

KISQALI^{MC} – Cancer du sein localement avancé ou métastatique (en association avec le fulvestrant)

Avis transmis à la ministre en avril 2020

Marque de commerce : Kisqali

Dénomination commune : Ribociclib (succinate de)

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

Teneur : 200 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Kisqali^{MC} sur les listes des médicaments, en association avec le fulvestrant, pour le traitement du cancer du sein localement avancé non résecable ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Inscription du fulvestrant sur les listes des médicaments;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ en association avec le fulvestrant, pour le traitement du cancer du sein localement avancé non résecable ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas le récepteur HER2, chez les femmes ménopausées présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1, et dont :
 - le cancer est nouvellement diagnostiqué;
ou
 - le cancer a progressé durant un traitement endocrinien ou à la suite de celui-ci.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

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, ce qui provoque l'arrêt du cycle cellulaire.

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

Santé Canada a émis un avis de conformité pour le ribociclib en association avec le fulvestrant pour le traitement endocrinien 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, en première intention ou après la progression de la maladie suivant un traitement endocrinien. Il s'agit de la première évaluation de Kisqali^{MC} par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée 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. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2019, 6 600 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués au Québec et que 1 300 décès ont été enregistrés (Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer 2019). Au moment du diagnostic, 30 % des cancers sont au stade localement avancé et 6 % au stade métastatique (Howlander 2018). Le taux de survie relative à cinq ans des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique est de 27 % (Howlander). Les cancers du sein qui présentent des récepteurs d'estrogènes ou de la progestérone sont qualifiés de RH+ et représentent environ 60 à 80 % des cas (Reinert 2015). La surexpression du récepteur HER2, présente dans 10 à 30 % des cancers du sein invasifs, est associée à une forme plus agressive de la maladie et a un moins bon pronostic qu'en l'absence d'expression de ce récepteur.

La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont eu une récurrence après un diagnostic de stade précoce et ont reçu un traitement adjuvant. Le traitement du cancer du sein

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 vise principalement à prolonger la vie tout en maintenant la qualité de vie. Le choix du traitement dépend de ceux reçus antérieurement.

Actuellement, les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique susceptible d'être sensible à un traitement endocrinien (« cancer sensible à un traitement endocrinien »), soit celles n'ayant jamais reçu de traitement endocrinien ou dont le cancer n'a pas progressé durant ou au cours des 12 mois suivant un traitement endocrinien néoadjuvant ou adjuvant, peuvent recevoir un inhibiteur de l'aromatase (IA) (anastrozole, létrozole ou exémestane), le tamoxifène ou un inhibiteur des CDK 4/6 (palbociclib ou ribociclib) associé à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS). De plus, les femmes ayant reçu un IANS (anastrozole, létrozole) antérieurement peuvent aussi recevoir l'évérolimus associé à l'exémestane. La majorité des femmes dont le cancer est susceptible d'être sensible à un traitement endocrinien reçoivent l'association inhibiteur des CDK 4/6 combiné à un IANS.

Quant aux femmes dont le cancer est susceptible d'être résistant à un traitement endocrinien (« cancer résistant à un traitement endocrinien »), soit celles dont le cancer a progressé au cours des 12 mois suivant un traitement endocrinien néoadjuvant ou adjuvant ainsi que celles dont le cancer localement avancé ou métastatique a progressé malgré un traitement endocrinien, elles peuvent recevoir un IA (anastrozole, létrozole ou exémestane), le tamoxifène ou l'évérolimus associé à l'exémestane. La majorité de ces femmes reçoivent l'association évérolimus et exémestane. Certaines patientes reçoivent du fulvestrant ou l'association palbociclib/fulvestrant ou abémaciclib/fulvestrant, remboursés dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ, puisque ces options ne sont pas inscrites sur les listes des médicaments. Les associations palbociclib/fulvestrant et abémaciclib/fulvestrant ont été évaluées par l'INESSS respectivement en [avril 2019](#) et [juin 2019](#), avec des recommandations favorables avec conditions; toutefois, la ministre a sursis à sa décision pour chacune d'elles. La chimiothérapie est habituellement réservée aux femmes dont la maladie progresse rapidement.

Besoin de santé

Le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique est un traitement à visée palliative, qui a pour but de retarder la progression de la maladie.

Chez les femmes dont le cancer est sensible à un traitement endocrinien

Bien que plusieurs options soient disponibles, il existe toujours un besoin de traitements plus efficaces, qui prolongent la survie et améliorent la qualité de vie, et qui sont moins toxiques. De plus, des médicaments aux mécanismes d'action différents, et dont le mode d'administration, le suivi et les traitements de prophylaxie associés sont plus commodes, sont souhaitables.

Chez les femmes dont le cancer est résistant à un traitement endocrinien

L'association évérolimus/exémestane est le principal traitement reçu par les femmes dont la maladie a progressé malgré le traitement par un IANS. Toutefois, les effets indésirables de cette association en limitent la tolérance. L'usage de l'hormonothérapie retarde le recours à une chimiothérapie, ce qui a un impact non négligeable sur la qualité de vie des patientes. Cependant, une résistance aux traitements endocriniens par sélection clonale s'installe au cours du traitement. Il est donc important de rendre disponibles de nouveaux traitements aux mécanismes d'action différents de ceux des options déjà remboursées.

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

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude MONALEESA-3 (Slamon 2018), complétée d'une mise à jour des données de survie globale (Slamon 2019), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau et une comparaison indirecte ajustée par appariement, non publiées, ont aussi été évaluées.

L'étude MONALEESA-3 est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique, à double insu, ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association ribociclib/fulvestrant à celles du placebo/fulvestrant. Il a été réalisé sur 726 femmes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-. La population de l'étude inclut :

- les femmes traitées en première intention (définie comme le sous-groupe A de l'étude), soit celles dont la maladie pouvait être nouvellement diagnostiquée ou avoir progressé plus de 12 mois après l'arrêt d'un traitement endocrinien néoadjuvant ou adjuvant;
- les femmes traitées en deuxième intention ou pour une récurrence précoce (définie comme le sous-groupe B de l'étude). La maladie pouvait avoir progressé pendant un traitement endocrinien néoadjuvant ou adjuvant ou dans les 12 mois suivant l'arrêt de celui-ci, ou dans le contexte d'une maladie métastatique.

Pour être incluses dans l'étude, les patientes devaient avoir un indice de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et ne devaient pas avoir reçu d'inhibiteur des CDK 4/6. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1. Elle a été stratifiée selon la présence ou non de métastases viscérales (hépatiques ou pulmonaires) et selon l'exposition antérieure aux thérapies endocriniennes (sous-groupe A ou sous-groupe B).

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. Le fulvestrant, à une dose de 500 mg, était administré par voie intramusculaire aux jours 1 et 15 du premier cycle de 28 jours, puis au jour 1 des cycles suivants. Ces médicaments étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au ribociclib ou au placebo, leur administration pouvait être interrompue ou la dose diminuée selon un protocole préétabli. Les ajustements de doses n'étaient pas permis pour le fulvestrant. Le *crossover* n'était pas permis.

L'objectif 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 : survie sans progression, puis survie globale. De plus, les seuils de signification pour les deux analyses intermédiaires planifiées ont été ajustés selon la méthode Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) afin de conserver l'erreur de type I selon un niveau de signification globale unilatérale de 0,025. L'étude a été arrêtée prématurément puisque le seuil de signification a été atteint lors de la deuxième analyse intermédiaire. Les principaux résultats sur l'efficacité, selon l'analyse sur la population en intention de traitement (ITT), obtenus après un suivi médian de 20,4 mois pour la première analyse intermédiaire et de 39,4 mois pour la deuxième analyse intermédiaire, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude MONALEESA-3 (Slamon 2018 et 2019)

Paramètre d'efficacité ^a	Ribociclib/fulvestrant (n = 484)	Placebo/fulvestrant (n = 242)	RRI (IC 95 %) Valeur p
1^{RE} ANALYSE INTERMÉDIAIRE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 20,4 MOIS			
Survie médiane sans progression	20,5 mois ^b	12,8 mois	0,59 (0,48 à 0,73) p < 0,001
2^E ANALYSE INTERMÉDIAIRE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 39,4 MOIS			
Survie médiane sans progression	20,6 mois	12,8 mois	0,59 (0,49 à 0,71)
Survie médiane sans progression sous-groupe A ^{c,d}	33,6 mois ^b n = 237	19,2 mois n = 128	0,55 (0,42 à 0,72)
Survie médiane sans progression sous-groupe B ^{d,e}	14,6 mois n = 237	9,1 mois n = 109	0,57 (0,43 à 0,74)
Survie médiane globale ^f	Non atteinte	40 mois ^b	0,72 (0,57 à 0,92) p = 0,00455 ^g
Survie médiane globale sous-groupe A ^{c,d,f}	Non atteinte n = 237	45,1 mois ^b n = 128	0,70 (0,48 à 1,02)
Survie médiane globale sous-groupe B ^{d,e,f}	40,2 mois ^b n = 237	32,5 mois n = 109	0,73 (0,53 à 1,00)

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

a Résultats de l'évaluation par les investigateurs.

b La valeur médiane est estimée.

c Sous-groupe A : cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- pouvait être nouvellement diagnostiqué ou avoir progressé plus de 12 mois après l'arrêt d'un traitement endocrinien néoadjuvant ou adjuvant; représente 48,8 % des patients de l'étude MONALEESA-3.

d L'évaluation de ce paramètre est exploratoire.

e Sous-groupe B : cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- ayant progressé pendant un traitement endocrinien néoadjuvant ou adjuvant ou dans les 12 mois suivant l'arrêt de celui-ci, ou dans le contexte d'une maladie métastatique; représente 51,2 % des patients de l'étude MONALEESA-3.

f Estimation de la survie à 42 mois.

g Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,01129; le seuil calculé selon la méthode Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) pour conclure à la supériorité et mettre fin à l'étude a été franchi.

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

- Cette étude est jugée de qualité méthodologique adéquate. Elle inclut un nombre important de sujets. Les patientes sont généralement bien réparties entre les groupes. Il est à noter que l'étude inclut une population assez hétérogène quant aux thérapies reçues antérieurement et à l'intention de traitement.
- Les effets secondaires hématologiques spécifiques au ribociclib peuvent avoir compromis le double insu. Un biais de détection en faveur de l'association ribociclib/fulvestrant pour les paramètres subjectifs, soit la progression de la maladie, l'innocuité et la qualité de vie, ne peut donc être exclu.
- Les caractéristiques de base des patientes sont assez bien détaillées. Celles-ci avaient un âge médian d'environ 63 ans, 64,5 % avaient un indice de performance selon l'ECOG de 0, et 60,5 % avaient une atteinte viscérale. Les patientes incluses étaient majoritairement caucasiennes (85,3 %). Avant d'être incluses dans l'étude, 42,7 % des patientes avaient reçu une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement adjuvant, et 13,1 % dans le cadre d'un traitement néoadjuvant. De plus, 29,2 % des patientes étaient naïves aux thérapies endocriniennes, 21,1 % avaient une

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).

maladie dont la progression était survenue plus de 12 mois après l'arrêt d'un traitement endocrinien néoadjuvant ou adjuvant, 28,9 % avaient une maladie dont la progression, dite rapide, était survenue pendant un traitement endocrinien néoadjuvant ou adjuvant ou dans les 12 mois suivant l'arrêt de celui-ci, et 20,7 % avaient reçu un traitement endocrinien antérieur dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique. Il est à noter que les caractéristiques de base des patientes des sous-groupes d'intérêt ne sont pas bien détaillées.

- Bien qu'il existe des écarts entre la population de l'étude et la population à traiter, notamment une surreprésentation de la population naïve aux thérapies endocrinienne par rapport à ce qui est attendu, la population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec.
- Bien qu'il ne soit pas inscrit sur les listes, le fulvestrant représente un comparateur acceptable, selon les résultats de l'étude FALCON (Robertson 2016) et considérant qu'une comparaison avec le fulvestrant semble nécessaire afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité spécifique du ribociclib dans la combinaison ribociclib/fulvestrant. Il est à noter qu'une comparaison directe avec l'association inhibiteur des CDK 4/6 avec un IANS pour le sous-groupe A, et une avec l'association évérolimus/exémestane pour le sous-groupe B auraient été souhaitables puisqu'elles sont les thérapies standards actuelles pour les populations respectives de ces deux sous-groupes.
- La survie sans progression est un paramètre jugé adéquat dans le contexte du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, puisque la survie est estimée à plusieurs années et que les patientes recevront de multiples traitements subséquents (Seidman 2018).

Selon la première analyse intermédiaire, l'association ribociclib/fulvestrant prolonge la survie sans progression de 7,7 mois, comparativement au placebo/fulvestrant, chez les femmes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique. Ce gain est jugé cliniquement significatif. De plus, la réponse tumorale objective et le bénéfice clinique sont en faveur du groupe ayant reçu l'association ribociclib/fulvestrant. Il est à noter que les données de survie globale étaient immatures au moment de cette analyse.

Selon la deuxième analyse intermédiaire, l'association ribociclib/fulvestrant réduit le risque de décès comparativement au placebo/fulvestrant chez les femmes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique. En effet, la proportion estimée de patientes en vie à 42 mois est de 57,8 % avec l'association ribociclib/fulvestrant contre 45,9 % avec placebo/fulvestrant, ce qui représente une réduction de 28 % du risque relatif de décès. Cette réduction est statistiquement significative au seuil de signification fixé de 0,01129. Une analyse exploratoire de la survie sans progression corrobore les résultats observés antérieurement.

Une analyse exploratoire montre que l'association ribociclib/fulvestrant prolongerait la survie sans progression de 14,4 mois, comparativement au placebo/fulvestrant, chez les femmes du sous-groupe A. Chez les femmes du sous-groupe B, une analyse exploratoire montre que l'association ribociclib/fulvestrant prolongerait la survie sans progression de 5,5 mois comparativement au placebo/fulvestrant. La majorité des analyses de sous-groupes de survie sans progression montre un gain en faveur de l'association ribociclib/fulvestrant. Néanmoins, considérant la petite taille de l'échantillon de patientes asiatiques incluse dans l'étude (8,7 %), il est difficile d'interpréter ces résultats.

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).

Finalement, la réduction du risque relatif de décès semble similaire dans la population globale, le sous-groupe A et le sous-groupe B.

Innocuité

En ce qui a trait à l'innocuité (Slamon 2018), l'ajout du ribociclib au fulvestrant entraîne plus de neutropénie (53,4 % contre 0,0 %), de leucopénie (14,1 % contre 0,0 %) et d'anémie (3,1 % contre 2,1 %) de grade 3 ou 4. Une neutropénie fébrile a été rapportée chez cinq patientes (1,0 %) dans le groupe ribociclib/fulvestrant. De plus, une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou du taux sérique d'alanine aminotransférase (AST) de grade 3 ou 4 est survenue chez davantage de patientes dans le groupe ribociclib/fulvestrant (6,6 % contre 1,9 %). De plus, une réduction de dose a été nécessaire chez 37,9 % des patientes dans le groupe ribociclib/fulvestrant, comparativement à 4,1 % dans le groupe placebo/fulvestrant. Le pourcentage de patientes ayant cessé le traitement en raison d'effets indésirables est supérieur dans le groupe recevant l'association ribociclib/fulvestrant (17,2 % contre 6,2 %). De ce nombre, 4,6 % des arrêts sont dus à une augmentation du taux d'ALT, ce qui représente la cause la plus fréquente, et 3 patientes (0,6 %) ont cessé le traitement en raison d'un allongement de l'intervalle QT dans le groupe ribociclib/fulvestrant. Il est à noter que les résultats de la deuxième analyse intermédiaire montrent un profil d'effets indésirables similaire à celui observé antérieurement. Somme toute, l'ajout de ribociclib au fulvestrant entraîne plus d'effets indésirables hématologiques et hépatotoxiques, mais ceux-ci peuvent généralement être pris en charge.

Comparaison avec l'association d'un inhibiteur des CDK 4/6 et d'un IANS

En l'absence d'étude comparant directement les associations ribociclib/fulvestrant aux standards de soins actuels, soit un inhibiteur des CDK 4/6 avec un IANS, une méta-analyse en réseau a été soumise par le fabricant dans le but de comparer l'efficacité de ces associations pour le sous-groupe A de l'étude MONALEESA-3. Il s'agit d'un réseau ouvert. L'étude MONALEESA-3 n'est pas construite pour évaluer ce sous-groupe. De plus, les études retenues dans cette méta-analyse sont hétérogènes. En effet, plusieurs différences ont été relevées, dont la proportion de patientes ayant reçu un traitement endocrinien antérieur, l'inclusion de patientes avec un ECOG de 2, la proportion de patientes ayant reçu une chimiothérapie dans un contexte de maladie avancée ainsi que la méthode avec laquelle la survie sans progression a été mesurée. En outre, cette comparaison indirecte n'évalue pas l'innocuité comparative entre ces traitements. En raison de ces limites méthodologiques importantes, la méta-analyse en réseau n'est pas retenue.

Comparaison avec l'association de l'évérolimus et l'exémestane

Le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau similaire à celle fournie et qui n'a pas été retenue pour la comparaison avec l'association d'un inhibiteur des CDK 4/6 et d'un IANS. À la demande de l'INESSS, le fabricant a également soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement. Elle compare les données du sous-groupe B de l'étude MONALEESA-3 à celles de l'étude BOLERO-2 (Yardley 2013, Baselga 2012), en les ajustant aux caractéristiques des patientes et à la méthodologie des études. Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Il s'agit d'une méta-analyse non ancrée.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion entre les études ne sont pas homogènes; les populations incluses dans cette comparaison sont très hétérogènes.

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).

- Une proportion importante de patientes de l'étude BOLERO-2 (environ 40 %) a été retranchée avant l'appariement afin d'exclure les patientes qui avaient reçu deux intentions de traitement antérieur ou plus.
- L'étude MONALEESA-3 n'est pas construite pour évaluer les sous-groupes; les résultats du sous-groupe B sont exploratoires.
- Les informations fournies concernant l'appariement des données de BOLERO-2 sont insuffisantes. Il manque notamment les détails sur les caractéristiques démographiques de la population retranchée de l'étude BOLERO-2 avant l'appariement. Par ailleurs, certains facteurs pronostics et modificateurs de l'effet jugés cliniquement importants n'ont pu être pris en compte, dont la sensibilité aux thérapies hormonales antérieures, la proportion de patients ayant exclusivement des métastases osseuses, ainsi que la proportion de patients ayant reçu un traitement antérieur de chimiothérapie néoadjuvant ou adjuvant.
- Les analyses de sensibilité fournies sont incomplètes.
- La comparaison indirecte de la survie sans progression du sous-groupe B placebo/fulvestrant de l'étude MONALEESA-3 par rapport à celle du groupe évérolimus/exémestane de l'étude BOLERO-2 après appariement soulève de l'incertitude quant à la validité de l'appariement effectué. En effet, la durée de la survie médiane sans progression du groupe placebo/fulvestrant est supérieure à celle du groupe évérolimus/exémestane, ce qui est surprenant.
- Cette comparaison indirecte n'évalue pas le profil d'effets indésirables, qui est un élément d'intérêt.

En raison des limites méthodologiques importantes, les conclusions de cette comparaison indirecte appariée ne sont pas retenues.

Perspective du clinicien

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

Chez les femmes dont le cancer est sensible à un traitement endocrinien

En première intention de traitement de la maladie localement avancée ou métastatique, la majorité des patientes reçoivent un inhibiteur des CDK 4/6 en association avec un IANS. Une combinaison associant un inhibiteur des CDK 4/6 et une hormonothérapie est à privilégier étant donné l'efficacité de cette combinaison. Néanmoins, il manque des données pour justifier le choix de l'hormonothérapie à privilégier, bien qu'il serait possible qu'un *selective estrogen receptor degrader* (SERD) comme le fulvestrant soit plus efficace qu'un IANS comme co-traitement avec un inhibiteur des CDK 4/6. Il est à noter que le fait que le fulvestrant soit administré par injection intramusculaire, contrairement aux IA qui s'administrent par voie orale, pourrait représenter un avantage en faveur des IA pour certaines patientes. Ainsi, certaines patientes dont le cancer est susceptible d'être sensible à l'hormonothérapie pourraient bénéficier de l'accès à l'association ribociclib/fulvestrant comme alternative de traitement.

Chez les femmes dont le cancer est résistant à un traitement endocrinien

Les femmes dont le cancer a progressé pendant leur traitement endocrinien néoadjuvant ou adjuvant, ou dans les 12 mois suivant la fin de celui-ci ne sont pas admissibles à recevoir un inhibiteur des CDK 4/6 associé à un IANS. Actuellement, elles peuvent recevoir l'association évérolimus/exémestane, l'exémestane ou le tamoxifène, ainsi que le fulvestrant seul remboursé grâce à la mesure du patient

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).

d'exception. Il en va de même pour les femmes dont le cancer métastatique a progressé malgré un traitement endocrinien. Ces patientes pourraient bénéficier de l'ajout de l'association ribociclib/fulvestrant à l'arsenal thérapeutique pour le traitement de la maladie métastatique. Les cliniciens aimeraient avoir accès au ribociclib en association avec le fulvestrant puisque son profil d'innocuité diffère de celui de l'évérolimus/exémestane, principal traitement administré à ce stade de la maladie.

Bien qu'aucune étude ne confirme la non-infériorité entre les différentes combinaisons incluant un inhibiteur des CDK 4/6 (avec IA ou avec fulvestrant) et l'association évérolimus/exémestane, les experts sont d'avis que leur efficacité semble similaire et que celles-ci se distinguent principalement par leur profil d'innocuité. Le choix parmi les différents inhibiteurs des CDK 4/6 se base sur l'indication de paiement, le profil d'innocuité, la complexité des suivis et des prophylaxies à administrer, les comorbidités de la patiente et ses préférences.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation du ribociclib en association avec le fulvestrant, l'INESSS a reçu une lettre du Réseau canadien du cancer du sein (RCCS). Ce réseau a effectué des sondages auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Il est à noter qu'aucune de ces patientes n'avait expérimenté l'association ribociclib avec le fulvestrant. L'équipe du RCCS décrit la maladie, ses symptômes et les traitements usuels, notamment les conséquences de la maladie et de ses traitements sur le quotidien des patients et de leurs proches.

Cette lettre inclut notamment les éléments suivants. Les patientes savent que les traitements actuellement offerts pour le cancer du sein métastatique ne sont pas curatifs. Une prolongation de la survie sans progression de six mois est jugée très significative par les patientes. La majorité d'entre elles ont indiqué aussi qu'une amélioration de la survie sans progression, peu importe la durée, influencerait leur choix de traitement. L'amélioration de la survie sans progression ne devrait pas être accompagnée d'un sacrifice disproportionné sur la qualité de vie. En effet, le profil d'innocuité des traitements est très important pour elles. De plus, la fatigue et la douleur représentent des symptômes de la maladie fréquemment cités comme ayant un impact important sur leur qualité de vie. En outre, le cancer a un impact considérable sur leur capacité à poursuivre leurs activités professionnelles et sociales ainsi que sur les enjeux financiers tant personnels que familiaux. En conclusion, les patientes veulent avoir accès aux thérapies qui permettent de prolonger au maximum leur survie sans progression, et avoir accès à des traitements dont les profils d'innocuité sont jugés les plus favorables, notamment par rapport aux traitements de chimiothérapie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du ribociclib, en association avec le fulvestrant, est démontrée pour le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), mais ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), localement avancé ou métastatique.

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).

Motifs de la position unanime

- L'association ribociclib/fulvestrant prolonge la survie médiane sans progression de 7,7 mois comparativement au fulvestrant seul.
- La diminution du risque relatif de décès de 28 %, après un suivi de 42 mois, est jugée cliniquement significative.
- Quoique de nature exploratoire, les analyses de sous-groupes sont rassurantes et appuient un bénéfice pour l'ensemble de la population incluse dans l'étude.
- L'ajout du ribociclib au fulvestrant entraîne des effets indésirables additionnels, dont des troubles hématologiques, des troubles hépatobiliaires et cardiaques. Néanmoins, leur prise en charge est généralement possible par des suivis particuliers, une réduction de la dose, ou l'arrêt temporaire du traitement.
- L'ajout du ribociclib au fulvestrant ne semble pas altérer la qualité de vie des patientes.
- Pour les femmes dont le cancer est sensible à l'hormonothérapie, le ribociclib en association avec le fulvestrant représenterait une option de traitement supplémentaire.
- Pour les femmes dont le cancer est résistant à un traitement endocrinien, le ribociclib en association avec le fulvestrant représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie.

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

Le prix de vente garanti du ribociclib est de 84,65 \$ par comprimé de 200 mg. Il s'administre à raison de 3 comprimés quotidiennement pendant 21 jours par cycle de 28 jours. Au premier cycle de traitement de 28 jours, le fulvestrant est administré à une dose de 500 mg (2 injections de 250 mg) aux jours 1 et 15. Aux cycles subséquents, il est donné au jour 1. Le coût de traitement par l'association ribociclib/fulvestrant est de 7 639 \$ pour le premier cycle et de 6 486 \$ pour les cycles subséquents. Pour la population dont la maladie est sensible aux traitements endocriniens, ce coût est plus élevé que celui des associations palbociclib/IANS (5 359 à 5 371 \$) et ribociclib/IANS (5 360 à 5 372 \$), qui sont les options les plus utilisées en pratique clinique. Pour la population dont la maladie est résistante aux traitements endocriniens, son coût de traitement est plus important que celui de l'association évérolimus/exémestane (5 244 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'association ribociclib/fulvestrant comparativement au fulvestrant, pour le traitement du cancer du sein avancé RH+/HER2-. D'autres comparaisons, face à différents comparateurs, ont été effectuées dans deux sous-populations : celle dans laquelle le cancer est sensible aux thérapies endocriniennes et celle dans laquelle le cancer est résistant à ces thérapies.

La comparaison avec le fulvestrant pour l'ensemble de la population n'a pas été retenue. Une analyse selon les deux sous-groupes a plutôt été privilégiée, puisque les comparateurs diffèrent pour chacun d'eux.

Chez les femmes dont le cancer est sensible à un traitement endocrinien

Pour cette sous-population, les comparateurs suivants ont été considérés par le fabricant : fulvestrant, IA (exémestane, létrozole, anastrozole), tamoxifène et palbociclib ou ribociclib en ajout à un IANS. Comme la valeur thérapeutique du fulvestrant n'a pas été reconnue par l'INESSS pour cette sous-

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).

population et que l'usage des IA et du tamoxifène ne constitue plus des standards de soins pour la très grande majorité de ces femmes, seule la comparaison avec les inhibiteurs des CDK 4/6 en ajout à un IANS est considérée par l'INESSS.

Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de l'analyse pharmacoéconomique du fabricant soit adéquate, la comparaison avec le palbociclib ou le ribociclib, en ajout à un IANS, repose sur les résultats d'une méta-analyse en réseau dont les conclusions ne sont pas retenues compte tenu de ses limites méthodologiques importantes. Par conséquent, à partir de cette analyse, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficacité de l'association ribociclib/fulvestrant par rapport à ses comparateurs.

Cependant, malgré l'absence de données robustes comparant l'association ribociclib/fulvestrant aux associations palbociclib/IANS et ribociclib/IANS, l'INESSS juge plausible l'hypothèse selon laquelle l'efficacité entre ces trois associations pourrait être semblable. Elle est appuyée par des données de l'étude FALCON qui compare le fulvestrant à un IANS. Selon une évaluation de l'INESSS ([2018](#)), les résultats de cette étude montrent que le fulvestrant procure un gain de survie sans progression modeste et jugé non cliniquement significatif par rapport à un IANS. De plus, il a reconnu par le passé que les inhibiteurs des CDK 4/6 associés à un IANS avaient une efficacité similaire, selon une comparaison indirecte (Petrelli 2019). Comme certains éléments propres au profil d'innocuité de chacune de ces associations doivent être considérés en parallèle avec les coûts, une analyse coût-conséquences a été réalisée.

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

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant l'association ribociclib/fulvestrant aux associations palbociclib/IANS et ribociclib/IANS pour le traitement du cancer du sein RH+/HER2-, localement avancé non résecable ou métastatique et sensible aux thérapies endocriniennes chez les femmes ménopausées (INESSS)

	Ribociclib/Fulvestrant	Palbociclib/IANS / Ribociclib/IANS
DONNÉES CLINIQUES^a		
Effacité	Efficacité semblable ^b	
Profil d'innocuité (EI de grade 3 ou plus)	- Neutropénie (53,4 %) - Leucopénie (14,1 %) - Possibilité du prolongement de l'intervalle QT	- Neutropénie (69 % / 59,3 %) - Leucopénie (25,2 % / 21 %) - Ribociclib : Possibilité du prolongement de l'intervalle QT
AUTRES DONNÉES		
Voie d'administration	Ribociclib : orale Fulvestrant : intramusculaire	Orale
Fréquence d'administration	Ribociclib : une fois par jour (21 jours/28) Fulvestrant : deux injections de 250 mg toutes les 2 semaines (cycle 1); deux injections de 250 mg toutes les 4 semaines (cycles suivants)	Inhibiteur des CDK 4/6 : une fois par jour (21 jours/28) IANS : une fois par jour
Suivis médicaux nécessaires spécifiques aux traitements	Requiert un suivi par électrocardiogramme et hémogramme	Ribociclib : Requiert un suivi par électrocardiogramme et hémogramme
DONNÉES ÉCONOMIQUES		
Coût par cycle de 28 jours de traitement ^c	Cycle 1 : 7 774 \$ Cycles suivants : 6 582 \$	5 418 à 5 431 \$
Coût moyen de traitement ^{c, d}	222 153 \$	143 160 \$/126 000 \$

CDK 4/6 : Kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (ribociclib et palbociclib); EI : Effets indésirables; IANS : Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (Létrozole et anastrozole); RH+/HER2- : Présence de récepteurs hormonaux et absence du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain.

- a Les données cliniques, mises en parallèle de manière naïve, sont issues de MONALESSA-3 (Slamon 2019), de PALOMA-2 (Rugo 2019) et de MONALEESA-2 (Hortobagyi 2018) pour les associations ribociclib/fulvestrant, palbociclib/IANS et ribociclib/IANS, respectivement.
- b Hypothèse établie sur la base notamment des conclusions des évaluations antérieures de l'INESSS, de l'étude FALCON et de la comparaison indirecte de Petrelli (2019).
- c Ce coût inclut celui d'acquisition en médicament, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Ce coût correspond à celui estimé sur un horizon temporel de 10 ans à partir de la courbe du délai jusqu'à l'arrêt du traitement. Il est supposé que cette courbe s'avère comparable entre les associations ribociclib/IANS et palbociclib/IANS, puisqu'elle n'est pas disponible pour cette dernière option. La durée de traitement estimée est de 39,5 cycles et de 26 cycles pour l'association évaluée et ses comparateurs, respectivement. L'intensité de la dose relative est aussi prise en considération, ce qui explique la différence de coût entre les associations palbociclib/IANS et ribociclib/IANS. Il est attendu que le coût différentiel des suivis médicaux serait marginal entre les associations ribociclib/fulvestrant et palbociclib/IANS.

Considérant une hypothèse d'efficacité semblable par rapport à ses comparateurs, il ressort de cette analyse que l'usage du ribociclib combiné au fulvestrant requiert des suivis médicaux supplémentaires, avec un coût différentiel marginal, par rapport à l'association palbociclib/IANS. Aucune différence notable n'est attendue comparativement à l'association ribociclib/IANS. Sur le plan économique, le coût

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).

moyen de traitement par l'association ribociclib/fulvestrant (222 153 \$) est supérieur à celui des associations palbociclib/IANS (143 160 \$) et ribociclib/IANS (126 000 \$).

Chez les femmes dont le cancer est résistant à un traitement endocrinien

Pour la deuxième sous-population, les comparateurs suivants ont été retenus par le fabricant : exemestane, association évérolimus/exémestane, fulvestrant, tamoxifène et association palbociclib/fulvestrant. L'association palbociclib/fulvestrant et le fulvestrant n'étant pas inscrits sur les listes, ces comparateurs ne sont pas retenus pour évaluer l'efficacité du ribociclib/fulvestrant. Selon les experts consultés, l'association évérolimus/exémestane est l'option principalement utilisée dans leur pratique clinique. Ainsi, l'INESSS considère que seule la comparaison avec cette association est d'intérêt pour évaluer l'efficacité du ribociclib combiné au fulvestrant.

La comparaison avec l'association évérolimus/exémestane repose sur les résultats d'une méta-analyse en réseau dont les conclusions n'ont pas été retenues compte tenu de ses limites méthodologiques importantes. En outre, la comparaison indirecte ajustée par appariement soumise par le fabricant n'est pas retenue, à cause des limites méthodologiques précédemment mentionnées. Par conséquent, à partir de cette analyse, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficacité de l'association ribociclib/fulvestrant comparativement à l'association évérolimus/exémestane.

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

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

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant les associations ribociclib/fulvestrant et évérolimus/exémestane pour le traitement du cancer du sein localement avancé non résecable ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes dont le cancer a progressé pendant une thérapie endocrinienne ou dans les 12 mois suivant un traitement endocrinien administré en contexte adjuvant (INESSS)

	Ribociclib/Fulvestrant	Évérolimus/Exémestane
DONNÉES CLINIQUES^a		
Efficacité		
Survie médiane sans progression	14,6 mois ^b	11 mois
Survie médiane globale	40,2 mois ^b (suivi médian de 39,4 mois)	31 mois (suivi médian de 39,3 mois)
Profil d'innocuité (EI de grade 3 ou plus)	- Neutropénie (53,4 %) - Leucopénie (14,1 %) - Possibilité du prolongement de l'intervalle QT	- Stomatite (8 %) - Anémie (7 %) - Hyperglycémie (5 %) - Pneumonite (3 %)
AUTRES DONNÉES		
Voie d'administration	Ribociclib : orale Fulvestrant : intramusculaire	Orale
Fréquence d'administration	Ribociclib : une fois par jour (21 jours/28) Fulvestrant : deux injections de 250 mg toutes les 2 semaines (cycle 1); deux injections de 250 mg toutes les 4 semaines (cycles suivants)	Une fois par jour
Suivis médicaux nécessaires spécifiques aux traitements	Requiert un suivi par électrocardiogramme et Hémogramme	Bilan lipidique avant de commencer le traitement, 2 mois après le début du traitement, puis tous les 6 mois.
DONNÉES ÉCONOMIQUES		
Coût par 28 jours de traitement^c	Cycle 1 (28 jours) : 7 774 \$ Cycles suivants (28 jours) : 6 582 \$	5 304 \$
Coût moyen de traitement^{c,d}	153 430 \$	90 690 \$

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

- Les données cliniques, mises en parallèle de manière naïve, sont issues de MONALEESA-3 (Slamon 2019) et de BOLERO-2 (Yardley 2013, Piccart 2014) pour les associations ribociclib/fulvestrant et évérolimus/exémestane, respectivement. Bien que les valeurs des paramètres d'efficacité soient différentes pour chacune des associations comparées, l'écart en découlant ne peut pas être interprété comme un bénéfice clinique, en raison des limites inhérentes à cette comparaison naïve.
- La valeur médiane est estimée.
- Ce coût inclut celui d'acquisition en médicament, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- Ce coût correspond à celui estimé sur un horizon temporel de 10 ans à partir de la courbe du délai jusqu'à l'arrêt du traitement. La durée de traitement estimée est de 23 cycles et de 17 cycles pour l'association ribociclib/fulvestrant et son comparateur, respectivement.

Bien que l'INESSS ne puisse se prononcer sur l'efficacité comparative de ces associations, il ressort de cette analyse que la nature des effets indésirables observés est différente; elle est essentiellement hématologique pour le traitement évalué. Selon les experts consultés, le fardeau de ces effets indésirables pourrait être moins important pour l'association ribociclib/fulvestrant par rapport à son

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).

comparateur. Ainsi, en raison des profils d'innocuité distincts et des suivis médicaux qui en découlent, cela fait que certaines patientes pourraient bénéficier davantage d'un profil que de l'autre. Sur le plan économique, le coût moyen de traitement par l'association ribociclib/fulvestrant (153 430 \$) est supérieur à celui de l'évérolimus/exémestane (90 690 \$).

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/fulvestrant pour le traitement du cancer du sein avancé RH+/HER2- chez les patientes qui ont reçu ou non une thérapie endocrinienne. 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 les tableaux 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)	5 664, 5 744 et 5 824	6 611, 6 680 et 6 749
Proportion des nouveaux cas de cancer du sein au stade localement avancé non résécable ou métastatique	■ %	5 %
POPULATION PRÉVALENTE		
Prévalence du cancer du sein à un stade précoce (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, 16 345 et 16 515 ^a
Probabilité annuelle de récurrences distantes (stade localement avancé ou métastatique)	■ %	1 à 5 ans : 2,9 % 5 à 10 ans : 1,6 %
PROPORTIONS (POPULATIONS PRÉVALENTE ET INCIDENTE)		
Proportion de cancers RH+/HER2-	■ %	73,2 %
Proportion de femmes assurées par le régime public d'assurance médicaments	■ %	64,5 %
Proportion de femmes ménopausées	■ %	86 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Intégration progressive des patientes dans l'analyse	Non	Oui
Méthode pour estimer la durée moyenne de traitement	Dérivée de la médiane du TTD	Dérivée du TTD moyen sur 3 ans ^b

IANS : Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien; RH+/HER2- : Présence de récepteurs hormonaux et absence du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; RDI : Intensité relative de la dose; TTD : Délai jusqu'à l'arrêt du traitement.

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

b Les données proviennent notamment des études MONALEESA-3, MONALEESA-2 et BOLERO-2. La valeur estimée pour l'association ribociclib/fulvestrant est de 19,4 mois pour la population dont le cancer est sensible aux thérapies endocriniennes et de 14,9 mois pour la population dont le cancer est résistant à ces thérapies.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, un ensemble de modifications ont été apportées à 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

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).

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 sur 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.
- Intégration progressive des patientes dans l'analyse : Par convention, l'INESSS a considéré que les patients qui amorceront un traitement par un inhibiteur des CDK 4/6 le commenceront 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).

Chez les femmes dont le cancer est sensible à un traitement endocrinien

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT (POPULATIONS INCIDENTE ET PRÉVALENTE)		
Proportion de femmes dont le cancer récidive 12 mois après un traitement endocrinien administré dans un contexte adjuvant ou néoadjuvant ^a	█ %	85 %
Nombre de femmes à traiter (3 ans)	█, █ et █	434, 439 et 443
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché des traitements comparateurs (3 ans)		
Absence de traitement	s. o.	5 %, 5 % et 5 %
Chimiothérapie	█ %, █ % et █ %	5 %, 5 % et 5 %
Palbociclib/IANS	█ %, █ % et █ %	74 %, 78 % et 77 %
Ribociclib/IANS	█ %, █ % et █ %	3 %, 5 % et 9 %
Tamoxifène, exémestane et IANS	█ %, █ % et █ %	14 %, 7 % et 5 %
Parts de marché de ribociclib/fulvestrant (3 ans)	█ %, █ % et █ %	20 %, 25 % et 30 %
Provenance des parts de marché	█	Inhibiteurs des CDK 4/6 / IANS
COÛT MOYEN DE TRAITEMENT PAR PATIENTE		
Intensité de la dose relative de palbociclib	█ %	100 %
Ribociclib/fulvestrant	█ \$ ^b	123 319 \$ ^c
Palbociclib/IANS	█ \$ ^b	104 556 \$ ^c
Ribociclib/IANS	█ \$ ^b	91 737 \$ ^c

CDK 4/6 : Kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (ribociclib et palbociclib); IANS : Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (anastrozole et létrozole); s. o. : Sans objet.

- a Cette proportion s'applique à la population prévalente.
- b Ce coût inclut celui d'acquisition en médicament, celui de son administration ainsi que celui des services professionnels du pharmacien. Il correspond à celui estimé pour une patiente qui débute à la première année de l'analyse d'impact budgétaire.
- c Ce coût inclut celui d'acquisition en médicament, en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Il correspond à celui estimé pour une patiente qui débute à la première année de l'analyse d'impact budgétaire.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de █ patientes dont le cancer est sensible aux thérapies endocriniennes, un impact budgétaire net sur trois ans de █ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

En plus d'avoir effectué les changements précédents, l'INESSS a modifié les éléments suivants pour la population dont le cancer est sensible aux thérapies endocriniennes :

- Proportion de femmes dont le cancer récidive 12 mois après un traitement endocrinien administré dans un contexte adjuvant ou néoadjuvant : Cette proportion a été rehaussée par rapport à celle retenue par le fabricant à des fins de concordance avec les évaluations précédentes et sur la base d'avis d'experts. Cette modification augmente le nombre de patients à traiter.

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).

- Provenance des parts de marché : Il a été supposé que les parts de marché de l'association ribociclib/fulvestrant proviendraient exclusivement des autres inhibiteurs des CDK 4/6, administrés en association avec un IANS. Cela a pour impact de réduire les coûts.
- Intensité de la dose relative (palbociclib) : L'INESSS a retenu une intensité de 100 % au lieu de celle estimée dans l'étude PALOMA-2 (93 %), puisque l'effet des interruptions de doses sur les coûts est incertain. De plus, le prix de vente garanti d'une capsule de palbociclib est le même pour l'ensemble des teneurs et une réduction de la dose n'affectera pas son coût de traitement. Ce changement diminue les coûts supplémentaires.

Chez les femmes dont le cancer est résistant à un traitement endocrinien

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION DONT LE CANCER PROGRESSE APRÈS UN TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION AU STADE LOCALEMENT AVANCÉ NON RÉSECABLE OU MÉTASTATIQUE		
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT (POPULATIONS INCIDENTE ET PRÉVALENTE)		
Proportion de femmes récidivant 12 mois après un traitement endocrinien administré dans un contexte adjuvant ou néoadjuvant ^a	%	85 %
Proportion de personnes recevant une 1 ^{re} intention de traitement et qui recevront une 2 ^e intention	%	s. o.
Proportion de personnes recevant un traitement endocrinien en monothérapie en 1 ^{re} intention de la maladie au stade localement avancé non résécable ou métastatique (3 ans)	s. o.	10 %, 2 % et 0 %
Proportion de personnes ne répondant pas à ce traitement endocrinien donné en 1 ^{re} intention de la maladie au stade localement avancé non résécable ou métastatique	s. o.	78,6 %
Nombre de personnes à traiter en 2 ^e intention de la maladie au stade localement avancé non résécable ou métastatique (3 ans)	, et	34, 7 et 0
POPULATION DONT LE CANCER RÉCIDIVE DANS LES 12 MOIS SUIVANT UN TRAITEMENT ENDOCRINIEN ADMINISTRÉ EN CONTEXTE ADJUVANT OU AU COURS D'UN TRAITEMENT ENDOCRINIEN		
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT (POPULATION PRÉVALENTE)		
Proportion de personnes dont le cancer récidive au cours d'un traitement endocrinien ou dans les 12 mois suivant un traitement endocrinien administré en contexte adjuvant	%	10 %
Nombre de personnes à traiter après une récurrence suivant un traitement endocrinien administré en contexte adjuvant (3 ans)	, et	35, 36 et 36
POPULATION TOTALE ADMISSIBLE		
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	, et	69, 43 et 36
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché des traitements comparateurs (3 ans)		
Chimiothérapie	%, % et %	15 %
Évérolimus/exémestane	%, % et %	75 %

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).

Fulvestrant		%,	% et	%	s. o.
Palbociclib/fulvestrant		%,	% et	%	s. o.
Tamoxifène, exemestane et IANS		%,	% et	%	10 %
Parts de marché de ribociclib/fulvestrant (3 ans)		%,	% et	%	80 %, 83 % et 85 %
Provenance des parts de marché					Principalement de l'association évérolimus/exemestane
COÛT MOYEN DE TRAITEMENT PAR PATIENTE					
Ribociclib/fulvestrant			\$ ^b		94 927 \$ ^c
Évérolimus/exemestane			\$ ^b		71 465 \$ ^c

CDK 4/6 : Kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (ribociclib et palbociclib); IANS : Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (anastrozole et létrozole); s. o. : Sans objet.

a Cette proportion s'applique à la population prévalente.

b Ce coût inclut celui d'acquisition en médicament, celui de son administration ainsi que celui des services professionnels du pharmacien. Il correspond à celui estimé pour une patiente qui débute à la première année de l'analyse d'impact budgétaire.

c Ce coût inclut celui d'acquisition en médicament, en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Il correspond à celui estimé pour une patiente qui débute à la première année de l'analyse d'impact budgétaire.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patientes dont le cancer est résistant aux thérapies endocriniennes, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

En plus d'avoir effectué les modifications précédentes, l'INESSS a modifié les éléments suivants pour la population dont le cancer est résistant aux thérapies endocriniennes :

- Nombre de personnes à traiter : Selon les experts consultés, la grande majorité des patientes devrait recevoir en première intention un inhibiteur des CDK 4/6 (85 %). Actuellement, il peut rester des patientes qui sont toujours traitées avec une monothérapie en première intention et qui seraient admissibles à recevoir une association contenant cet inhibiteur. Cette cohorte est en décroissance et devrait disparaître au cours des prochaines années. Quant aux patientes qui récidivent pendant un traitement adjuvant ou néoadjuvant ou précocement après son arrêt, elles représentent une plus faible proportion des cas prévalents, selon l'avis d'experts et les données retenues antérieurement, que celle retenue par le fabricant. Ces modifications réduisent l'impact budgétaire.
- Parts de marché ribociclib/fulvestrant : Les experts consultés estiment qu'elles seraient supérieures à celles prédites par le fabricant, en raison de son profil d'innocuité pouvant être plus avantageux pour certaines patientes que l'association évérolimus/exemestane. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Provenance des parts de marché : Le fabricant suppose que les parts de marché proviendraient de la chimiothérapie, de l'association évérolimus/exemestane, du fulvestrant, des IA et de l'association palbociclib/fulvestrant. Selon les experts, elles proviendraient principalement de l'association évérolimus/exemestane. Cette modification diminue les coûts supplémentaires estimés.

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).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de Kisqali^{MC} en association avec le fulvestrant sur la *Liste des médicaments* pour le traitement du cancer du sein localement avancé non résecable ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes ménopausées (INESSS)

RAMQ	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Cancers sensibles aux TE ^{a,b}	3 334 764 \$	10 663 103 \$	13 994 752 \$	27 992 619 \$
Nombre de personnes	87	176	260	330 ^c
Cancers résistants aux TE ^{a,b}	2 129 874 \$	4 416 582 \$	3 124 015 \$	9 670 471 \$
Nombre de personnes	55	75	76	122 ^c
IMPACT NET^d				
Cancers sensibles aux TE	311 549 \$	1 022 468 \$	2 133 617 \$	3 467 634 \$
Cancers résistants aux TE	695 292 \$	1 502 948 \$	1 058 757 \$	3 256 997 \$
Total	1 006 841 \$	2 525 416 \$	3 192 374 \$	6 724 631 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^e			5 855 570 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^f			8 419 593 \$

RH+/HER2- : Présence de récepteurs hormonaux et absence du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; TE : Thérapies endocriniennes.

- 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 fulvestrant. En considérant uniquement le coût du ribociclib, l'impact brut sur trois ans serait plutôt de 22 021 441 \$ pour les cancers sensibles et de 7 600 408 \$ pour les cancers résistants aux TE.
- c Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certaines 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 de parts de marché diminuées de 15 % (cancers sensibles aux TE : 17, 21 et 26 %; cancers résistants aux TE : 68, 71 et 72 %).
- 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 de parts de marché augmentées de 15 % pour les cancers sensibles aux TE (23, 29 et 30 %) et de 5 % pour les cancers résistants aux TE (84, 87 et 89 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 6,7 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au ribociclib, administré en association avec le fulvestrant. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 452 patientes seraient traitées au cours de ces années, soit 330 patientes dont le cancer est sensible et 122 dont le cancer est résistant aux thérapies endocriniennes. Toutefois, il convient de mentionner que la majorité des patientes sont actuellement remboursées de l'association palbociclib/fulvestrant, dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Ainsi, si cette mesure était prise en considération, l'impact budgétaire net serait moindre que celui estimé.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'ajouter une indication au ribociclib sur les listes des médicaments, en association avec le fulvestrant, pour le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), mais ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), localement avancé non résecable ou métastatique, si les conditions sont respectées.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de

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).

l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'association ribociclib/fulvestrant prolonge la survie médiane sans progression de 7,7 mois comparativement au fulvestrant seul, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer RH+/HER2- localement avancé ou métastatique.
- L'association ribociclib/fulvestrant entraîne plus de toxicités hématologiques, hépatobiliaires et cardiaques que le fulvestrant seul, mais ces dernières peuvent être généralement prises en charge.
- L'ajout du ribociclib au fulvestrant ne semble pas altérer la qualité de vie des patientes.
- L'association du ribociclib avec le fulvestrant représente une option de traitement supplémentaire pour les femmes dont le cancer est sensible aux thérapies endocriniennes et pourrait combler un besoin pour les femmes dont le cancer est résistant à un traitement endocrinien.
- Dans la population dont le cancer est sensible aux thérapies endocriniennes, l'association ribociclib/fulvestrant ne serait pas efficiente comparativement aux inhibiteurs des CDK 4/6 associés à un IANS, puisqu'elle semble d'efficacité comparable, engendre des suivis médicaux supplémentaires par rapport à l'association palbociclib/IANS et s'avère plus coûteuse. Par ailleurs, l'association palbociclib/IANS n'avait pas été jugée efficiente lors de son évaluation ([INESSS 2017](#)).
- Pour la population dont le cancer est résistant aux thérapies endocriniennes, l'efficacité de l'association ribociclib/fulvestrant comparativement à l'association évérolimus/exémestane n'a pu être évaluée adéquatement. En effet, l'efficacité relative entre ces associations est inconnue. Ainsi, l'INESSS ne peut dire si son coût de traitement plus élevé est justifié. Par ailleurs, l'association évérolimus/exémestane n'avait pas été jugée efficiente lors de son évaluation ([INESSS 2014](#)).
- Le remboursement du ribociclib, en association avec le fulvestrant, engendrerait des coûts sur trois ans d'environ 6,7 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 le fulvestrant, pour le traitement du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé non résecable ou métastatique, constitue une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié, si le fulvestrant est inscrit sur les listes et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix du ribociclib réduit l'impact budgétaire net sur 3 ans de 284 550 \$.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles de Kisqali^{MC} et d'Ibrance^{MC}, inscrits en association avec un IANS. Un rabais ou une ristourne sur Kisqali^{MC} augmenterait l'efficacité de l'association évaluée comparativement à Ibrance^{MC}, alors qu'un tel rabais ou ristourne sur ce dernier la réduirait. L'analyse d'impact budgétaire serait également

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).

avantageusement ou défavorablement influencée selon qu'une entente serait en vigueur pour Kisqali^{MC} ou pour Ibrance^{MC}, respectivement.

- Les analyses économiques n'englobent ni les ententes d'inscription confidentielles d'Afinitor^{MC} ni sa version générique, qui est présentement à l'étude par l'INESSS. Son inclusion rendrait moins favorable l'efficacité de l'association ribociclib/fulvestrant comparativement à l'association évérolimus/exémestane et augmenterait l'impact budgétaire net pour la population résistante aux thérapies endocriniennes. Les versions génériques de Faslodex^{MC}, qui sont commercialisées au Canada, ne sont pas considérées non plus. Leur inclusion améliorerait l'efficacité de l'association évaluée et son impact budgétaire.

Fulvestrant

L'INESSS recommande l'ajout d'une indication reconnue à Kisqali^{MC}, en association avec le fulvestrant. Or le fulvestrant n'est pas inscrit sur les listes des médicaments. Son inscription est donc requise à l'ajout de l'indication reconnue au ribociclib.

L'indication reconnue pour le paiement proposée pour le fulvestrant est la suivante :

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer de sein localement avancé non résecable ou métastatique, selon l'indication reconnue pour le ribociclib.

Verzenio^{MC}

L'INESSS juge que le contexte dans lequel sont utilisées les associations d'un CDK 4/6 avec le fulvestrant a évolué depuis l'évaluation de l'abémaciclib ([INESSS 2019](#)). En effet, les associations incluant un CDK 4/6 sont le plus souvent utilisées en première intention de traitement pour le cancer du sein localement avancé non résecable ou métastatique RH+/HER2-, ce qui rend obsolète la restriction de l'utilisation pour les personnes ayant eu plus d'un échec à un traitement endocrinien pour une maladie métastatique. Par souci de cohérence, le libellé de l'indication reconnue de Verzenio^{MC}, en association avec le fulvestrant, pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, devrait être modifié comme suit :

- ◆ en association avec le fulvestrant, pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas le récepteur HER2, chez les femmes :
 - dont la maladie a progressé :
 - durant un traitement endocrinien néoadjuvant ou;
 - durant un traitement endocrinien adjuvant ou dans les 12 mois suivant son arrêt ou;
 - durant un traitement contre la maladie métastatique;et
 - ~~ayant eu au plus un échec à un traitement endocrinien pour une maladie métastatique;~~
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

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 durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baselga J, Campone M, Piccart M, et coll.** Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(6):520-9.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017. [En ligne. Page consultée le 19 février 2020] : [cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2017-FR.pdf](http://www.cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2017-FR.pdf).
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2018, Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2018. [En ligne. Page consultée le 19 février 2020] : <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2018-FR.pdf?la=fr-CA>.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019, Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2019. [En ligne. Page consultée le 19 février 2020] : <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/publications/Canadian%20Cancer%20Statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-FR.pdf>.
- **Hortobagyi, GN, et coll.,** Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*, 2018;29(7):1541-7.
- **Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et coll.** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, E. National Cancer Institute. Surveillance, and End Results Program (SEER), Editor. 2018:2018.
- **Institut de la statistique du Québec.** Le bilan démographique du Québec. Québec (Québec), 2019. [En ligne. Page consultée le 19 février 2020] : <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/bilan2019.pdf#page=17>.
- **Petrelli F, Ghidini A, Pedersini R, et coll.** Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer : an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174:597.
- **Piccart, M, Hortobagyi GN, Campone M, et coll.,** Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 dagger. *Ann Oncol*, 2014;25(12):2357-62.
- **Reinert, T. and C.H. Barrios.** Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol*, 2015;7(6):304-20.
- **Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et coll.** Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON) : an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10063):2997-3005.
- **Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et coll.** Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*, 2019;174(3):719-29.
- **Seidman AD, Bordeleau L, Fehrenbacher L, et coll.** National cancer institute breast cancer steering committee working group report on meaningful and appropriate end points for clinical trials in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2018;JCO1800242.
- **Slamon DJ, Neven P, Chia S, et coll.** Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019.

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).

- **Slamon DJ, Neven P, Chia S, et coll.** Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2465-72.
- **Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et coll.,** Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+)breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Advances in Therapy*, 2013;30(10):870-84.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, 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).