

IBRANCE^{MC} – Cancer du sein métastatique

MARS 2017

Marque de commerce : Ibrance
Dénomination commune : Palbociclib
Fabricant : Pfizer
Forme : Capsule
Teneurs : 75 mg, 100 mg et 125 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Ibrance^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du cancer du sein positif pour les récepteurs d'estrogènes (RE+) et ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) à un stade localement avancé non résécable ou métastatique.

À l'intention du public

Ibrance^{MC} est utilisé pour traiter les femmes ménopausées atteintes d'un type particulier de cancer du sein métastatique qui présente des récepteurs hormonaux et qui ne surexprime pas un type de récepteur appelé HER2. À ce stade de la maladie, la santé des patientes diminue rapidement et elles vivent habituellement moins de 5 ans. Les traitements pharmacologiques offerts visent tous à ralentir la progression de la maladie, à améliorer le confort des patientes et, bien qu'aucun ne permette de guérir, certains traitements prolongent la vie. Actuellement, les patientes atteintes de ce cancer reçoivent une thérapie hormonale : Femara^{MC}, Arimidex^{MC} ou Aromasin^{MC}.

Santé Canada a accepté la commercialisation d'Ibrance^{MC}, mais à la condition d'obtenir les résultats d'une étude complémentaire, car l'évaluation de son efficacité et de son innocuité reposait principalement sur une étude de faible qualité (PALOMA-1). L'INESSS a tenu compte de cette étude additionnelle (PALOMA-2) pour formuler sa recommandation. Les résultats de cet essai, de bonne qualité, démontrent que l'ajout d'Ibrance^{MC} à Femara^{MC} permet de retarder la progression de la maladie des patientes de 10,3 mois, comparativement à Femara^{MC}. Toutefois, on ne sait pas si l'usage de ce médicament prolonge la vie des patientes. De plus, il est important de mentionner qu'Ibrance^{MC} provoque des effets secondaires hématologiques, c'est-à-dire, au niveau des globules blancs et rouges. Cependant, la qualité de vie des patientes ne semble pas se détériorer de façon plus importante avec Ibrance^{MC} et Femara^{MC} qu'avec Femara^{MC} pris seul. L'ajout d'Ibrance^{MC} à Femara^{MC} représenterait une nouvelle option de traitement en première intention qui comblerait un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie chez de nombreuses patientes.

Le coût de traitement avec Ibrance^{MC} en ajout à Femara^{MC} est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est très élevé comparativement à Femara^{MC}. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des 3 prochaines années, l'inscription d'Ibrance^{MC} entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 63,7 millions de dollars au budget de la RAMQ, pour traiter environ 630 personnes.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance,

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

pour les patientes, et leurs proches, de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable, afin de permettre d'aider le plus de personnes possible dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, et puisque le prix d'Ibrance^{MC} est très élevé par rapport aux bienfaits démontrés, l'INESSS recommande au ministre de ne pas l'inscrire.

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 palbociclib est le premier agent de la classe des inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6, qui empêche la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome pour ensuite provoquer l'arrêt du cycle cellulaire. Santé Canada a formulé un avis de conformité conditionnel pour le palbociclib, dans l'attente des résultats d'une étude (PALOMA-2) permettant notamment d'attester son bienfait clinique. Il s'administre par voie orale et est indiqué « en association avec le létrozole à titre de traitement endocrinien initial de la maladie métastatique chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avec présence de récepteurs d'estrogènes et absence du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (RE+/HER2-) au stade avancé ». Il s'agit de la première évaluation d'Ibrance^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2016 Maintien à l'étude dans l'attente de la publication des résultats de l'étude PALOMA-2

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 de la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. En 2016, il est estimé qu'environ 6 300 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie ont été estimés à 1 300 personnes. 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. Environ 5 % des femmes présenteraient une maladie d'emblée métastatique. Les cancers du sein qui présentent des récepteurs d'estrogènes (RE+) ou de la progestérone (RP+) sont qualifiés d'hormonodépendants (RH+) et représentent environ 85 % des cas. La surexpression du récepteur HER2, présente chez 10 % à 30 % des cancers du sein invasifs, est associée à une forme plus agressive de la maladie et a

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

un moins bon pronostic par rapport à l'absence d'expression de ce récepteur. Les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont un taux de survie relatif à 5 ans de 15 % à 18 %.

Le traitement du cancer du sein métastatique vise principalement à prolonger la survie tout en maintenant la qualité de vie. Actuellement, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- métastatique, le traitement standard de première intention consiste en l'administration d'une thérapie endocrinienne avec des inhibiteurs de l'aromatase comme l'anastrozole (Arimidex^{MC} et versions génériques), le létrozole (Femara^{MC} et versions génériques) et l'exémestane (Aromasin^{MC} et versions génériques).

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études PALOMA-2 (Finn 2016), complétée par l'abrégé de publication de Rugo (2016), et PALOMA-1/TRIO-18 (Finn 2015) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude PALOMA-2 est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique, à double insu et à groupes parallèles. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association palbociclib/létrozole à celles du létrozole pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- récurrent localement et non résécable ou métastatique. Les 666 femmes incluses dans l'étude ne devaient pas avoir reçu de thérapie systémique antérieure pour la maladie avancée, ni de létrozole ou d'anastrozole en traitement néoadjuvant ou adjuvant au cours des 12 mois précédents. Elles présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon le site de la maladie, l'intervalle de temps sans maladie à la suite du précédent traitement adjuvant et le type de traitement adjuvant administré. Le palbociclib à raison d'une dose quotidienne de 125 mg était administré pendant 21 jours, suivi de 7 jours de repos pour un cycle de 28 jours. Le létrozole était administré à raison d'une dose quotidienne de 2,5 mg en continu. Ces médicaments devaient être administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, mais si l'investigateur jugeait que c'était dans le meilleur intérêt de la patiente, leur usage pouvait être poursuivi après la progression de la maladie. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose du palbociclib pouvait être ajustée. Les patientes recevant le létrozole seul ne pouvaient pas recevoir l'association palbociclib/létrozole à la progression de la maladie. L'objectif d'évaluation principal était la survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs. Les principaux résultats obtenus, après un suivi médian de 23 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

Principaux résultats d'efficacité de l'étude PALOMA-2 (Finn 2016)

	Palbociclib et létrozole (n = 444)	Létrozole (n = 222)	RRI ^a ou RC ^b (IC95 %)
Survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs	24,8 mois	14,5 mois	0,58 ^a (0,46 à 0,72)
Survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant	30,5 mois	19,3 mois	0,65 ^a (0,51 à 0,84)
Survie médiane globale	n.d.	n.d.	n.d.
Réponse tumorale objective ^{c,d}	42,1 %	34,7 %	1,40 ^b (0,98 à 2,01)
Durée médiane de la réponse tumorale objective ^c	22,5 mois	16,8 mois	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

b Rapport des cotes (*odds ratio*).

c Résultat d'évaluation par les investigateurs.

d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)* version 1.1 (Eisenhauer 2009).

n.d. Non disponible.

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

- Cette étude est jugée d'un niveau de preuve élevé, car il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire, contrôlé par un traitement actif pertinent, réalisée à double insu, de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre important de sujets.
- La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les patientes sont généralement bien réparties entre les groupes.
- Les caractéristiques de base des patientes sont suffisamment détaillées. Celles-ci ont un âge médian d'environ 62 ans, un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 (98 %) et 48,6 % d'entre elles ont une atteinte viscérale.
- Environ 37 % des patientes présentent une maladie métastatique d'emblée, 22 % présentent une récurrence de leur maladie dans les 12 mois suivant la fin d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant et une atteinte viscérale est présente chez environ 49 % des patientes, ce qui est plus élevé que ce qui est observé en pratique au Québec.
- Parmi les 375 patientes qui ont reçu une hormonothérapie adjuvante, 307 (82 %) ont reçu du tamoxifène, 85 (23 %) de l'anastrozole, 52 (14 %) du létrozole et 69 (18 %) d'autres agents. La proportion de patientes ayant été exposées au tamoxifène est plus importante dans l'étude par rapport à la pratique clinique québécoise.
- Bien que les patientes incluses présentent certaines caractéristiques qui diffèrent de celles qui seraient observées en pratique, les experts estiment que la population étudiée correspond tout de même en grande proportion à celle qui serait traitée au Québec à ces stades de la maladie, ce qui appuie la validité externe.
- Le létrozole est un traitement comparateur pertinent, car il s'agit d'une thérapie de première intention couramment utilisée.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression évaluée par les investigateurs, est jugé acceptable dans le contexte du traitement de première intention de ce cancer.

Les résultats provenant de l'analyse finale démontrent que l'association palbociclib/létrozole prolonge la survie médiane sans progression de 10,3 mois par rapport au létrozole, chez les

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

femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2 à un stade localement avancé non résecable ou métastatique en première intention de traitement. Cela correspond à une diminution de 42 % du risque de progression ou de décès, ce qui est jugé important et cliniquement significatif. Il est à noter que les résultats de survie médiane sans progression, provenant de l'analyse rétrospective menée par le comité indépendant, appuient ceux des investigateurs (rapport des risques instantanés (RRI) de 0,65 (IC95 % : [0,51 à 0,84]). Par ailleurs, les résultats d'analyses de sous-groupes montrent que l'effet favorable de l'association palbociclib/létrozole sur la survie sans progression est observé quelles que soient les caractéristiques de base des patientes.

Par ailleurs, les résultats démontrent que l'association palbociclib/létrozole permet à une proportion semblable de patientes d'obtenir une réponse tumorale objective, comparativement au létrozole. La durée médiane de la réponse semble toutefois en faveur de l'association palbociclib/létrozole. Pour ce qui est de la survie médiane globale, les données sur ce paramètre sont immatures. Un suivi à plus long terme est nécessaire pour bien évaluer ce paramètre; de plus, l'administration de traitements subséquents pourrait influencer son évaluation.

En ce qui a trait à l'innocuité, l'ajout du palbociclib au létrozole entraîne plus de neutropénie (66,4 % contre 1,4 %), de leucopénie (24,8 % contre 0 %), d'anémie (5,4 % contre 1,8 %) et de fatigue (1,8 % contre 0,5 %) de grade 3 ou 4. La neutropénie fébrile a été rapportée chez 1,8 % des sujets du groupe palbociclib, tandis qu'aucun cas n'a été observé dans le groupe comparateur. Le pourcentage de patientes ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est supérieur dans le groupe recevant l'association palbociclib/létrozole (9,7 % contre 5,9 %). Des réductions de doses du palbociclib ont été rapportées chez 36 % des sujets.

Des données de qualité de vie, issues de l'étude PALOMA-2, ont été présentées sous la forme d'un abrégé de publication au congrès de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) en 2016 (Rugo). Le questionnaire utilisé, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast* (FACT-B) est reconnu et validé. Notons qu'au moins 95 % des patientes ont répondu à un questionnaire à chacune des évaluations, et ce, jusqu'au cycle 37. Il ressort notamment de cette analyse qu'aucune différence n'est observée entre les groupes au regard de la variation globale du score FACT-B par rapport au score de base (-0,11 contre 0,22, $p = 0,782$). Ainsi, l'ajout du palbociclib au létrozole ne semble pas modifier la qualité de vie des patientes.

L'étude PALOMA-1/TRIO-18 est un essai de phase II, à répartition aléatoire, multicentrique, à groupes parallèles et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association palbociclib/létrozole à celles du létrozole pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résecable ou métastatique. Cette étude, que l'INESSS juge de très faible niveau de preuve, en raison de ses nombreuses limites méthodologiques, est celle ayant mené à l'octroi de l'avis de conformité conditionnel pour le palbociclib par Santé Canada. Bien que les résultats d'efficacité et d'innocuité observés dans cet essai soient entachés d'une grande incertitude, ils corroborent ceux de l'étude PALOMA-2.

Besoin de santé

Actuellement, les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2-métastatique reçoivent généralement une thérapie endocrinienne avec des inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole, exémestane) en première intention. Toutefois, ce traitement peut avoir une efficacité limitée par une résistance initiale ou acquise. Il existe donc un besoin

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

de nouvelles options, dotées notamment d'un mode d'action distinct. Le palbociclib, qui s'ajoute à l'une des thérapies endocriniennes actuellement utilisées en première intention (létrozole), constituerait donc une nouvelle option de traitement qui répond à un besoin clinique important pour de nombreuses patientes. De plus, pour certaines patientes, ce traitement pourrait retarder la nécessité d'avoir recours à une chimiothérapie conventionnelle. Cependant, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative, qui a pour but de retarder la progression de la maladie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le palbociclib, en association avec le létrozole, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- à un stade localement avancé, non résecable ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- Les données provenant de l'étude PALOMA-2 permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'association palbociclib/létrozole dans l'indication ciblée.
- L'association palbociclib/létrozole prolonge la survie médiane sans progression de 10,3 mois, comparativement au létrozole. Une diminution de 42 % du risque de progression ou de décès est observée, ce qui est jugé cliniquement significatif.
- L'ajout du palbociclib au létrozole entraîne des effets indésirables additionnels, dont des troubles hématologiques, mais leur prise en charge par une réduction de la dose ou un arrêt temporaire du traitement est possible. Le suivi clinique associé au palbociclib pourrait être plus fréquent que celui requis par la prise de létrozole seul.
- L'ajout du palbociclib au létrozole ne semble pas modifier la qualité de vie des patientes.
- Le palbociclib, qui s'administre par voie orale, représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé important à ce stade de la maladie chez de nombreuses patientes.

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de palbociclib est de 297,62 \$ pour toutes les teneurs. Le coût pour 28 jours de traitement avec ce médicament, à raison d'une dose de 125 mg par jour pendant 21 jours, suivi de 7 jours de repos, en ajout au létrozole, est de 6 289 \$. Il est supérieur à celui du tamoxifène (10 \$), de l'anastrozole (36 \$), de l'exémestane (36 \$) et du létrozole (39 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée évalue les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels entre l'association palbociclib/létrozole et le létrozole, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- à un stade localement avancé, non résecable ou métastatique. Une analyse complémentaire compare cette association à l'anastrozole, à l'exémestane et au tamoxifène. Cette analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de survie cloisonnée simule l'évolution de la maladie selon différents états : la survie sans progression, la progression et le décès. L'état de progression de la maladie se décompose en deux sous-états : le traitement avec une hormonothérapie ainsi que le traitement avec une chimiothérapie et les meilleurs soins de soutien;

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

- un horizon temporel de 10 ans;
- des données d'efficacité et d'innocuité provenant des études PALOMA-1 et PALOMA-2, pour la comparaison avec le létrozole, et d'une méta-analyse en réseau non publiée, pour la comparaison avec l'anastrozole, l'exémestane et le tamoxifène. Notons toutefois que cette méta-analyse en réseau et les conclusions qui en découlent ne sont pas retenues par l'INESSS. En effet, elle comporte des limites méthodologiques, dont l'hétérogénéité des populations et des caractéristiques des différentes études incluses. Ainsi, seule la comparaison avec le létrozole est évaluée;
- des valeurs d'utilité obtenues à l'aide de l'*EuroQol-5 Dimensions* (EQ-5D) dans l'étude PALOMA-2 pour l'état de survie sans progression. Pour l'état de progression de la maladie, les valeurs d'utilité proviennent de l'étude de Lloyd (2006);
- une perspective d'un ministère de la santé incluant le coût des médicaments, des suivis médicaux, des effets indésirables, des soins médicaux après la progression et de fin de vie. Une perspective sociétale est également considérée et incorpore, en plus des coûts précédents, ceux en pertes de productivité.

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

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association palbociclib/létozole comparativement au létozole pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résecable ou métastatique

	Association palbociclib /létozole	Létozole	Résultat différentiel
Fabricant (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)			
Année de vie par patient			
QALY par patient			
Coût total par patient	\$	\$	\$
Ratio coût-efficacité différentiel			\$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel			\$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	\$/QALY gagné à \$/QALY gagné	
	Probabilistes	La probabilité est de : % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)			
Année de vie par patient	3,89	3,41	< 0,48 ^a
QALY par patient	2,68	2,19	< 0,49 ^a
Coût total par patient	337 269 \$	132 944 \$	204 325 \$
Ratio coût-efficacité différentiel			>430 075 \$/AVG ^a
Ratio coût-utilité différentiel			>420 280 \$/QALY gagné ^a
Analyses de sensibilité	Déterministes	> 390 200 \$/QALY gagné ^{a,b} à > 501 799 \$/QALY gagné ^{a,c}	
	Probabilistes	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
Autres indicateurs pharmacoéconomiques	13 197 \$ par mois additionnel de survie sans progression		
	Ratio différentiel ^a selon une réduction de prix du palbociclib de :		
	10 % : > 372 114 \$/QALY gagné		
	20 % : > 323 947 \$/QALY gagné		
	30 % : > 275 781 \$/QALY gagné		
40 % : > 227 614 \$/QALY gagné			
50 % : > 179 448 \$/QALY gagné			

AVG : année de vie gagnée; QALY : année de vie pondérée par la qualité.

- a Le gain de survie globale modélisé est hautement incertain et les ratios différentiels sont potentiellement sous-estimés.
- b Ratio estimé en considérant une même valeur d'utilité pour les deux sous-états de l'état de survie avec progression.
- c Ratio estimé en utilisant la même distribution paramétrique (log-logistique) pour les deux traitements pour estimer le gain de survie sans progression.

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est d'une qualité méthodologique adéquate. L'INESSS s'est toutefois interrogé sur certains éléments clés de l'analyse, susceptibles d'affecter significativement l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- Gain en survie globale : Les données de survie globale retenues proviennent de l'étude PALOMA-1, car celles de PALOMA-2 sont immatures. Comme cette étude n'a pas été conçue pour évaluer la survie globale, le gain généré par le modèle de mois est incertain. Ainsi, le ratio pourrait être plus élevé advenant l'absence de bénéfice réel sur la survie globale.
- Valeurs d'utilité pour l'état sans progression de la maladie : Le fabricant suppose que l'ajout du palbociclib au létozole augmenterait légèrement la qualité de vie. Or, cet

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

avantage n'est pas démontré dans l'étude PALOMA-2 et n'a donc pas été retenu par l'INESSS. Cette modification augmente les ratios différentiels.

- Valeurs d'utilité pour l'état de progression de la maladie : Pour les deux sous-états, des valeurs plus élevées sont retenues par l'INESSS, afin de correspondre à celles retenues antérieurement et afin de refléter celle retrouvée dans l'étude de Lloyd. Ces changements augmentent grandement les ratios différentiels.
- Intensité de la dose : L'INESSS a retenu une intensité de 100 % au lieu de celle estimée à 93 % dans l'étude PALOMA-2, puisque l'effet des interruptions de doses sur les coûts est incertain. De plus, le prix 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. Les ratios différentiels sont affectés à la hausse par ce changement.
- Coûts de suivi dans l'état de progression de la maladie : L'INESSS est d'avis que ces coûts sont surestimés dans l'analyse du fabricant et s'appuie plutôt sur les valeurs utilisées pour l'évaluation de l'association évérolimus/exémestane. Ce changement affecte à la hausse les ratios.

Dans son scénario de base, l'INESSS privilégie la perspective sociétale et a modifié entre autres les valeurs d'utilité, l'intensité de la dose et les coûts de suivi dans l'état de progression de la maladie. Ces modifications augmentent les ratios, déjà élevés et au-dessus des valeurs acceptées en tenant compte de l'historique des évaluations des médicaments anticancéreux et du fardeau de morbidité et de mortalité de la maladie. Ainsi, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'association palbociclib/létrozole, comparativement au létrozole, n'est pas jugé acceptable.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres indicateurs pharmacoéconomiques (voir tableau précédent) afin de mettre en perspective l'efficience du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables cliniques ou économiques et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité de l'association palbociclib/létrozole, comparativement au létrozole. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios sont jugés élevés, voire très élevés, comparativement à ceux estimés antérieurement pour d'autres médicaments anticancéreux.

Conclusion sur les aspects économiques et pharmacoéconomiques

Selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'association palbociclib/létrozole est d'au moins 430 075 \$ par année de vie gagnée, par rapport au létrozole. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel est minimalement de 420 280 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). En effet, le gain de survie globale généré par le modèle n'est pas appuyé par des données probantes et s'avère donc incertain. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios coût-utilité différentiels variant de plus de 390 200 \$/QALY gagné à plus de 501 799 \$/QALY gagné. Ces valeurs sont jugées très élevées par l'INESSS. De plus, même si le coût du médicament devait être réduit de 50 %, le ratio coût-utilité différentiel resterait encore très élevé, à plus de 179 448 \$/QALY gagné. Le coût par mois additionnel de survie sans progression utilisé pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité est aussi jugé élevé et n'a pas permis de modifier l'appréciation de la valeur pharmacoéconomique de l'ajout du palbociclib au létrozole en première intention de traitement du cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résécable ou métastatique. Pour toutes ces raisons, l'INESSS considère que l'association palbociclib/létrozole ne représente pas une

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

option de traitement efficace et ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour cette indication.

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

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire qui privilégie une approche épidémiologique. Dans cette analyse, il est supposé que :

- ■ nouveaux cas de cancer du sein métastatique seront diagnostiqués annuellement et que ■ personnes auront une récurrence de leur cancer du sein.
- Parmi ces personnes, ■ % auraient un cancer RE+/HER2- et ■ % seraient ménopausées.
- Ces femmes seraient couvertes par le régime public d'assurance médicaments dans ■ % des cas.
- Parmi celles-ci, ■ % recevraient un traitement endocrinien inscrit aux listes.
- Les parts de marché de l'association palbociclib/létrozole seraient de ■ %, ■ % et ■ % au cours des 3 premières années suivant son inscription. Ces dernières proviendraient du transfert des personnes recevant ■■■■■■■■■■, qui a ■ % des parts de marché des traitements de première intention du cancer du sein métastatique RE+/HER2-.
- La durée de traitement avec cette association correspond à la survie sans progression médiane observée dans l'étude PALOMA-2 et l'intensité de sa dose relative est fixée à ■ %. Pour ■■■■■■■■■■, cette durée provient du registre ONCO-CAPS.

Impact budgétaire de l'inscription d'Ibrance^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résecable ou métastatique

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total	
Impact brut^a						
Fabricant	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	
	Nombre de personnes	■■■	■■■	■■■	■■■	
INESSS	RAMQ	13 662 643 \$	30 740 948 \$	39 485 039 \$	83 888 630 \$	
	Nombre de personnes	168	378	630	630 ^d	
Impact net						
Fabricant ^a	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles				■■■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés				■■■ \$
INESSS ^c	RAMQ	6 878 808 \$	22 369 660 \$	34 456 708 \$	63 705 176 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d				45 814 381 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e				73 183 055 \$

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

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

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

d L'estimation est basée sur des parts de marché de 30 %, 40 % et 50 % au cours des 3 prochaines années et un pourcentage de patientes avec un cancer du sein RE+/HER2- de 65 %, qui repose sur l'avis d'experts.

e L'estimation est basée sur des parts de marché de 50 %, 55 % et 60 % au cours des 3 prochaines années.

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

L'INESSS a modifié plusieurs hypothèses associées à l'analyse d'impact budgétaire, notamment :

- Parts de marché : Elles seraient plus élevées, selon l'avis des experts consultés, en raison de la prolongation de la survie sans progression, et pourraient atteindre au moins 40 %, 50 % et 60 % au cours des trois prochaines années. Ce changement accroît grandement l'impact budgétaire.
- Intensité de la dose : Considérant que le prix des différentes teneurs de palbociclib est le même, une réduction de dose n'aurait pas d'impact sur le coût de traitement. L'INESSS retient donc une intensité de la dose de 100 %, ce qui augmente les coûts.
- Proportion d'assurées avec la RAMQ : En considérant que les femmes atteintes d'un tel cancer auront 55 ans ou plus, cette proportion a été légèrement augmentée à 71,4 %, ce qui accroît l'impact budgétaire.
- Durée de traitement : elle a été estimée à l'aide du modèle pharmacoéconomique. Ce changement diminue les coûts supplémentaires.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 63,7 M\$ (moyenne de 21,2 M\$/an) pourraient être observés sur le budget de la RAMQ à la suite de l'inscription du palbociclib pour les 3 premières années suivant son inscription. Ces estimations se fondent sur l'hypothèse que 630 patientes devraient être traitées au cours de ces trois premières années (moyenne de 392 patients/an). En raison de la grande incertitude à quantifier les parts de marché, l'INESSS a réalisé des analyses de sensibilité. Selon celles-ci, les coûts supplémentaires pourraient varier de 45,8 M\$ à 73,2 M\$ sur 3 ans.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription du palbociclib, en association au létrozole, pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résécable ou métastatique, représente, pour le système de santé québécois, un coût d'opportunité annuel moyen estimé à 21,2 M\$, pour le traitement de 392 patientes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, l'inscription de ce médicament signifierait, du fait de ce coût d'opportunité, qu'il faille renoncer à investir des sommes ailleurs.

Coût d'opportunité lié à l'inscription du palbociclib – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 21 235 059 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- localement avancé non résécable ou métastatique	54 171 \$ en coût additionnel annuel moyen par patient	392 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	307 755 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 614 \$/place	345 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	312 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	232 \$/jour	91 530 jours

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

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

Les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- métastatique sont confrontées à un pronostic sombre, leur espérance de vie étant généralement de moins de 5 ans. Celles-ci évoquent que la maladie provoque notamment de la fatigue, de l'insomnie et de la douleur. Elle contraint les femmes à restreindre leurs activités, à abandonner leur emploi ou à demeurer à la maison. Par conséquent, les patientes témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Avoir la possibilité de choisir un traitement parmi diverses options offertes est considéré comme essentiel. De plus, la majorité des patientes se disent prêtes à tolérer des effets indésirables si cela peut améliorer leur fonctionnement quotidien global. Dans ce contexte, l'accès à une thérapie qui retarde la progression de la maladie de 10,3 mois est jugé très important. Il s'agit de bénéfices considérés comme majeurs par les patientes. Ce produit correspond donc au besoin thérapeutique recherché, d'autant plus qu'il s'administre par voie orale.

Perspective du clinicien

Le palbociclib constitue une option thérapeutique novatrice, qui utilise un nouveau mécanisme d'action, pour le traitement de première intention chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résecable ou métastatique. L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité de cette thérapie repose sur des données de haut niveau de preuve. Une prolongation de 10,3 mois de la survie médiane sans progression a été observée avec l'administration de l'association palbociclib/létrozole, par rapport au létrozole. L'ampleur du bénéfice de survie ne peut, pour l'instant, être déterminée avec précision. Le profil d'innocuité du palbociclib peut être pris en charge. De plus, ce produit s'administre par voie orale, ce qui est un avantage pour la patiente et nécessite peu de ressources hospitalières.

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

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

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

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux personnes atteintes d'un cancer du sein et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires à la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

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

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

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme, dans d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines; néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen il serait raisonnable de convenir que le palbociclib en association avec le létrozole représente une option thérapeutique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet d'améliorer de façon cliniquement substantielle la survie médiane sans progression, comparativement au létrozole, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résécable ou métastatique, en première intention de traitement. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu du prix soumis par le fabricant.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI qui se sont prévalus de leur droit de vote (trois abstentions) sont unanimement d'avis qu'il n'est pas raisonnable d'inscrire Ibrance^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- à un stade localement avancé, non résecable ou métastatique.

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

Motifs de la position unanime

- L'association palbociclib/létrozole prolonge la survie sans progression médiane de 10,3 mois, comparativement au létrozole chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résecable ou métastatique.
- L'association palbociclib/létrozole entraîne plus de toxicités hématologiques de grade 3 ou 4 que le létrozole, mais ces dernières peuvent être prises en charge.
- L'ajout du palbociclib au létrozole ne semble pas modifier la qualité de vie des patientes.
- Le palbociclib, qui s'administre par voie orale, représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé important à ce stade de la maladie, chez de nombreuses patientes.
- Comparativement au létrozole, le ratio coût-utilité différentiel de l'association palbociclib/létrozole est estimé à plus de 420 280 \$/QALY gagné, compte tenu de l'incertitude sur le gain de survie globale. Cette valeur est jugée très élevée. De plus, même si le coût du palbociclib était réduit de 50 %, ce ratio resterait encore très élevé, soit à plus de 179 448 \$/QALY gagné.
- L'usage de l'association palbociclib/létrozole, pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+/HER2- localement avancé, non résecable ou métastatique, engendrerait des coûts supplémentaires de l'ordre de 63,7 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années.
- À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription du palbociclib ne constituerait pas une décision responsable, juste et équitable. C'est pourquoi une recommandation de refus d'inscription est justifiée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;228-47.
- **Finn RS, Crown JP, Lang I, et coll.** The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2015;16:25-35.
- **Finn RS, Martin M, Rugo HS, et coll.** Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375:1925-36.
- **Lloyd A, Nafees B, Narewska J et coll.** Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2006;95(6):683-90.

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

- **Rugo H, Dieras V, Gelmon KA, et coll.** Impact of palbociclib plus letrozole on health related quality of life (HRQOL) compared with letrozole alone in treatment naïve postmenopausal patients with ER+ HER2- metastatic breast cancer (MBC): results from PALOMA-2. Ann Oncol 2016;27(Supplement 6):vi68-vi99.

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

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