

## **VERZENIO<sup>MC</sup>**

### ***Cancer du sein RH+ HER2-***

#### **Avis transmis au ministre en avril 2023**

**Marque de commerce :** Verzenio

**Dénomination commune :** Abémaciclib

**Fabricant :** Lilly

**Forme :** Comprimé

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

#### **Inscription – Avec conditions**

---

##### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Verzenio<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement adjuvant du cancer du sein RH+ HER2- de stade précoce, si les conditions suivantes sont respectées.

##### **Conditions**

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

##### **Indication reconnue**

- ◆ En association avec une hormonothérapie, pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce, positif pour les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas le récepteur HER2, chez les personnes :
  - dont le cancer a été complètement réséqué et qui ont terminé les traitements de radiothérapie et de chimiothérapie, si prescrits;  
et
  - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant le Ki-67 est d'au moins 20 %;  
et
  - qui satisfont aux critères suivants :
    - atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires ipsilatéraux combinée à une maladie de grade 3 ou à une tumeur primaire d'au moins 5 cm;  
ou
    - atteinte de 4 ganglions axillaires ipsilatéraux ou plus;et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

L'abémaciclib doit être amorcé au cours des 16 mois suivant la chirurgie définitive et pas plus de 12 semaines après le début d'une hormonothérapie. La durée maximale de l'autorisation est de 24 mois.

## Évaluation

*L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'oncologues, hémato-oncologues, d'une pharmacienne et d'une infirmière praticienne, dont la pratique est axée notamment sur le traitement du cancer du sein, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise et partagé leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par le CDP – Remboursement et accès.*

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'abémaciclib est un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (CDK 4/6), qui prévient la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome, pour ensuite provoquer l'arrêt du cycle cellulaire. Il s'administre par voie orale.

Il est notamment indiqué « en association avec une endocrinothérapie pour le traitement adjuvant des patientes et des patients adultes atteints d'un cancer du sein au stade précoce exprimant des récepteurs hormonaux (RH positif) et ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 négatif) avec atteinte ganglionnaire, dont la maladie présente un risque élevé de récurrence, à en juger par ses caractéristiques clinicopathologiques et son indice Ki-67 ( $\geq 20\%$ ) ».

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Verzenio<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

#### Données épidémiologiques

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquemment diagnostiquée et la 2<sup>e</sup> cause de décès par cancer chez les femmes au Canada. En 2022, la Société canadienne du cancer a estimé qu'environ 6 970 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués au Québec (28 900 au Canada) et que

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).

1 360 personnes en sont décédées (5 500 au Canada) (Société canadienne du cancer 2022). Environ 47 % des cancers du sein seraient diagnostiqués au stade I, 47 % au stade II ou III et environ 5 % au stade métastatique (Bryan 2018, National Cancer Institute 2022).

#### Description succincte de la maladie

On subdivise le cancer du sein en 4 grands sous-types selon la présence ou non de récepteurs hormonaux (RH : récepteurs des œstrogènes [RO] et de la progestérone [RP]) et la présence d'une surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) (Hammond 2010). Les cancers du sein qui expriment les récepteurs hormonaux, mais sans surexpression du récepteur HER2 (RH+ HER2-) représentent environ 70 % des cancers locaux régionaux et 50 % des cancers métastatiques, ce qui en fait le sous-type le plus fréquent (DeSantis 2019, Waks 2019, Nelson 2022, National Cancer Institute 2022). Au stade précoce de la maladie, le pronostic de ces patientes est favorable et la majorité d'entre elles obtiendront une guérison grâce aux traitements et pourront reprendre leurs activités. Les données américaines rapportent que le taux de survie relative à 5 ans pour ce sous-type de cancer avec atteinte régionale est de 90,1 %, alors qu'il est de 89,3, 82,8 et 65,8 % respectivement pour les cancers RH+ HER2+, RH- HER2+ et triple négatif (National Cancer Institute 2022). Néanmoins, environ 30 % des patientes atteintes d'un cancer RH+ HER2- qui présentent certaines caractéristiques défavorables (par ex. tumeur primaire volumineuse, présence d'une atteinte ganglionnaire, grade histologique élevé et degré de prolifération cellulaire élevé [mesuré par les niveaux d'expression du Ki-67 dans la tumeur]) auront une récurrence dans les 5 ans suivant le diagnostic (Partridge 2016, Pan 2017, Nelson).

#### Traitements usuels

En présence d'un cancer RH+ HER2- de stade précoce, le traitement est à visée curative. Il est composé d'une chirurgie à laquelle s'ajoute, au besoin, une radiothérapie ou une chimiothérapie. La chimiothérapie utilisée est généralement la combinaison d'une anthracycline et d'un agent alkylant, suivie d'un taxane. Elle peut être offerte aux patientes atteintes d'un cancer à haut risque de récurrence. Après ces traitements, il est recommandé d'administrer une hormonothérapie adjuvante pour une période minimale de 5 ans. Le choix de l'inhibiteur de l'aromatase [IA, létrozole, anastrozole, exémestane ou tamoxifène) et la durée de son administration varient selon le statut ménopausique, le risque de récurrence, les contre-indications et les préférences de la patiente.

#### **Besoin de santé**

Malgré ces traitements efficaces, le pronostic est sombre en présence de certaines caractéristiques clinicopathologiques défavorables. L'évolution vers la maladie métastatique a un impact important sur la longévité des patientes et leur qualité de vie. Des thérapies adjuvantes plus efficaces pour réduire le risque de récurrences, qui permettraient de prolonger la vie, tout en étant bien tolérées et en permettant de conserver la qualité de vie des patientes, pourraient répondre à un besoin de santé non comblé.

#### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude monarchE (Johnston 2020), complétée par des données de suivi (Harbeck 2021, Johnston 2023) et de qualité de vie (Rugo 2022), a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

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).
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Étude monarchE

Il s'agit d'un essai de supériorité de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'abémaciclib combiné à une hormonothérapie par rapport à celles d'une hormonothérapie seule comme traitement adjuvant pour le cancer du sein RH+ HER2-. Il a été réalisé sur 5 637 adultes ayant eu un diagnostic de cancer du sein de stade précoce. Pour être admis, les participants devaient avoir un haut risque de récurrence, défini par la présence d'une atteinte ganglionnaire et de l'une des caractéristiques suivantes : tumeur primaire d'au moins 5 cm, grade histologique 3 ou niveaux d'expression du Ki-67  $\geq 20$  %. Avant l'entrée dans l'étude, les patients devaient avoir eu une chirurgie définitive pour leur cancer du sein depuis moins de 16 mois et avoir terminé les traitements de radiothérapie ou de chimiothérapie recommandés. Une hormonothérapie ne devait pas avoir été commencée depuis plus de 12 semaines. De plus, les patients devaient présenter un indice de performance selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1 et ne pas avoir d'antécédent d'événements thromboemboliques (ETE), de maladie pulmonaire interstitielle sévère ou de cancer inflammatoire. Le recrutement a été réalisé en 2 cohortes :

- **Cohorte 1** (patients ayant un haut risque de récurrence selon la présence de certaines caractéristiques clinicopathologiques, n = 5 120) : atteinte de  $\geq 4$  ganglions ipsilatéraux ou en cas d'atteinte de 1 à 3 ganglions ipsilatéraux, la tumeur primaire doit être de  $\geq 5$  cm ou de grade histologique 3;
- **Cohorte 2** (patients ayant un haut risque de récurrence selon un niveau d'expression du Ki-67, n = 517) : atteinte de 1 à 3 ganglions ipsilatéraux, Ki-67  $\geq 20$  % et ne pas pouvoir être inclus dans la cohorte 1 (tumeur primaire  $< 5$  cm et grade histologique 1-2).

Il est à noter que le niveau d'expression du Ki-67 n'était pas un paramètre requis pour être inclus dans la cohorte 1. Le Ki-67 a été évalué rétrospectivement et centralement sur les échantillons tumoraux fournis et non traités. Des niveaux de Ki-67  $\geq 20$  % sont présents chez 36 % des patients de cette cohorte.

La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'administration d'une chimiothérapie antérieure (absence de chimiothérapie, chimiothérapie néoadjuvante ou chimiothérapie adjuvante), le statut ménopausique du sujet (non ménopausée ou ménopausée) et la région du site d'investigation (Amérique du Nord/Europe, Asie ou autres). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir l'abémaciclib par voie orale (150 mg 2 fois par jour en continu) combiné à une hormonothérapie, ou une hormonothérapie seule (tamoxifène ou IA, au choix de l'investigateur). Le traitement était administré pendant un maximum de 2 ans, et devait être cessé en présence d'une récurrence de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration pouvait être interrompue ou la dose réduite. Les patients cessant définitivement l'abémaciclib pouvaient poursuivre l'hormonothérapie.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude est la survie sans maladie invasive (SSMI) évaluée par les investigateurs selon les critères STEEP (*Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials*) dans la population totale (cohortes 1 et 2) en intention de traiter (ITT, n = 5 637). Un test Log-rank stratifié par les facteurs de stratification de l'étude est utilisé pour l'analyse de la supériorité de ce paramètre, avec un contrôle du risque d'erreur de type 1 (alpha) bilatéral à 0,05. Afin de contrôler l'inflation du risque alpha pour les tests liés aux paramètres d'évaluation secondaires, le schéma séquentiel d'analyses hiérarchisées suivant a été utilisé : 1) la SSMI de la population (cohortes 1 et 2) avec un Ki-67  $\geq 20$  %; 2) la SSMI dans la cohorte 1 avec un Ki-67  $\geq 20$  %; 3) la survie globale (SG) dans la population totale (cohortes 1 et 2) en ITT. La population visée par l'indication reconnue par Santé Canada correspond aux patients qui présentent une atteinte ganglionnaire et certaines caractéristiques

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).

clinicopathologiques définissant un haut risque de récurrence (tumeur primaire d'au moins 5 cm ou grade histologique 3) en plus d'un niveau d'expression du Ki-67  $\geq$  20 %. Par conséquent, la population d'intérêt pour l'inscription est limitée à la cohorte 1 avec des niveaux d'expression du Ki-67  $\geq$  20 %.

Le tableau suivant présente les principaux résultats de SSMI (analyse intermédiaire 2 et analyse finale de SSMI) pour les 3 populations incluses dans l'analyse hiérarchisée, ainsi que les analyses exploratoires de SSMI au suivi médian de 42 mois pour la population d'intérêt (cohorte 1 avec des niveaux d'expression du Ki-67  $\geq$  20 %).

**Principaux résultats d'efficacité de l'étude monarchE chez les patients atteints de cancer du sein RH+ HER2- (Johnston 2020, Harbeck 2021, EMA 2022) ; mise à jour 42 mois (Johnston 2023)**

SSMI évaluée par les investigateurs	Abémaciclib / HT	HT	RRI (IC95 %), valeur p
<b>POPULATION EN ITT (COHORTES 1 ET 2) (ABÉMACICLIB/HT : N = 2 808; HT : N = 2 829)</b>			
Au suivi médian de 15,5 mois <sup>a</sup>	Médiane non atteinte 136 événements (4,8 %)	Médiane non atteinte 187 événements (6,6 %)	0,75 (0,60-0,93), p = 0,01 <sup>b</sup>
<b>POPULATION (COHORTES 1 ET 2) AVEC UN KI-67 <math>\geq</math> 20 % (ABÉMACICLIB/HT : N = 1 262; HT : N = 1 236)</b>			
Au suivi médian de 19,1 mois <sup>c</sup>	Médiane non atteinte 82 événements (6,5 %)	Médiane non atteinte 115 événements (9,3 %)	0,69 (0,52-0,92), p = 0,0111 <sup>d</sup>
<b>POPULATION D'INTÉRÊT (ABÉMACICLIB/HT : N = 1 017; HT : N = 986)</b>			
Au suivi médian de 19,1 mois <sup>c</sup>	Médiane non atteinte 71 événements (7,0 %)	Médiane non atteinte 106 événements (10,8 %)	0,64 (0,48-0,87), p = 0,0042 <sup>e</sup>
Au suivi médian de 42 mois	Médiane non atteinte 147 événements (14,5 %)	Médiane non atteinte 224 événements (22,7 %)	0,618 (0,501-0,762), p <sub>nom</sub> < 0,0001 <sup>g</sup>
Estimée à 2 ans <sup>f</sup>	91,6 %	86,3 %	
Estimée à 3 ans <sup>f</sup>	86,9 %	80,3 %	
Estimée à 4 ans <sup>f</sup>	83,6 %	74,7 %	

HER2- : Absence de surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2; HT : Hormonothérapie; IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; p<sub>nom</sub> : P nominal; RH+ : Récepteurs hormonaux positifs; RRI : Rapport des risques instantanés; SSMI : Survie sans maladie invasive.

- a Analyse du paramètre d'évaluation principal (2<sup>e</sup> analyse intermédiaire). Cette analyse représente l'analyse finale pour ce paramètre. La séquence de l'analyse hiérarchisée est ensuite la suivante : 1- SSMI dans la population (cohortes 1 et 2) avec un KI-67  $\geq$  20 %, 2- SSMI dans la population d'intérêt pour la présente évaluation et 3- la SG dans la population en totale en ITT.
- b Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,026 (bilatéral).
- c Analyse finale planifiée de la SSMI.
- d Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,0424 (bilatéral).
- e Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,0426 (bilatéral).
- f Estimation ponctuelle dérivée de l'estimateur Kaplan-Meier. Résultats exprimés en pourcentage de patients n'ayant pas subi d'évènement selon les critères STEEP (*Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials*) (Hudis 2007).
- g L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement lié à la multiplicité des analyses et du contrôle de l'inflation du risque alpha.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles. Étant donné le devis ouvert de l'étude, un biais de détection est possible.

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'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les résultats des paramètres subjectifs tels que l'innocuité et la qualité de vie ainsi que certains paramètres d'efficacité. Toutefois, compte tenu du profil d'innocuité caractéristique de l'abémaciclib (présence de diarrhée chez 83,5 % des patients), l'insu aurait pu être compromis. Le devis ouvert est donc acceptable.
- L'investigation et la fréquence des imageries étaient à la discrétion des investigateurs. Cette évaluation est sujette à un biais étant donné le devis ouvert de l'étude.
- Le nombre de sujets inclus dans l'étude est adéquat selon le calcul de la taille d'échantillon pour l'analyse du paramètre d'évaluation principal dans la population totale en ITT. La puissance statistique n'a pas été calculée pour la population d'intérêt, soit la cohorte 1 avec des niveaux d'expression du Ki-67  $\geq 20\%$  (36 % de la population totale). Toutefois, le risque d'erreur de type II (bêta) lié au fait de ne pas détecter une différence entre les groupes par manque de puissance n'affecte pas la validité du résultat de SSMI.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Un risque de biais de sélection est présent pour la population d'intérêt, puisque les niveaux d'expression du Ki-67 n'étaient pas un facteur de stratification. Toutefois, le risque de biais de sélection est faible, puisque les caractéristiques de base de ce sous-groupe de patients semblent bien équilibrées entre les groupes.
- Bien que la SSMI soit un paramètre d'évaluation principal adéquat dans le contexte du traitement adjuvant du cancer du sein, la SG demeure un paramètre principal préférable, puisque la corrélation entre la SSMI et la SG pour la condition évaluée n'a pas été établie. Toutefois, obtenir un gain de SG dans ce contexte nécessiterait un suivi de longue durée.
- La durée du suivi est adéquate pour évaluer la SSMI et l'innocuité (suivi médian de 42 mois pour les analyses supplémentaires exploratoires). Par ailleurs, en contexte curatif pour le traitement du cancer du sein, ce suivi est considéré comme trop court pour apprécier la SG. Des analyses supplémentaires de survie sont prévues au protocole.
- Les méthodes utilisées pour le contrôle du risque alpha du paramètre d'évaluation principal et des paramètres secondaires hiérarchisés, y compris l'analyse de la SSMI dans la population d'intérêt, sont adéquates. Toutefois, les analyses de survie sans récurrence à distance (SSRD), de SSMI au suivi de 42,0 mois et l'analyse de la SG pour la population d'intérêt sont exploratoires.

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

- Le traitement comparateur, soit l'hormonothérapie adjuvante, est optimal puisqu'il représente le standard actuel de la pratique clinique au Québec pour cette indication
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien circonscrits et adéquats.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées et bien réparties entre les groupes. Les caractéristiques cliniques et pathologiques de la population d'intérêt semblent similaires à celles de la population totale, à l'exception de la proportion de patients ayant une tumeur de grade 3, qui est surreprésentée dans la population d'intérêt (58,0 % contre 38,8 %), ce qui est attendu dans une population où le niveau d'expression du Ki-67 est élevé.
- Dans la population d'intérêt, 99,2 % des sujets sont des femmes d'un âge médian de 51 ans, 54,6 % étaient non ménopausées, 54,3 % étaient originaires de l'Amérique du Nord et de l'Europe, 22,0 % de l'Asie et 86 % avaient un statut de performance selon l'ECOG de 0. En ce qui a trait aux caractéristiques de la maladie, 57 % des patients avaient une atteinte de 4 ganglions ou plus, 19 %

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).

avaient une tumeur de 5 cm ou plus et celle-ci était de grade 3 pour 58,0 % des sujets. La maladie était au stade II ou III chez 29 et 71 % des sujets, respectivement.

- Les traitements antérieurs reçus correspondent à ce qui est administré au Québec (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie).
- Selon les cliniciens consultés, la population étudiée semble représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie. Toutefois, l'étude monarchE a inclus des patients plus jeunes et une plus grande proportion de patientes non ménopausées comparativement à 2 études en contexte réel répondant aux critères de l'étude monarchE (Dannehl 2022, Sheffield 2022). Dans l'éventualité où la population traitée au Québec serait plus âgée que celle de l'étude, il n'est pas attendu que l'efficacité de l'abémaciclib soit affectée. Toutefois, certains résultats liés à la tolérance et à l'innocuité pourraient l'être.

### *Efficacité*

Après un suivi médian de 15,5 mois, une maladie invasive ou un décès est rapporté chez 136 sujets (4,8 %) recevant la combinaison abémaciclib/hormonothérapie, contre 187 (6,6 %) chez ceux recevant une hormonothérapie seule dans la population en ITT. L'analyse de ce paramètre montre la supériorité de l'abémaciclib/hormonothérapie par rapport à une hormonothérapie seule, en termes de SSMI. Elle se reflète par une réduction de 25 % du risque de survenue de maladie invasive ou de décès en faveur de l'abémaciclib. La signification statistique du paramètre d'évaluation principal étant atteinte, les analyses hiérarchisées de SSMI ont pu être réalisées. Ainsi, au suivi médian de 19,1 mois (analyse finale planifiée de SSMI), un avantage statistiquement significatif de SSMI est démontré en faveur de l'abémaciclib dans les 2 autres populations évaluées. Dans la population d'intérêt (cohorte 1 avec des niveaux d'expression du Ki-67  $\geq 20\%$ ), l'abémaciclib réduit de 36 % le risque de survenue d'une maladie invasive ou de décès par rapport à une hormonothérapie seule.

Au suivi médian de 42 mois, l'avantage de SSMI observé avec l'ajout de l'abémaciclib demeure présent dans les 3 principales populations de l'étude. Dans la population d'intérêt, la combinaison abémaciclib/hormonothérapie réduit le risque de survenue d'une maladie invasive ou de décès de 38 % comparativement à l'hormonothérapie seule. Un écart de 8,9 % est présent entre les groupes concernant la SSMI estimée à 4 ans. Cet écart semble croître avec le temps selon l'évolution des courbes de l'estimateur Kaplan-Meier. Cela signifie qu'il faut traiter environ 11 patients pour prévenir 1 événement dans les 4 premières années suivant le début du traitement. Toutefois, l'analyse de SSMI au suivi de 42 mois est exploratoire et l'ampleur du bénéfice est empreinte d'incertitude considérant le devis ouvert de l'étude et l'évaluation réalisée par les investigateurs. Il est à noter qu'à la date limite du 1<sup>er</sup> juillet 2022 (suivi médian de 42 mois), tous les patients avaient terminé ou cessé le traitement par l'abémaciclib.

La SSRD est un paramètre d'évaluation secondaire de l'étude sans contrôle de l'inflation du risque alpha (exploratoire). Ces données suggèrent que la majorité des récives invasives ont lieu à distance et sont donc métastatiques. Dans la population d'intérêt, l'ajout de l'abémaciclib à une hormonothérapie réduit de 39 % le risque de survenue d'une récive à distance ou de décès (RRI = 0,612 [IC95 % 0,488-0,767]). La majorité des récives à distance a lieu au niveau des os, du foie, des poumons et du cerveau.

La SG est un paramètre d'évaluation secondaire hiérarchisé dans la population totale en ITT et un paramètre exploratoire dans la population d'intérêt. Lors de l'analyse réalisée au suivi médian de 42 mois, les données de SG sont immatures. À ce moment, 157 décès (5,6 %) sont survenus dans le groupe recevant

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'abémaciclib, contre 173 (6,1 %) dans le groupe contrôle (RRI = 0,929 [IC95 % 0,748-1,153]). Dans la population d'intérêt, l'analyse de SG tend à favoriser le groupe à l'étude (RRI = 0,733 [IC95 % 0,533-1,007]). Toutefois, les données connues à ce jour ne permettent pas de conclure à un bénéfice de SG dans cette population.

### *Innocuité*

Les résultats d'innocuité répertoriés dans l'essai monarchE proviennent de l'ensemble des patients de la population totale qui avaient reçu au moins 1 dose du traitement (n = 5 591). Des effets indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 49,4 % des sujets exposés à l'abémaciclib et 16,9 % de ceux du groupe contrôle. La neutropénie et la leucopénie sont les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents avec l'abémaciclib (19,6 et 11,3 % respectivement). L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec l'abémaciclib, tous grades confondus, est la diarrhée (83,5 %, grade 1 ou 2 dans 75,7 % des cas). Elle a mené à une réduction de dose ou à l'abandon de l'abémaciclib chez 17,3 et 5,3 % des patients respectivement. La majorité des abandons en raison des diarrhées est survenue dans les 3 premiers mois du traitement. Globalement, les effets secondaires ont mené à l'abandon de l'abémaciclib chez 18,5 % des sujets.

Certains effets indésirables peuvent nécessiter une interruption permanente du traitement en raison de leur gravité, notamment les ETEV et les pneumonites. Les ETEV font l'objet d'une mention de mise en garde dans la monographie du produit. Ils sont présents chez 2,5 % (1,3 % de grade 3 ou 4) des patients du groupe abémaciclib comparativement à 0,6 % (0,3 % de grade 3 ou 4) du groupe contrôle.

### *Qualité de vie*

Une analyse exploratoire de la qualité de vie et des paramètres de santé évalués par les patients a été effectuée (au suivi médian de 19,1 mois). Le questionnaire *Functional Assessment of Cancer Therapy-breast* (FACT-B) a été utilisé pour la qualité de vie des patients, alors que les questionnaires *FACT-Endocrine Subscale* (FACT-ES) et *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F) ont été utilisés pour évaluer les symptômes spécifiques à l'hormonothérapie et à la fatigue, respectivement. Il s'agit de 3 questionnaires validés. Certains effets indésirables spécifiques à l'abémaciclib et recensés par les questionnaires FACT-B et FACT-ES ont été rapportés individuellement. Ils ont été remplis au début de l'étude ainsi que pendant la période de traitement aux visites de 3, 6, 12 et 18 mois.

Les résultats suggèrent que la qualité de vie des patients ne serait pas affectée par l'ajout de l'abémaciclib, et ce, malgré les diarrhées qui ont été rapportées plus fréquemment chez ceux le recevant. La portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert de l'étude, de l'absence de comparaison statistique entre les groupes et d'évaluation dans les 3 premiers mois de l'étude, période où l'incidence des diarrhées et d'abandon du traitement en raison des effets indésirables est le plus élevée.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation de l'abémaciclib, l'INESSS a reçu un sondage du Réseau canadien du cancer du sein (RCCS), réalisé en 2017. Le sondage du RCCS a été mené auprès d'adultes atteints d'un cancer du sein, dont 103 de stade précoce RH+ HER2- (4 du Québec). Aucun des répondants n'a reçu l'abémaciclib.

La plupart des répondants au sondage mentionne que les traitements reçus ou en cours sont une combinaison de chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie. Ils espèrent par ces

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).



traitements éradiquer le cancer et éviter la récurrence. La majorité des répondants ont indiqué que les facteurs clés qui influencent leur décision d'opter ou non pour un traitement sont l'efficacité de ce dernier et le maintien de leur qualité de vie. La tolérance aux effets indésirables ainsi que l'accessibilité du traitement au Québec sont d'autres facteurs importants ou très importants pris en considération par la plupart des répondants.

Des conséquences de la maladie sur le plan social ont également été rapportées, se traduisant par des restrictions dans divers domaines comme l'emploi et la carrière, la capacité de s'occuper des enfants et des personnes à charge, et la capacité à participer de manière significative à des activités avec les proches ou la communauté. Les patients sont au courant des résultats d'efficacité de l'étude monarchE et de l'accessibilité à l'abémaciclib aux États-Unis. Ils espèrent se voir offrir les mêmes traitements que ceux offerts à l'étranger.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication de cliniciens provenant de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Ceux-ci sont d'avis que les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ HER2- ont généralement un bon pronostic. Toutefois, en présence de certaines caractéristiques clinicopathologiques défavorables, le risque de récurrence est élevé. Pour une maladie à haut risque, le risque de récurrence à 2 ans est d'au moins 20 %, et ce, malgré les traitements offerts considérés comme efficaces. Le besoin en santé chez ces patientes est considéré comme élevé, puisqu'il n'existe présentement aucun traitement additionnel pouvant réduire le risque de récurrence.

Les cliniciens considèrent que la population de l'étude monarchE est représentative de celle qui serait traitée au Québec dans cette intention de traitement, tant pour les caractéristiques cliniques et pathologiques que pour les traitements antérieurs reçus (chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie). Le choix du comparateur est considéré comme approprié. L'hormonothérapie adjuvante administrée dans l'étude (IA ou tamoxifène) correspond au standard de la pratique actuelle pour cette indication.

Selon les cliniciens consultés, l'ampleur du gain observé sur le taux de SSMI avec l'administration de l'abémaciclib/hormonothérapie en comparaison d'une hormonothérapie seule est cliniquement significative dans la population en ITT ainsi que dans la population d'intérêt. Selon eux, un bénéfice de plus de 8 % sur 4 ans est cliniquement intéressant. Ils estiment que les données de SSMI au suivi de 42 mois sont très positives et rassurantes sur la persistance de l'efficacité du traitement. Par ailleurs, ils mentionnent qu'une incertitude est présente quant aux données de SG, puisqu'elles sont immatures à ce jour. Ils considèrent que les données actuelles sont encourageantes et laissent présager un bénéfice de SG dans la population d'intérêt.

Par ailleurs, l'abémaciclib comme traitement adjuvant du cancer du sein soulève un questionnement sur la séquence de traitements ultérieurs. Aucune donnée d'efficacité d'un inhibiteur CDK4/6 lors du retraitement n'est présente dans l'étude monarchE. Il paraît raisonnable de ne pas empêcher l'usage subséquent d'un inhibiteur CDK4/6 pour le traitement d'une maladie métastatique, si celle-ci survient

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).
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

plus de 6 mois suivant la fin de l'abémaciclib. Cependant, lorsqu'une récurrence survient avant 6 mois, d'autres options de traitement devraient être envisagées.

Une augmentation des effets indésirables est présente avec l'ajout de l'abémaciclib à un traitement d'hormonothérapie comparativement à l'hormonothérapie seule. Les cliniciens estiment que les effets indésirables rapportés sont connus et cohérents avec ce qui est présent dans leur pratique clinique avec l'utilisation de l'abémaciclib. La majorité des effets indésirables observés sont transitoires et réversibles et peuvent être pris en charge, notamment par une diminution de dose ou l'interruption temporaire du traitement, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence. Dans certains cas, l'arrêt complet du traitement par l'abémaciclib, du fait des effets indésirables pourrait être nécessaire. L'expérience acquise des autres traitements antinéoplasiques permet la prise en charge efficace et sécuritaire des ETEV et des pneumonites. Avec les connaissances actuelles, ces effets indésirables ne sont plus considérés comme aussi inquiétants qu'autrefois et sont acceptables dans un contexte de traitement à visée curative. Ils mentionnent que le suivi nécessaire à la gestion des effets secondaires sera plus fréquent avec l'administration de l'abémaciclib comparativement l'hormonothérapie seule.

La lettre reçue de l'AQPP fait état de la nécessité de planifier et d'organiser adéquatement le déploiement de l'abémaciclib dans le réseau des pharmacies communautaires, notamment en s'assurant d'une coordination entre les milieux communautaire et hospitalier et en mettant à la disposition des pharmaciens les ressources et outils nécessaires à la prise en charge optimale des patients. En effet, advenant des lacunes organisationnelles à cet égard, la continuité et l'uniformité des soins, de la collecte de données, du suivi relatif à l'innocuité de la thérapie et de la prise en charge en milieu ambulatoire pourraient être compromises.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Environ 70 % des cancers du sein diagnostiqués au stade précoce sont de sous-type RH+ HER2, le sous-type de cancer du sein le plus fréquent.
- Bien que les traitements actuels, y compris l'hormonothérapie adjuvante, soient considérés comme efficaces, un besoin de traitements plus efficaces est présent pour les patientes ayant un haut risque de récurrence, notamment celles qui présentent une atteinte ganglionnaire, des niveaux d'expression tumorale du Ki-67 élevés et certaines caractéristiques clinicopathologiques défavorables.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité reposent sur une étude de phase III de bonne qualité méthodologique, en dépit de son devis ouvert.
- Le comparateur, soit l'hormonothérapie adjuvante, est adéquat et conforme à la pratique au Québec pour le traitement d'un cancer du sein de stade précoce RH+ HER2-.
- La population étudiée semble globalement représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie. Toutefois, l'étude monarchE a inclus une population plus jeune en meilleur état de santé général comparativement à celles de 2 études en contexte réel. Selon l'avis des cliniciens consultés, l'efficacité de l'abémaciclib ne devrait pas en être affectée dans l'éventualité où la population traitée au Québec serait plus âgée que celle de l'étude. Toutefois, certains résultats liés à la tolérance et à l'innocuité pourraient l'être.

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'absence de stratification pour les niveaux d'expression du Ki-67 pourrait entraîner un biais de sélection dans la population d'intérêt (cohorte 1 avec des niveaux d'expression du Ki-67  $\geq 20$  %). Toutefois, le biais est considéré comme faible, puisque les caractéristiques cliniques et pathologiques connues des patients semblent bien équilibrées entre les groupes.
- Dans le sous-groupe d'intérêt, l'ajout de l'abémaciclib à une hormonothérapie réduit le risque de survenue de maladie invasive ou de décès de 36 et 38 % aux suivis médians de 19,1 mois et de 42 mois, respectivement. Ce sous-groupe est inclus dans l'analyse hiérarchisée de SSMI. Toutefois, la nature exploratoire des analyses au-delà du suivi médian de 19,1 mois engendre une incertitude quant à l'ampleur du bénéfice de SSMI dans le temps.
- Une tendance à un bénéfice de SG avec l'administration de l'abémaciclib est présente dans la population d'intérêt. Toutefois, considérant l'immaturation et la nature exploratoire des données au suivi de 42 mois, aucun bénéfice de SG n'est démontré à ce jour.
- Le profil d'innocuité de l'abémaciclib, en ajout à l'hormonothérapie, est défavorable comparativement à celui de l'hormonothérapie seule, notamment en raison de la fréquence accrue des diarrhées, des neutropénies, des infections et de la fatigue. De plus, des ETEV et des pneumonites, effets indésirables jugés importants, peuvent survenir du fait de son administration.
- La qualité de vie des patients ne semble pas être affectée par l'administration de l'abémaciclib, et ce, malgré les diarrhées qui ont été rapportées plus fréquemment par ceux recevant l'abémaciclib. La portée de ces résultats est toutefois limitée par les lacunes méthodologiques importantes dans l'évaluation de la qualité de vie.

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

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'abémaciclib est reconnue pour le traitement adjuvant du cancer du sein qui exprime les récepteurs hormonaux, mais sans surexpression du récepteur HER2 (RH+ HER2-) de stade précoce à haut risque de récurrence.

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

- L'évaluation de la valeur thérapeutique repose sur une étude de bonne qualité méthodologique, l'étude monarchE.
- Les membres sont rassurés par le fait que la population sélectionnée pour l'indication demandée représente une population présentant un plus haut risque de récurrence, ce qui permet d'éviter le surtraitement des patientes qui ont moins de chance d'en bénéficier.
- Comparativement au traitement standard, l'ajout de l'abémaciclib à l'hormonothérapie prolonge la survie sans maladie invasive des patientes. Bien que le bénéfice soit d'ampleur modeste, les membres soulignent les propos des cliniciens qui le considèrent comme cliniquement significatif. L'ampleur de l'effet semble augmenter avec le temps.
- Bien qu'un tel traitement vise à prolonger la vie, les membres estiment qu'un bénéfice de survie globale (SG), bien que plausible, n'est pas démontré dans la population d'intérêt. Considérant l'immaturation des données actuelles et la nature exploratoire de cette analyse, un bénéfice en termes de SG est toujours incertain.
- L'impact sur les patientes, généralement plus jeunes et en bonne condition physique en début de parcours de soins, est important dans un contexte où l'on souhaite réduire les récurrences et prolonger la vie.

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 les membres, l'abémaciclib possède un profil d'innocuité défavorable comparativement à l'hormonothérapie. Les effets indésirables associés à un tel traitement ne doivent pas être minimisés et devront faire l'objet d'un suivi et d'une prise en charge en milieu clinique. Certains membres mentionnent leurs préoccupations dues à l'incidence de certains effets indésirables sérieux, notamment les événements thromboemboliques.
- Considérant les bénéfices et les risques associés à son utilisation, les membres sont d'avis qu'une sélection appropriée des patientes, basée sur un enseignement des effets indésirables potentiels et une prise de décision partagée, s'impose avant l'instauration du traitement.
- Dans ce contexte, les membres estiment que l'abémaciclib constitue une option supplémentaire de traitement adjuvant acceptable pour des patientes sélectionnées ayant un haut risque de récurrence, et qu'il vient combler partiellement un besoin en santé.

### JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition de Verzenio<sup>MC</sup> et de son comparateur se trouve dans le tableau suivant.

#### Coût d'acquisition de Verzenio<sup>MC</sup> et de son comparateur

Médicament	Posologie considérée <sup>a</sup>	Prix unitaire <sup>b</sup>	Coût d'acquisition du traitement <sup>c</sup>
Abémaciclib, Co. Verzenio <sup>MC</sup> + Hormonothérapie <sup>d</sup>	150 mg 2 fois par jour (maximum 2 ans) en association avec une hormonothérapie	98,47 \$/50 mg 99,97 \$/100 mg 98,47 \$/150 mg	<u>Deux 1<sup>res</sup> années</u> 144 774 \$ <sup>e</sup>
<b>COMPARATEUR</b>			
Hormonothérapie <sup>d</sup>			<u>Deux 1<sup>res</sup> années</u> 1 006 \$ <sup>e</sup>

Co. : Comprimé; IANS : Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien; LHRH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires.

a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (février 2023). Dans le cas de l'hormonothérapie, le prix le plus bas s'applique.

c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Comprend notamment le tamoxifène ou un IANS, soit le létrozole et l'anastrozole. Aux fins de simplification du calcul des coûts, le létrozole est retenu.

e Chez les femmes pré/périménopausées, un agoniste de la LHRH (p. ex. : goséréline, leuprolide ou triptoréline) s'ajoute à l'hormonothérapie. Aux fins de simplification du calcul des coûts, la goséréline est retenue. Lorsqu'elle est ajoutée à l'abémaciclib et à l'hormonothérapie, le coût d'acquisition de ces traitements associés passe de 144 774 \$ à 154 927 \$ et de 1 006 \$ à 11 159 \$, respectivement.

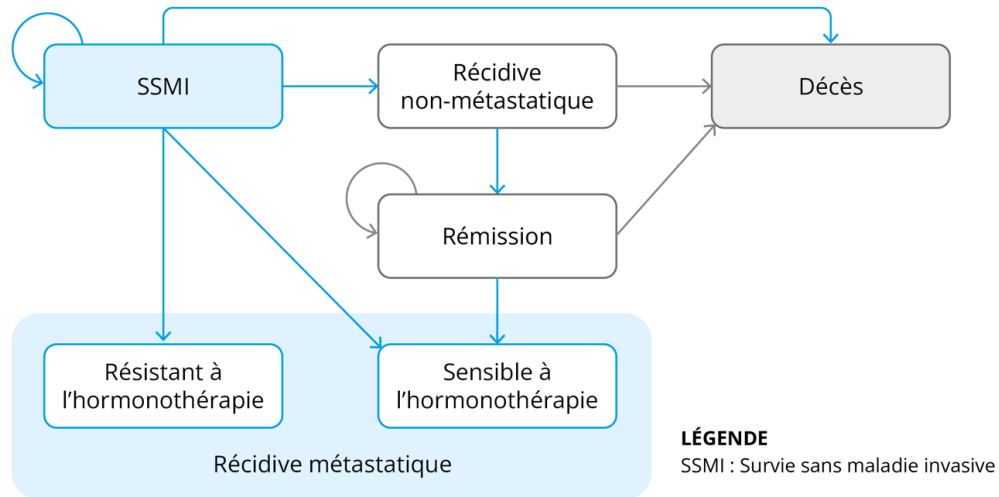
### RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'abémaciclib en ajout à l'hormonothérapie comparativement à l'hormonothérapie seule pour le traitement adjuvant du cancer du sein RH+ HER2- de stade précoce à haut risque de récurrence. Cette analyse :

- se base sur le modèle de Markov à 5 états de santé, présenté à la figure 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).

## Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoeconomique



- porte sur un horizon temporel de 49 ans représentant un horizon à vie pour la totalité des patientes;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude monarchE. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D-5L et tirées de l'étude monarchE;
- s'appuie sur les résultats d'analyses pharmacoeconomiques non publiées de l'abémaciclib dans le cadre du traitement du cancer du sein métastatique RH+ HER2- (MONARCH 2 et MONARCH 3) pour dériver les effets, conséquences et coûts de l'état de santé de la récurrence métastatique. Une approche par effet moyen fixe est retenue.
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, du suivi médical, de gestion des effets indésirables, d'analyse biomédicale, des traitements subséquents ainsi que ceux associés aux soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité.

Selon le fabricant, le RCUI de l'abémaciclib en association avec l'hormonothérapie comparativement à l'hormonothérapie seule, selon une approche probabiliste, est estimé en moyenne à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. La structure du modèle, comprenant différents types de récurrences, est appropriée pour traduire les effets et conséquences d'un traitement adjuvant pour le cancer du sein. Il a cependant relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et effectué des analyses avec les modifications suivantes :

- SSMI : En raison du suivi de plus courte durée dans l'étude monarchE comparativement à l'horizon temporel à vie du modèle, une incertitude réside dans l'analyse quant à l'ampleur de l'effet à très long terme du traitement et à l'extrapolation des résultats concernant la SSMI de l'abémaciclib retenue par le fabricant. L'INESSS estime celle-ci plutôt optimiste. En effet, elle prévoit dès la 7<sup>e</sup> année un gain absolu de SSMI d'environ ■■■ % se maintenant dans le temps, et ce, jusqu'à la

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).

cessation de l'effet du traitement. Pour tenir compte de cette incertitude et des différentes extrapolations vraisemblables, l'INESSS a retenu, dans son analyse probabiliste, 2 distributions différentes, dont celle retenue par le fabricant.

- Traitements administrés lors de la récurrence métastatique : Selon le fabricant, une patiente ayant reçu l'abémaciclib en traitement adjuvant ne pourrait pas recevoir un inhibiteur CDK4/6 lors d'une récurrence métastatique. Toutefois, selon les cliniciens consultés par l'INESSS, ces inhibiteurs sont le standard de soins à ce stade de la maladie et ils le proposeraient aux patientes. Ainsi, l'INESSS considère dans son analyse les inhibiteurs CDK4/6 comme des traitements subséquents valables. Notons cependant qu'en cas de récurrence précoce, soit en cas d'échec de l'abémaciclib, d'autres options de traitement seraient plutôt envisagées.

Dans l'étude monarchE, l'abémaciclib n'a pas démontré de gain de SG comparativement à l'hormonothérapie seule. Ainsi, afin de traduire l'incertitude portant sur ce paramètre, notamment sur la plausibilité d'un gain en faveur de l'abémaciclib, 2 scénarios ont été réalisés par l'INESSS :

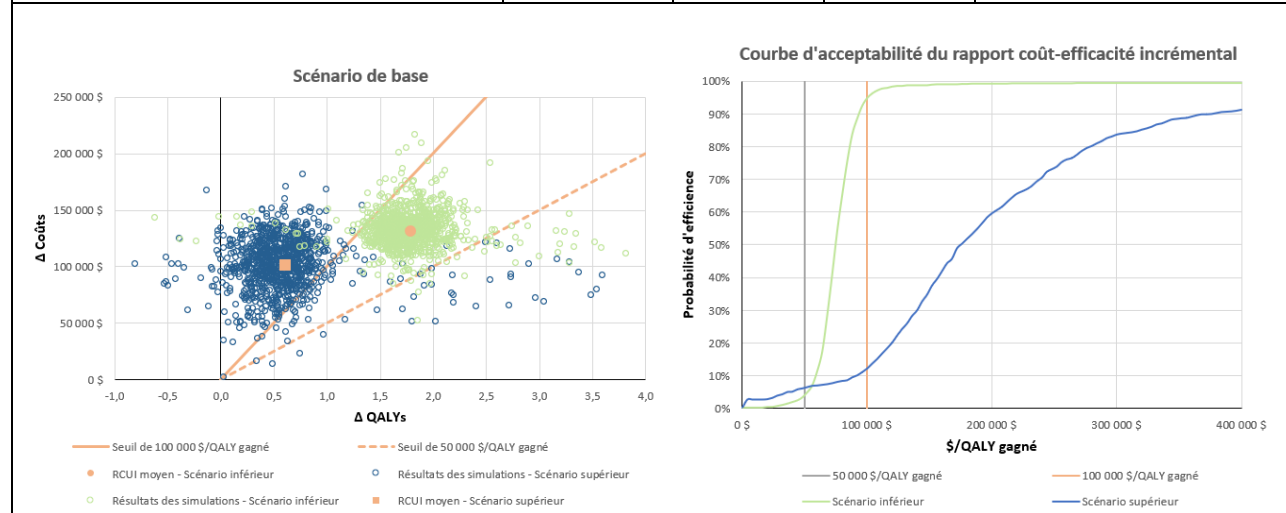
- Scénario inférieur : Pour cette analyse, le gain de SSMI observé en faveur de l'abémaciclib dans l'étude monarchE se traduit en gain de SG.
- Scénario supérieur : Faute d'être en mesure de retirer tout avantage de SG, et ce, sans altérer la plausibilité des hypothèses, l'INESSS ne peut que réduire le gain en faveur de l'abémaciclib dans ce scénario. Pour ce faire, il émet comme hypothèse que les patientes ayant reçu l'abémaciclib en traitement adjuvant présenteraient une réponse moindre aux inhibiteurs CDK4/6 reçu lors du traitement d'une récurrence métastatique. Notons toutefois qu'un gain de SG résiduel demeure.

L'INESSS déplore l'emploi de l'approche par effet fixe utilisée par le fabricant pour modéliser l'état métastatique. Le fabricant s'appuie sur des données d'analyses non publiées pour approximer les effets, les conséquences et les coûts de cet état de santé, analyses qui n'étaient pas possibles pour l'Institut de valider directement. L'INESSS soulève toutefois le fait qu'à la suite de validations dans la documentation scientifique, les hypothèses émises par le fabricant sont tout de même en adéquation avec les données de la documentation scientifique.

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 Verzenio<sup>MC</sup> en association avec l'hormonothérapie à l'hormonothérapie seule pour traitement adjuvant du cancer du sein RH+ HER2- de stade précoce à haut risque de récurrence**

	$\Delta$ AVG	$\Delta$ QALY	$\Delta$ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
<b>FABRICANT</b>				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) <sup>a</sup>				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
<b>INESSS</b>				
SCÉNARIO INFÉRIEUR (APPROCHE PROBABILISTE) <sup>a</sup>	3,55	1,79	131 964	73 834
SCÉNARIO SUPÉRIEUR (APPROCHE PROBABILISTE) <sup>a</sup>	< 0,59	< 0,60	101 226	> 167 494



$\Delta$ AVG : Différence d'années de vie gagnées;  $\Delta$ Coût : Différence de coût;  $\Delta$ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCU : Ratio coût-utilité incremental.

- a Elle repose sur 1 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- b L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats.

Il ressort globalement de ces analyses que le RCU le plus vraisemblable se situerait entre 74 000 et 167 500 \$/QALY gagné. Rappelons que le scénario supérieur serait sous-estimé en raison du gain résiduel de SG en faveur de l'abémaciclib, qui n'a pu être retiré.

Pour obtenir un RCU de 50 000 \$/QALY gagné, un prix de vente inférieur d'environ 15 % (scénario inférieur) et 37 % (scénario supérieur) doit être présumé. De plus, pour obtenir un RCU de 100 000 \$/QALY gagné, une réduction du prix d'environ 21 % (scénario supérieur) doit plutôt être présumée.

**CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

En présence d'un cancer du sein RH+ HER2- de stade précoce, les patientes québécoises se voient présentement offrir une hormonothérapie (tamoxifène ou IA) après la résection de la tumeur et les traitements de chimiothérapie et de radiothérapie prescrits. Un suivi médical supplémentaire serait nécessaire pour les patientes qui recevraient l'abémaciclib comparativement à celles qui reçoivent 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).

hormonothérapie seule, ce qui engendrerait l'utilisation de ressources et des coûts supplémentaires pour le système de santé. Il comprend, notamment, des numérations globulaires complètes et des tests de la fonction hépatique avant le début du traitement et à intervalles réguliers au cours des 1<sup>ers</sup> mois suivant le début du traitement, la surveillance de l'apparition de diarrhée et des signes et symptômes de thrombose veineuse, d'embolie pulmonaire et d'infection, selon ce qui est médicalement approprié. Toutefois, un bénéfice au stade précoce pourrait se traduire éventuellement par une réduction des ressources consacrées aux traitements de la maladie plus avancée.

### **Test compagnon**

Dans le cadre des présents travaux, l'INESSS a procédé de manière simultanée à l'évaluation du test compagnon Ki-67 associé au médicament. Les recommandations relatives au test compagnon de l'abémaciclib et issues de cette évaluation sont présentées dans un avis complémentaire ([INESSS 2023](#)).

Présentement, l'analyse permettant de mesurer le niveau d'expression du Ki-67 n'est pas réalisée de routine au Québec chez les patientes atteintes de cancer du sein de stade précoce. Toutefois, il figure dans le [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire, un test qui permet de mesurer l'expression du Ki-67 par immunohistochimie. La valeur pondérée du test correspondant (code 60189) est de 23 \$. L'ajout de l'abémaciclib à une hormonothérapie pourrait engendrer une hausse de la volumétrie des analyses de Ki-67 et contribuer à l'augmentation de la charge de travail des laboratoires offrant le test.

Les tests visant à établir le statut RH positif et HER2 négatif sont actuellement réalisés pour toutes les patientes chez qui un cancer du sein a été diagnostiqué. Ils ne constituent donc pas un fardeau supplémentaire pour le système de santé.

### **Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription sur les listes de l'abémaciclib comme traitement adjuvant du cancer du sein RH+ HER2- de stade précoce à haut risque de récurrence. 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	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	124, 141 et 149
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché de l'abémaciclib (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	60, 70 et 80 % (±10 %)
Principale provenance de ces parts de marché	S'ajoute à l'hormonothérapie actuelle	S'ajoute à l'hormonothérapie actuelle
Intégration des patientes dans l'analyse	■	Progressive
<b>COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT</b>		
Considération des traitements subséquents	■	Non
Test diagnostique Ki-67 (valeur pondérée)	■ \$	23 \$
Coût moyen par personne traitée (sur 2 ans)		
Abémaciclib	■ \$	119 926 \$
Hormonothérapie	■ \$	s. o. <sup>a</sup>

a Pour des fins de simplification, les coûts de l'hormonothérapie n'ont pas été considérés dans l'analyse de l'INESSS.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patientes, un impact budgétaire net sur 3 ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ. À celui-ci s'ajoutent les coûts relatifs aux analyses biomédicales (■ \$ sur 3 ans).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle d'impact budgétaire proposé par le fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées à l'égard du nombre de patientes admissibles au traitement sont bien référencées. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté un ensemble de modifications. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Approche de l'analyse : Le fabricant réalise son analyse à partir d'une estimation du nombre de bénéficiaires de la RAMQ, auquel il applique des hypothèses épidémiologiques concernant notamment l'incidence du cancer du sein afin de cibler la population admissible au traitement. De son côté, l'INESSS a plutôt appliqué ses hypothèses épidémiologiques sur la population québécoise, pour laquelle il a estimé un taux de couverture au régime public d'assurance médicaments.
- Proportion de patientes testées pour le marqueur Ki-67 : Dans son analyse, le fabricant estime que le marqueur Ki-67 sera recherché chez ■ % des patientes ayant un haut risque de récurrence. Les cliniciens consultés par l'INESSS soulèvent le fait que l'analyse du marqueur serait réalisée simultanément avec les tests visant à établir le statut RH+ et HER2-, et non seulement chez les patientes ayant un haut risque de récurrence. Ils estiment également que la proportion de patientes testées prévue par le fabricant est sous-estimée, considérant notamment que l'analyse du Ki-67 est nécessaire pour recevoir l'abémaciclib. Ainsi, l'INESSS retient une proportion de patientes testées plus élevée (80, 90 et 95 % sur 3 ans), en plus de considérer que l'analyse du marqueur serait réalisée dès la résection de la tumeur.
- Parts de marché de l'abémaciclib : L'INESSS estime, considérant le besoin de santé de ce groupe de patientes et l'efficacité observée du traitement, que les parts de marché de l'abémaciclib supposées

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).

par le fabricant seraient sous-estimées. Par conséquent, l'INESSS retient des valeurs plus élevées sur la base des estimations proposées par les cliniciens consultés.

- Coût moyen par personne traitée à l'abémaciclib : Tout comme le fabricant, l'INESSS utilise les données de temps de traitement pour l'estimation des coûts de l'abémaciclib. Toutefois, il retient plus précisément celles provenant de l'analyse pharmacoéconomique réalisée.

Notons que les traitements subséquents, plus précisément en cas de récurrence métastatique, n'ont pas été considérés dans l'analyse du fabricant ni dans celle de l'INESSS. Ceux-ci pourraient avoir une incidence sur les coûts considérant notamment que l'abémaciclib réduit les récurrences distantes et, donc, le nombre de patientes qui auront recours à un traitement au stade métastatique. Toutefois, en considérant que l'horizon temporel de l'analyse d'impact budgétaire est relativement court (3 ans) au regard du risque de récurrence qui peut survenir jusqu'à plusieurs années après la chirurgie, l'impact serait observé principalement chez les patientes amorçant l'abémaciclib dès la 1<sup>re</sup> année de l'analyse. Bien que l'effet soit marginal, les considérer viendrait réduire l'impact budgétaire sur 3 ans calculé par l'INESSS.

L'INESSS soulève également que pour des fins de simplification, il n'a pas considéré les coûts de l'hormonothérapie dans son analyse, puisque l'abémaciclib vient s'ajouter au traitement d'hormonothérapie. Toutefois, l'abémaciclib permettant de réduire les récurrences, certaines patientes pourraient être traitées par l'hormonothérapie plus longtemps. Notons que cela aurait un impact marginal sur les résultats de l'analyse.

#### Impacts budgétaires de l'inscription de Verzenio<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement adjuvant du cancer du sein RH+ HER2- de stade précoce à haut risque de récurrence (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a,b</sup>	2 639 949 \$	7 854 485 \$	11 853 423 \$	22 347 858 \$
Nombre de personnes	74	163	257	292 <sup>c</sup>
<b>IMPACT NET<sup>d</sup></b>				
RAMQ	2 666 030 \$	7 932 081 \$	11 970 526 \$	22 568 637 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur <sup>e</sup>			14 432 838 \$
	Scénario supérieur <sup>f</sup>			40 598 982 \$

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaire en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance. Également, les établissements de santé peuvent aussi en assumer une partie à l'amorce du traitement ou lors d'une hospitalisation.

b Exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

d Inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 25 % de la proportion de patientes ayant un haut risque de récurrence et dont la tumeur présente un Ki-67 élevé (7,60 %), ainsi que d'une réduction des parts de marché de l'abémaciclib (50, 60 et 70 %) (188 patientes traitées sur 3 ans).

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % de la proportion de patientes ayant un haut risque de récurrence et dont la tumeur présente un Ki-67 élevé (12,70 %), d'une augmentation de 25 % de la proportion de patientes couvertes par la RAMQ (54 %) et d'une augmentation des parts de marché de l'abémaciclib (70, 80 et 90 %) (522 patientes traitées sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 22,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'abémaciclib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 292 patientes seraient traitées.

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).

Par ailleurs, des coûts additionnels de 377 729 \$ relatifs à la réalisation de 16 423 analyses du marqueur Ki-67 sur 3 ans sont attendus. Notons que des coûts d'honoraires liés à l'interprétation de ces tests par un médecin spécialiste en pathologie sont aussi à prévoir.

#### **PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

#### **Valeur thérapeutique**

- Malgré l'efficacité des traitements actuels, il existe un besoin d'améliorer le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce RH+ HER2- à haut risque de récurrence. Un tel traitement devrait augmenter les chances de guérison, ou, à défaut, réduire le risque de récurrence, tout en ayant un profil d'innocuité acceptable permettant de maintenir la qualité de vie et d'éviter les complications à long terme.
- L'ensemble des résultats repose sur une étude de bonne qualité méthodologique, l'étude monarchE.
- L'ajout de l'abémaciclib à une hormonothérapie adjuvante améliore la SSMI des patients atteints d'un cancer du sein précoce RH+ HER2- à haut risque de récurrence, comparativement à l'hormonothérapie seule.
- Une incertitude entourant le gain potentiel de SG est présente dans la population d'intérêt. Malgré une tendance vers un bénéfice de SG chez cette population lors du suivi médian de 42 mois, les données demeurent immatures et exploratoires.
- Le profil d'innocuité de l'association abémaciclib/hormonothérapie est défavorable comparativement à une hormonothérapie seule, notamment en raison du risque accru d'ETEV et des diarrhées importantes.
- L'utilisation de l'abémaciclib en association avec une hormonothérapie comme traitement adjuvant représenterait une option de traitement supplémentaire pour les personnes atteintes d'un cancer du sein RH+ HER2- de stade précoce à haut risque de récurrence tel que défini pour la population d'intérêt.

#### **Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité**

- Le coût d'acquisition de l'abémaciclib pour une période de traitement maximale de 2 ans est de 143 768 \$. Il s'ajoute à celui de l'hormonothérapie (1 006 \$ sur 2 ans). Notons que pour les femmes pré/périménopausées, un agoniste de la LHRH vient s'ajouter, pour un coût d'environ 10 153 \$ sur 2 ans.
- Une approche par scénarios est adoptée par l'Institut pour évaluer l'efficacité de l'abémaciclib en raison, notamment, de l'incertitude entourant l'éventualité d'un gain de SG en faveur de l'abémaciclib, alors qu'il n'est pas démontré dans l'étude monarchE :
  - Le scénario inférieur fait état d'un RCUI d'environ 74 000 \$/QALY gagné, lequel tient compte d'un gain de SG.
  - Le scénario supérieur fait état d'un RCUI d'environ 167 500 \$/QALY gagné, lequel tient compte d'un gain grandement réduit de SG. L'INESSS ne pouvait retirer complètement le gain

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).

de SG sans altérer la validité des hypothèses; le ratio présenté est donc vraisemblablement sous-estimé.

- Une baisse de prix d'environ 15 % (scénario inférieur) et 37 % (scénario supérieur) doit être présumée à l'abémaciclib, selon le scénario, pour obtenir un RCUI de 50 000 \$/QALY gagné. Pour obtenir un RCUI de 100 000 \$/QALY gagné, une réduction du prix d'environ 21 % (scénario supérieur) doit plutôt être présumée.

### **Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux**

- Les effets indésirables associés à l'abémaciclib nécessiteront un suivi médical et des analyses en laboratoire plus fréquents. En conséquence, des consultations et des déplacements additionnels pourraient être nécessaires à ces patientes, ainsi qu'une augmentation des ressources en centre hospitalier.
- L'évaluation du Ki-67, marqueur de prolifération cellulaire, est nécessaire afin de déterminer l'admissibilité de la patiente au traitement par l'abémaciclib. Le Ki-67 est inscrit au *Répertoire* et est présentement offert dans la majorité des centres. Toutefois, comme l'analyse n'est pas réalisée d'emblée, une augmentation du volume est donc à prévoir après l'inscription de l'abémaciclib sur les listes des médicaments. Des coûts additionnels d'environ 377 700 \$ sur 3 ans, relatifs à la réalisation de 16 423 analyses du marqueur Ki-67, sont ainsi à prévoir.
- Des coûts additionnels d'environ 22,6 M\$ sont attendus sur le budget de la RAMQ au cours des 3 prochaines années pour traiter 292 patientes.

#### **Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'inscrire Verzenio<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement adjuvant du cancer du sein qui exprime les récepteurs hormonaux, mais sans surexpression du récepteur HER2 (RH+ HER2-) de stade précoce à haut risque de récurrence.

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

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

- Les membres considèrent que l'ajout de l'abémaciclib à une hormonothérapie permet d'améliorer la survie sans maladie invasive. Toutefois, ils sont d'avis qu'une incertitude persiste quant au bénéfice que pourrait procurer cet ajout à l'hormonothérapie sur la survie globale des patientes.
- L'ajout de l'abémaciclib à une hormonothérapie est associé à un profil d'innocuité défavorable et nécessite un suivi médical plus important comparativement à l'utilisation d'une hormonothérapie seule, notamment en raison du risque accru d'événements thromboemboliques et de l'incidence élevée des diarrhées.
- En prenant en compte les risques et bénéfices liés à l'abémaciclib, les membres sont d'avis que l'abémaciclib représente une option supplémentaire de traitement pour les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce avec un haut risque de récurrence et qu'il vient combler partiellement un besoin en santé.

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).

- Comparativement à l'hormonothérapie seule, les ratios coût-utilité incrémentaux de l'abémaciclib sont jugés élevés par les membres, ce qui en fait une option non efficiente à leurs yeux, notamment en raison du scénario supérieur. Ils estiment que le scénario supérieur traduit davantage l'incertitude des données cliniques actuelles. Ils soulèvent également le fait que ce scénario inclut un bénéfice résiduel de SG qui n'a pas été démontré dans l'étude monarchE. Son ratio pourrait donc être plus élevé.
- Son remboursement engendrerait des coûts importants sur le budget de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'INESSS considère que le remboursement de l'abémaciclib constituerait une décision responsable, juste et équitable, s'il était inscrit sur les listes des médicaments avec une indication reconnue encadrant son utilisation et si le fabricant contribuait à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Dans un souci de concordance, si l'abémaciclib est ajouté sur les listes des médicaments, il est recommandé d'également modifier l'indication reconnue d'Ibrance<sup>MC</sup> (palbociclib) et de Kisqali<sup>MC</sup> (ribociclib). Les indications proposées sont les suivantes :

#### Palbociclib

- ◆ en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, pour le traitement de première intention du cancer du sein au stade localement avancé non résecable 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 à 2.

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 **la combinaison du palbociclib et d'un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien** n'est pas autorisée en cas de résistance à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien administré dans le contexte néoadjuvant ou adjuvant du cancer du sein. La résistance est définie par une **progression ou une récurrence de la maladie** survenant pendant la prise ou au cours des 12 mois suivant la fin de la prise d'un inhibiteur de l'aromatase.

**Il est à également à noter que le palbociclib 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.**

#### Ribociclib (succinate de)

- ◆ en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, comme thérapie endocrinienne initiale pour le cancer du sein au stade localement avancé non résecable ou

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).

métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas le récepteur HER2, chez les femmes 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.

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

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

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

- Par ailleurs, en avril 2019, l'INESSS a transmis à la ministre une recommandation d'inscription de l'abémaciclib en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique ([INESSS 2019a](#)). Dans un souci de concordance, advenant l'inscription concomitante de cette précédente indication et de la présente indication, il est recommandé que celle-ci devienne la suivante :

#### Abémaciclib

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

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

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

**Il est à également 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.**

- Compte tenu du contexte de la condition médicale et du faible risque de récurrence, l'INESSS estime qu'il n'est pas requis de définir la fenêtre temporelle de l'échec thérapeutique pour les inhibiteurs CDK4/6 en association avec le fulvestrant (Faslodex<sup>MC</sup> et versions génériques), lorsqu'ils sont administrés au stade localement avancé non résecable ou métastatique, après un traitement adjuvant par l'abémaciclib associé à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien.
- Notons que lors des précédentes évaluations de l'abémaciclib par l'INESSS (INESSS [2019a](#) et [2019b](#)), son prix de vente garanti était inférieur (95,20 \$, peu importe la teneur, au lieu de 98,47 \$ à 99,97 \$, selon la teneur).

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bryan S, Masoud H, Weir HK, et coll.** Cancer in Canada: Stage at diagnosis. Health Reports 2018; 29(12):21-25. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/en/pub/82-003-x/2018012/article/00003-eng.pdf?st=X3irv2L>
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer**, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2021. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer 2022. Disponible à : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/resources/publications/canadian-cancer-statistics-a-2022-special-report-on-cancer-prevalence>.
- **Dannehl D, Volmer LL, Weiss M, et coll.** Feasibility of adjuvant treatment with abemaciclib-real-world data from a large german breast center. J Pers Med 2022;12(3).
- **DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et coll.** Breast cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69(6):438-51.
- **European Medicines Agency (EMA)**. 24 février 2022. Assessment report, Verzenio, International non-proprietary name: abemaciclib. [En ligne. Page consultée le 13 mars 2022] Disponible à : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenio-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenio-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- **Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et coll.** American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(16): 2784-2795.
- **Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et coll.** Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. Ann Oncol 2021;32(12):1571-81.
- **Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, et coll.** Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. J Clin Oncol 2007;25:2127–32.
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS)**, Verzenio<sup>MC</sup> – Cancer du sein avancé ou métastatique. Avril 2019a. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juillet\\_2019/Verzenio-IANS\\_2019\\_06.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2019/Verzenio-IANS_2019_06.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS)**, Verzenio<sup>MC</sup> – Cancer du sein avancé ou métastatique. Avril 2019b. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juillet\\_2019/Verzenio\\_fulvestrant\\_2019\\_06.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2019/Verzenio_fulvestrant_2019_06.pdf)
- **Johnston SR, Harbeck N, Hegg R, et coll.** Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). J Clin Oncol 2020;38(34):3987-98.
- **Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et coll.** Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2023;24(1):77-90.

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 Cancer Institute.** Surveillance and end results program (SEER). HR+/HER2- breast cancer (Female only): SEER 5-year relative survival rates, 2012-2018. [En ligne. Page consultée le 31 octobre 2022] Disponible à : <https://seer.cancer.gov/statistics-network/>.
- **Nelson DR, Brown J, Morikawa A, et coll.** Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. PLoS One 2022;17(2):e0264637.
- **Pan H, Gray R, Braybrooke J, et coll.** 20-Year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 Years. N Engl J Med 2017;377(19):1836-46.
- **Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, et coll.** Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. J Clin Oncol 2016;34(27):3308-14.
- **Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, et coll.** Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. Ann Oncol 2022;33(6):616-27.
- **Sheffield KM, Peachey JR, Method M, et coll.** A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. Future Oncol 2022;18(21):2667-82.
- **Waks AG, Winer EP.** Breast cancer treatment: A Review. Jama 2019;321(3):288-300.

*Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.*

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).