce qui est des résultats pour les patientes ayant reçu un IANS après un suivi médian de 19,2 mois, la survie sans progression est de 27,5 mois pour le ribociclib et de 13,8 mois pour le placebo, pour un RRI de 0,57 (IC95 % 0,44 à 0,74). La réponse tumorale objective est de 39 % pour le ribociclib comparativement à 29 % pour le placebo, alors que le bénéfice clinique est de 80 et 67 %, respectivement. Après un suivi médian de 34,6 mois, la survie globale n'est pas atteinte dans le groupe ribociclib et est de 40,7 mois dans le groupe placebo (RRI 0,70; IC95 % 0,50 à 0,98). Ces résultats sont similaires à ceux observés dans la population totale de l'étude, ce qui est rassurant.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables observés chez les patientes ayant reçu un IANS demeurent semblables à ceux de la population totale, à l'exception d'une fréquence légèrement moindre des troubles au niveau de la repolarisation cardiaque.

Perspective du clinicien

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

Les cliniciens mentionnent que peu d'études sont réalisées sur les femmes non ménopausées. Jusqu'à présent, ils proposaient un traitement à ces patientes par extrapolation des résultats obtenus chez les femmes ménopausées. Il est pertinent d'évaluer l'efficacité des inhibiteurs CDK 4/6 dans cette population puisque ces femmes ont souvent des cancers plus agressifs que les femmes ménopausées.

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

Dans la population totale de l'étude, les gains de survie sans progression et de survie globale sont cliniquement significatifs. Le profil d'innocuité du ribociclib est similaire à celui des autres inhibiteurs CDK 4/6, à l'exception d'une incidence plus élevée des troubles de repolarisation cardiaque, ce qui nécessite plus de suivis, dont une augmentation de la fréquence à laquelle les ECG sont réalisés. Les effets hématologiques, quant à eux, peuvent être gérés.

Chez les patientes ayant reçu un IANS, les résultats observés sont d'ampleur similaire à ceux de la population totale de l'étude, ce qui est rassurant. Le nombre de patientes incluses est relativement important et les caractéristiques de bases sont similaires à celles de la population totale. L'estimation de la valeur ponctuelle du RRI ainsi que l'intervalle de confiance se rapprochent de ceux de la population à l'étude. De plus, la stratification pour le traitement endocrinien reçu (létrazole ou anastrozole contre tamoxifène) permet de réduire certains biais. L'emploi du tamoxifène en association avec le ribociclib est déconseillé par Santé Canada, en raison d'une incidence plus élevée de troubles de repolarisation cardiaque.

Le ribociclib, en association avec un IANS et un agoniste LHRH, représente donc une option de traitement supplémentaire pour les femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- comme première thérapie endocrinienne pour une maladie métastatique ou localement avancée non résecable. Cependant, de nombreuses femmes en préménopause ou en périménopause reçoivent actuellement des agonistes LHRH qui induisent la ménopause, et leur permettent d'avoir accès au même traitement que les femmes ménopausées. Ainsi, plusieurs d'entre elles ont déjà accès aux inhibiteurs CDK 4/6.

Perspective du patient

Pendant, l'évaluation de ce dossier, l'INESSS a reçu une lettre du Réseau canadien du cancer du sein.

Cette association présente les résultats d'un sondage réalisé auprès de patients canadiens atteints d'un cancer du sein métastatique. Un diagnostic de cancer du sein métastatique a un impact significatif sur la vie des patients et de leur famille. Les patients sont préoccupés par l'avenir de leur famille et celui de leurs enfants. De plus, ils rapportent une diminution des heures travaillées, des impacts négatifs sur leur finance et la difficulté à maintenir une vie sociale. Cette lettre rapporte aussi l'expérience de deux patients ayant reçu le ribociclib. Ce traitement s'est avéré efficace dans les deux cas et a permis de retarder la chimiothérapie. Les patients mentionnent que les effets indésirables étaient tolérables.

Les patients souhaitent obtenir des traitements ayant peu d'effets indésirables et permettant de prolonger la vie tout en maintenant une bonne qualité de vie. De plus, ils mentionnent que ces traitements doivent leur être accessibles à un coût raisonnable.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du ribociclib, en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) et un agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LHRH), est démontrée pour le traitement des femmes en préménopause ou en périménopause atteintes d'un cancer du sein

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

exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), mais ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) localement avancé ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- Chez les patientes en préménopause ou en périménopause recevant une hormonothérapie (létrazole, anastrozole, tamoxifène) et un agoniste de la LHRH (goséréline), l'ajout du ribociclib prolonge la survie sans progression de 10,8 mois comparativement au placebo. Une diminution de 45 % du risque de progression ou de décès est observée, ce qui est jugé cliniquement significatif. Le ribociclib permet aussi de prolonger la vie.
- Dans le sous-groupe de patientes d'intérêt, soit celles qui ont reçu un IANS et un agoniste de la LHRH, les résultats sur la survie sans progression et sur la survie globale sont similaires à ceux de la population totale.
- L'ajout du ribociclib entraîne des effets indésirables additionnels, dont des troubles hématologiques, qui peuvent être pris en charge par une diminution de dose ou un arrêt temporaire du traitement. Les troubles de repolarisation cardiaque sont plus préoccupants et ont mené à l'exclusion du tamoxifène de l'indication octroyée par Santé Canada. En effet, les prolongations du QTc étaient plus fréquentes chez les femmes ayant reçu l'association du ribociclib au tamoxifène.
- L'ajout du ribociclib ne semble pas altérer la qualité de vie des patientes.
- Le ribociclib, en association avec un IANS et un agoniste LHRH, représente une nouvelle option thérapeutique qui comble 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 de 200 mg de ribociclib est de 84,65 \$. À raison de 600 mg par jour pendant 21 jours sur un cycle de 28 jours, associé à un IANS (anastrozole ou létrazole), son coût de traitement par cycle varie de 5 360 à 5 372 \$. Il est supérieur à celui de l'anastrozole (27 \$), du létrazole (39 \$) et du tamoxifène (10 à 20 \$). Il convient de mentionner que tous ces traitements sont donnés en association avec un agoniste LHRH, notamment la goséréline, dont le coût de traitement par cycle de 28 jours est de 391 \$.

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 (RCUI) du ribociclib en association avec un IANS comparativement à ce dernier seul, pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes en préménopause ou en périménopause. Cette analyse :

- se base sur un modèle semi-markovien qui simule l'évolution de la maladie selon trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 15 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patientes;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude MONALEESA-7. Les données de survie sans progression et de survie après la progression sont extrapolées sur l'horizon temporel au moyen de distributions paramétriques;
- inclut des valeurs d'utilité issues de l'étude MONALEESA-7, celles-ci étant dérivées des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensions* (EQ-5D);

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

- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition en médicaments, de la prise en charge des effets indésirables et de la maladie, des soins de fin de vie, ainsi que ceux associés aux pertes de productivité.

Son ratio coût-utilité incrémental s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de ■ %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- Coût de traitement du ribociclib : Pour l'estimer, le fabricant a opté pour le nombre de jours par cycle pendant lesquels les patientes ont reçu chaque dose de ribociclib (600 mg, 400 mg, 200 mg et 0 mg). Par contre, le coût des traitements par les IANS et la goséréline sont plutôt obtenus à partir de l'intensité de la dose relative (RDI) tirée de l'étude MONALEESA-7. L'INESSS préconise la même approche pour estimer le coût de l'ensemble des traitements et retient ainsi la RDI (■ %) du ribociclib tirée de l'étude MONALEESA-7.
- Thérapies subséquentes (à la progression de la maladie) : Le fabricant considère qu'une proportion des patientes pourrait recevoir un autre inhibiteur CDK 4/6 comme traitement subséquent. L'INESSS n'a pas retenu cette hypothèse, car l'option d'administrer une seconde molécule de cette classe n'est pas indiquée.
- Survie globale : Le fabricant retient un gain de survie globale entièrement expliqué par le bénéfice observé sur la survie sans progression (gain médian d'environ ■ mois). Selon les experts, il serait optimiste de présumer qu'un tel gain de survie sans progression se traduirait par un gain de survie globale de même ampleur. En effet, plusieurs facteurs peuvent influencer la survie globale, notamment les traitements subséquents et l'agressivité de la maladie lorsque celle-ci progresse. Ainsi, l'INESSS a retenu dans son scénario de base un gain médian de survie globale plus conservateur, soit de 7,4 mois. Des analyses de sensibilité ont été effectuées sur l'ampleur de ce gain compte tenu de l'incertitude qui entoure l'estimation de ce paramètre.

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée, en ce qui concerne l'approche employée par le fabricant. Dans son modèle, le bénéfice de survie globale est essentiellement dérivé des bénéfices de survie sans progression. Cette approche se traduit par une faible correspondance des courbes paramétriques avec les données observées de survie globale de l'étude MONALEESA-7. Cette approche semble surestimer les effets du ribociclib et sous-estimer ceux du comparateur sur la survie.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association ribociclib/IANS/goséréline à la combinaison IANS/goséréline, pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes en préménopause ou en périménopause

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Coût de traitement du ribociclib	1,44	1,19	264 616	222 529
2. Thérapies subséquentes	1,44	1,19	236 712	199 063
3. Survie globale	0,94	0,82	212 629	258 475
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3	0,94	0,82	247 521	300 889 ^b
BORNE INFÉRIEURE				
1+2	1,44	1,19	271 329	223 174
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3 ^c	0,46	0,46	229 362	494 434
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le ratio soit \leq 100 000 \$/QALY gagné.			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le RCUI, selon une perspective du MSSS, est de 290 669 \$/QALY gagné.

c Un gain moyen actualisé de survie globale plus conservateur, d'environ 5,5 mois, est plutôt supposé.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de 300 889 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait varier de 223 174 à 494 434 \$/QALY gagné, notamment en raison de l'incertitude entourant l'ampleur du gain de survie globale de l'association ribociclib/IANS. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %.

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 d'une nouvelle indication reconnue au ribociclib pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes en préménopause ou en périménopause. 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, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
POPULATION INCIDENTE		
Nombre annuel de femmes nouvellement diagnostiquées atteintes d'un cancer du sein (3 ans)	5 714, 5 794 et 5 875	6 611, 6 680 et 6 749
Proportion des nouveaux cas de cancer du sein au stade métastatique	■ %	5 %
POPULATION PRÉVALENTE		
Prévalence du cancer du sein à un stade précoce (sur 3 ans)	71 809, 72 815 et 73 834	0 à 2 ans : 9 478, 9 577 et 9 677 ^a 2 à 5 ans : 12 176, 12 302 et 12 430 ^a 5 à 10 ans : 16 176, 16 245 et 16 515 ^a
Probabilité annuelle de récurrences distantes	■ %	1 à 5 ans : 2,9 % 5 à 10 ans : 1,6 %
Proportion de cancers RH+/HER2-	■ %	73,2 %
Proportion de femmes péri/préménopausées	■ %	14 %
Proportion de femmes assurées par le régime public d'assurance médicaments	■ %	31,9 %
Proportion de femmes admissibles à un traitement endocrinien de première intention	■ %	95 %
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du ribociclib/IANS (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	60 %, 70 % et 80 %
Provenance des parts de marché En association avec un agoniste LHRH ^b :		
IANS	■ %	70 %
Tamoxifène	■ %	20 %
Fulvestrant	■ %	s. o.
Palbociclib+IA	■ %	s. o.
Chimiothérapies	■ %	10 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Méthode d'estimation de l'exposition au ribociclib	Proportion de jours d'usage du ribociclib et RDI pour les comparateurs	RDI pour tous les produits
Intégration progressive des patientes dans l'analyse	Non	Oui
Méthode d'estimation de la durée moyenne de traitement	Dérivée de la médiane du temps en traitement	Dérivée du temps en traitement moyen sur 3 ans
Durée de traitement au ribociclib+IANS	■ mois	31 mois
Coût moyen de traitement au ribociclib+IANS	■ \$	167 719 \$

IA : Inhibiteur de l'aromatase; IANS : Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien; LHRH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires; RDI : Intensité de la dose relative; 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 (Société canadienne du cancer 2017) de trois périodes différentes suivant le diagnostic.

b La gosérelina est l'agoniste LHRH retenu pour les analyses.

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

Selon le fabricant, le traitement de ■ patientes en préménopause ou en périménopause atteintes du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- engendrerait un impact budgétaire net sur 3 ans de ■ \$ sur le budget de la RAMQ.

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

- Nombre annuel de femmes nouvellement diagnostiquées atteintes d'un cancer du sein : Les données d'incidence de 2019, documentées à l'aide de celles du Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, ont été utilisées au lieu de celles de 2017 utilisées par le fabricant, ce qui accroît l'impact budgétaire.
- Proportion des nouveaux cas de cancer du sein au stade localement avancé non résécable ou métastatique : Lors des évaluations précédentes de l'INESSS, il a été supposé que la plupart des patientes avec un cancer au stade localement avancé non résécable sont considérées comme étant au stade métastatique. Ainsi, la proportion des nouveaux cas de cancer du sein au stade métastatique a été quantifiée à 5 % sur la base des données du Comité consultatif de la Société canadienne du cancer (2018). Cette valeur est plus faible que celle retenue par le fabricant et réduit ainsi le nombre potentiel de femmes à traiter. Toutefois, l'INESSS a considéré la valeur du fabricant en analyse de sensibilité, qui inclut notamment la proportion de patientes diagnostiquées au stade III de la source précitée.
- Prévalence du cancer du sein à un stade précoce : L'INESSS a utilisé des données de prévalence provenant du Comité consultatif de la Société canadienne du cancer (2017) et des données sur la population du Québec de l'Institut de la statistique du Québec (2019). Les estimations obtenues sont inférieures à celles du fabricant, ce qui diminue l'impact budgétaire.
- Proportion de femmes admissibles à un traitement endocrinien de première intention : Selon les experts consultés, considérant l'état de santé général des patientes malgré le stade avancé de leur maladie, la très grande majorité (95 %) de ces femmes serait admissible et motivée à recevoir un traitement endocrinien de première intention et, de surcroît, accepterait d'être traitée par un médicament bien toléré, tel un inhibiteur CDK 4/6. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Méthode d'estimation de l'exposition au ribociclib : le fabricant a opté pour le nombre de jours par cycle pendant lesquels les patientes ont reçu chaque dose de ribociclib. Par contre, pour ce qui est des AINS et de la goséréline, leurs coûts de traitement sont estimés à partir de la RDI observée dans l'étude MONALEESA-7. L'INESSS préconise la même approche pour estimer les coûts de traitement et retient ainsi la RDI. Ces changements augmentent l'impact budgétaire.
- Intégration progressive des patientes dans l'analyse : Par convention, l'INESSS a considéré que les patients qui commenceront leur traitement le feraient en moyenne en milieu d'année, ce qui diminue l'impact budgétaire.
- Méthode de mesure de la durée de traitement : Les courbes du délai jusqu'à l'arrêt du traitement (*time-to-discontinuation*; TTD) ont été utilisées par l'INESSS pour calculer la durée moyenne de traitement sur l'horizon temporel de l'analyse. Le fabricant a quant à lui dérivé la durée moyenne de traitement à l'aide de la médiane du TTD et d'une hypothèse sur sa distribution. Ce changement réduit les coûts.

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

- Parts de marché : Selon les experts, des parts de marché plus élevées que celles du fabricant et graduelles dans le temps devraient être retenues sachant que les cliniciens ont acquis de l'expérience avec cette classe de médicaments. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Provenance des parts de marché : Le fabricant estime que des parts de marché proviendraient notamment du palbociclib. Toutefois, cet inhibiteur CDK 4/6 n'est pas inscrit pour cette indication. Ainsi, selon l'INESSS, les parts de marché du ribociclib proviendraient des IANS, du tamoxifène et des chimiothérapies. Cette modification augmente l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de la modification de l'indication reconnue pour le paiement à Kisqali^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement du cancer du sein avancé chez les femmes en périménopause ou en préménopause (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	1 451 228 \$	4 608 205 \$	8 183 701 \$	14 243 135 \$
Nombre de personnes	41	88	137	144 ^c
IMPACT NET^d				
RAMQ	1 358 441 \$	4 373 570 \$	7 949 091 \$	13 681 102 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^e			11 052 172 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^f			17 699 786 \$

- 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'association ribociclib/inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien/goséréline. En considérant uniquement le coût du ribociclib, l'impact brut sur trois ans serait plutôt de 13 121 143 \$.
- c Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle toutes les patientes poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des prises de parts de marché de 20 % du médicament évalué (48, 56 et 64 %).
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion augmentée des nouveaux cas de cancer du sein au stade métastatique ou localement avancé non résecable (8,6 %) et d'une augmentation des prises de parts de marché de 20 % du médicament évalué (72, 84 et 96 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 13,7 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant la modification de l'indication reconnue au ribociclib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 144 patientes seraient traitées au cours de ces années.

Toutefois, il convient de mentionner qu'en réalité, l'impact budgétaire serait négligeable pour la RAMQ, car il est présumé que cette population est déjà en partie traitée par les inhibiteurs CDK 4/6. En effet, selon les cliniciens consultés, les patientes en préménopause ou en périménopause reçoivent un agoniste LHRH pour induire la ménopause et être admissibles à recevoir les mêmes traitements que les femmes ménopausées, soient un inhibiteur CDK 4/6 (palbociclib ou ribociclib).

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis de modifier l'indication reconnue de Kisqali^{MC} sur les listes des médicaments, en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS), pour le traitement du cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), mais ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-).

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

localement avancé ou métastatique, pour y inclure le traitement des femmes en préménopause ou en péri-ménopause, 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'ajout du ribociclib à un IANS et à un agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LHRH) prolonge la survie médiane sans progression et la survie globale chez les patientes en préménopause ou en péri-ménopause atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé non résecable ou métastatique.
- Le ribociclib entraîne plus de toxicités hématologiques, mais ces dernières peuvent être prises en charge. Le suivi clinique associé aux troubles de repolarisation cardiaque est plus fréquent que celui requis par les autres inhibiteurs CDK 4/6.
- L'ajout du ribociclib ne semble pas détériorer la qualité de vie des patientes.
- L'association du ribociclib à un IANS et à un agoniste LHRH représente une nouvelle option de traitement qui comble un besoin de santé à ce stade de la maladie.
- Le ribociclib en association avec un IANS et un agoniste LHRH, comparativement à ces traitements seuls, est jugé non efficient, avec un ratio de 300 889 \$/QALY gagné.
- Le remboursement du ribociclib engendrerait des coûts sur trois ans d'environ 13,7 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 Kisqali^{MC}, en association avec un IANS et un agoniste LHRH, pour le traitement du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique chez les femmes en préménopause ou en péri-ménopause constitue une décision juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir des analyses soumises, chaque baisse de 1 % du prix du ribociclib réduit le ratio coût-utilité incrémental de 2 671 \$ et l'impact budgétaire net sur trois ans de 131 211 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bardia A, Campos-Gomez S, Hurvitz S, et coll.** Tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor with ribociclib in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 subgroup analysis. ESMO annual Meeting 2018. Munich.
- **Cardoso F, Senkus E, Costa A, et coll.** 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). Ann Oncol 2018.29(8):1634-57.
- **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.
- **Howlader N, Krapcho M, Miller D, et coll.** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. [En ligne. Page consulté en mars 2020] https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/.
- **Im SA, Lu YS, Bardia A, et coll.** Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med 2019;381(4):307-16.

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

- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**, Breast Cancer. Version 3.2019 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2019: Fort Washington (PA). p. 212.
- **Reinert T, Barrios CH**. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. Ther Adv Med Oncol 2015.7(6):304-20.
- **Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et coll.** Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol, 2016. 34(25):3069-103.
- **Seidman AD, Bordeleau L, Fehrenbacher L, et coll.** National cancer institute: breast cancer steering committee working group report on meaningful and appropriate end point for clinical trials in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2018; JCO1800242.
- **Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et coll.** Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2018.19:904-15.

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

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