

Recommandation en vue du remboursement

Abémaciclib (Verzenio)

Indication : En combinaison avec une endocrinothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce avec expression de récepteurs hormonaux (RH+), sans surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2-), avec atteinte nodale, chez l'adulte présentant un risque élevé de récurrence de la maladie, à en juger par ses caractéristiques clinicopathologiques.

Promoteur : Eli Lilly Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Que recommande l'Agence des médicaments du Canada concernant le remboursement de Verzenio?

L'Agence des médicaments du Canada recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Verzenio en combinaison avec une endocrinothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce avec expression de récepteurs hormonaux (RH+), sans surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2-), avec atteinte nodale, chez l'adulte dont la maladie présente un risque élevé de récurrence, à en juger par ses caractéristiques clinicopathologiques, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Verzenio, en combinaison avec une endocrinothérapie, ne doit être remboursé que chez les personnes atteintes d'un cancer du sein présentant des récepteurs d'estrogènes et de progestérone et ne surexprimant pas la protéine HER2, après le retrait chirurgical de la tumeur, si la maladie présente un risque élevé de récurrence, à en juger par ses caractéristiques clinicopathologiques, notamment : atteinte d'au moins quatre nœuds lymphatiques axillaires; atteinte d'un à trois nœuds lymphatiques axillaires et maladie de grade 3; atteinte d'un à trois nœuds lymphatiques axillaires et tumeur mesurant au moins 5 cm; ou encore atteinte d'un à trois nœuds lymphatiques axillaires et indice Ki-67 de 20 % ou plus (si la tumeur mesure moins de 5 cm et que la maladie n'est pas de grade 3).

Quelles sont les conditions de remboursement?

Le traitement par Verzenio en combinaison avec une endocrinothérapie ne doit être remboursé que s'il est prescrit par une personne clinicienne ayant une expertise de l'administration de traitements à action générale, et si son coût est réduit.

Pourquoi formulons-nous cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique donnent à penser que les patients ayant reçu un traitement par Verzenio en combinaison avec une endocrinothérapie voient la récurrence du cancer retardée. Verzenio en combinaison avec une endocrinothérapie répond au besoin des patients de disposer d'un traitement efficace qui réduit le risque que le cancer du sein revienne, préserve la qualité de vie et s'accompagne d'effets toxiques maîtrisables. Verzenio pourrait également être plus accessible en raison de sa voie d'administration orale.

Résumé

- Verzenio en combinaison avec une endocrinothérapie n'est pas considéré comme rentable par rapport à l'endocrinothérapie seule. Des données probantes laissent croire qu'une réduction de prix de 51 % serait nécessaire pour que Verzenio en combinaison avec l'endocrinothérapie soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Verzenio devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 228 000 000 \$ sur trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer du sein?

Le cancer du sein prend naissance dans les cellules du sein. Le cancer du sein invasif de stade précoce sans métastases s'est propagé aux tissus mammaires environnants, mais pas à d'autres parties du corps. Plus de 90 % des patients atteints de cancer du sein de stade précoce HR+, HER2- survivent au moins 5 ans.

Besoins non comblés en contexte de cancer du sein

Les patients atteints de cancer du sein de stade précoce retiré par intervention chirurgicale et présentant un risque élevé de récurrence ont besoin d'options thérapeutiques qui préviennent ou retardent une récurrence du cancer et prolongent la survie tout en ayant un profil de toxicité acceptable et en préservant la qualité de vie.

Combien coûte Verzenio?

Le traitement par Verzenio devrait coûter environ 6 264 \$ par patient pour chaque cycle de 28 jours. Le coût par patient d'un cycle de 28 jours de Verzenio, en combinaison avec une endocrinothérapie, varie de 6 274 \$ à 6 302 \$.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande le remboursement de l'abémaciclib en combinaison avec une endocrinothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce avec expression de récepteurs hormonaux (RH+), sans surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2-), avec atteinte nodale, chez l'adulte présentant un risque élevé de récurrence de la maladie, à en juger par ses caractéristiques clinicopathologiques, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Un essai clinique randomisé de phase III multicentrique mené en mode ouvert (MonarchE; N = 5 637 patients) montre que le traitement adjuvant par l'abémaciclib en combinaison avec une endocrinothérapie procure un avantage clinique supplémentaire comparativement à l'endocrinothérapie adjuvante seule dans le traitement du cancer du sein de stade précoce RH+ et HER2- avec atteinte nodale, chez l'adulte présentant un risque élevé de récurrence de la maladie, à en juger par ses caractéristiques clinicopathologiques (atteinte d'au moins quatre nœuds lymphatiques axillaires (NLA); atteinte d'un à trois NLA et maladie de grade 3; atteinte d'un à trois NLA et tumeur mesurant au moins 5 cm; ou encore atteinte d'un à trois NLA et indice Ki-67 de 20 % ou plus). Les résultats de l'essai MonarchE révèlent que le traitement par l'abémaciclib et une endocrinothérapie entraîne une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans maladie invasive (SSMI) comparativement à l'endocrinothérapie seule, le rapport des risques instantanés étant de 0,680 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,599 à 0,772).

Dans l'essai MonarchE, la proportion de patients présentant un événement indésirable apparu au traitement (EIAT) est plus élevée globalement avec l'abémaciclib combiné à une endocrinothérapie qu'avec l'endocrinothérapie seule. Cependant, le Comité est abonde dans le même sens que l'observation des cliniciens experts selon laquelle les résultats en matière d'innocuité révèlent principalement des événements indésirables (EI) de faible grade, ce qui concorde avec les événements précédemment signalés associés à l'abémaciclib combiné à une endocrinothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, et aucune préoccupation en matière d'innocuité nouvelle ou inattendue n'a été signalée dans l'essai. Par conséquent, le CEEP conclut que les EI sont prévisibles, réversibles ou maîtrisables d'un point de vue clinique par la modification de la dose et l'offre d'un traitement symptomatique optimal.

Les patients soulèvent le besoin de disposer de traitements efficaces qui réduisent le risque de récurrence, préservent la qualité de vie, s'accompagnent d'effets secondaires maîtrisables et sont abordables et accessibles. Le CEEP conclut que l'abémaciclib combiné à une endocrinothérapie répond à certains besoins des patients en ce sens qu'il réduit le risque de récurrence et comporte des effets secondaires maîtrisables. De plus, la possibilité de combiner l'abémaciclib à diverses endocrinothérapies procure d'autres options thérapeutiques aux patients admissibles qui ne tolèrent pas les traitements comme les inhibiteurs de l'aromatase (IA) combinés à l'inhibition de l'activité ovarienne (IAO). À l'instar des cliniciens experts, le

CEEP estime que l'abémaciclib combiné au tamoxifène pourrait constituer une option de rechange pour les personnes en préménopause, auquel cas l'IAO peut aussi être utilisée, mais n'est pas requise.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'abémaciclib et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de l'abémaciclib en combinaison avec l'endocrinothérapie est de 133 903 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement à l'endocrinothérapie seule. À ce rapport cout/efficacité différentiel, l'abémaciclib combiné à l'endocrinothérapie n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce RH+ et HER2- avec atteinte nodale chez l'adulte présentant un risque élevé de récurrence de la maladie, à en juger par ses caractéristiques clinicopathologiques. Une réduction du prix de l'abémaciclib est nécessaire pour que le traitement combiné à l'étude soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par l'abémaciclib et l'endocrinothérapie n'est amorcé que chez l'adulte qui satisfait les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> 1.1. confirmation de cancer du sein de stade précoce HR+, HER2-, réséqué et invasif sans métastases; 1.2. l'un des critères de cette sous-catégorie : <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1. atteinte d'au moins 4 NLA ipsilatéraux; 1.2.2. atteinte de 1 à 3 NLA et au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> 1.2.2.1. maladie de grade 3; 1.2.2.2. taille de la tumeur principale ≥ 5 cm; 1.2.2.3. indice Ki-67 ≥ 20 %; 1.3. tumeur principale retirée par intervention chirurgicale définitive dans les 16 mois précédant le début du traitement. 	Les données probantes issues de l'essai MonarchE montrent que le traitement par l'abémaciclib et l'endocrinothérapie procure une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSMI chez les personnes présentant ces caractéristiques.	Le CEEP reconnaît que les régimes d'assurance médicaments doivent aborder la disponibilité du test Ki-67 pour mettre en œuvre le remboursement de l'abémaciclib et d'une endocrinothérapie chez les patients présentant une atteinte d'un à trois NLA et un indice Ki-67 d'au moins 20 %. Les patients présentant une atteinte d'un à trois NLA et une maladie de grade 3 ou une tumeur primaire mesurant au moins 5 cm n'ont pas besoin de passer le test Ki-67.
1.4. La personne ne présente pas de métastases.	—	Chez les personnes n'ayant pas de maladie métastatique, l'admissibilité au traitement par l'abémaciclib devrait être fondée sur les critères d'amorce présentés précédemment et sur la capacité du patient à subir une

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
		intervention chirurgicale définitive, déterminée par le clinicien traitant.
Arrêt du traitement		
2. Le traitement par l'abémaciclib en combinaison avec l'endocrinothérapie cesse si l'une des situations suivantes se présente : <ul style="list-style-type: none"> • récurrence de la maladie; • apparition d'effets toxiques inacceptables. 	Tout comme dans la pratique clinique, les patients de l'essai MonarchE abandonnent le traitement en cas de récurrence de la maladie ou d'apparition d'effets toxiques inacceptables.	—
3. Il y a évaluation visant à déceler toute récurrence de la maladie conformément aux normes de pratique clinique.	Cette condition repose sur l'opinion des cliniciens experts.	—
4. L'abémaciclib est remboursé pendant une période maximale de 2 ans (à la posologie de 150 mg deux fois par jour, par voie orale). L'endocrinothérapie peut se poursuivre au-delà de cette période.	Dans l'essai MonarchE, le traitement par l'abémaciclib a une durée de deux ans, alors que l'endocrinothérapie peut se poursuivre pendant 5 ans (et jusqu'à 10 ans) si c'est approprié sur le plan médical.	Si le traitement par l'abémaciclib est interrompu ou retardé en l'absence de progression de la maladie, il serait raisonnable de reprendre le traitement et d'administrer les doses restantes d'abémaciclib pour totaliser deux ans de traitement. Il convient de laisser à la discrétion du clinicien traitant la décision de reprendre le traitement.
Prescription		
5. Le traitement est prescrit par une personne clinicienne possédant une expertise et une expérience du traitement du cancer du sein de stade précoce. Le traitement est administré en consultation externe par une personne praticienne qualifiée ayant une expertise dans l'administration de traitements à action générale.	Cette condition vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	—
6. Une surveillance continue est nécessaire pour détecter tout effet toxique du médicament.	Selon les cliniciens experts, une surveillance continue est nécessaire pour détecter la diarrhée, les effets toxiques hématologiques et les autres effets toxiques.	—
7. Le traitement par l'abémaciclib et l'endocrinothérapie est seulement remboursé lorsque les deux composantes sont administrées ensemble.	Aucune donnée ne vient appuyer l'efficacité et l'innocuité de l'abémaciclib utilisé seul ou en combinaison avec l'endocrinothérapie et d'autres anticancéreux.	L'endocrinothérapie peut se poursuivre en monothérapie après les deux années de traitement par l'abémaciclib.
Prix		
8. Le prix est réduit.	Le RCED de l'abémaciclib combiné à l'endocrinothérapie est de 133 903 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à l'endocrinothérapie seule.	—

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
	Dans ce scénario, une réduction de prix de l'abémaciclib de 51 % serait nécessaire pour que le traitement combiné à l'étude atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à l'endocrinothérapie seule. Toutefois, compte tenu de la forte incertitude entourant le rapport cout/efficacité, une réduction de prix supplémentaire pourrait être justifiée.	
Faisabilité de l'adoption		
9. La faisabilité économique de l'adoption de l'abémaciclib en combinaison avec l'endocrinothérapie est examinée.	Au prix soumis, l'impact budgétaire différentiel de l'abémaciclib en combinaison avec l'endocrinothérapie devrait être supérieur à 40 000 000 \$ la deuxième et la troisième année.	—
9. La faisabilité de l'adoption de l'abémaciclib en combinaison avec l'endocrinothérapie est examinée.	Au prix soumis, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de CDA-AMC.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CDA-AMC = Agence des médicaments du Canada; HER2 = récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2; NLA = nœuds lymphatiques axillaires; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RH = récepteur hormonal; SSMI = survie sans maladie invasive

Points de discussion

- Le CEEP discute de l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), qui est un résultat important soulevé par les patients. L'essai pivot MonarchE évalue la QVLS au moyen de l'instrument d'évaluation fonctionnelle du traitement du cancer – Cancer du sein (FACT-B, de l'anglais *Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer*). D'après le score total FACT-B à 12 mois et à 24 mois, une évaluation de type GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) indique que le traitement par l'abémaciclib combiné à une endocrinothérapie pourrait n'entraîner aucune différence d'importance clinique à la QVLS des patients comparativement à l'endocrinothérapie en monothérapie. Par conséquent, le CEEP détermine que bien que le traitement combiné à l'étude améliore la SSMI, les données probantes sont insuffisantes pour conclure que le bénéfice se traduirait par une amélioration de la QVLS.
- La survie globale (SG) est un résultat important du traitement du cancer du sein et, dans l'essai MonarchE, les données sur la SG sont incomplètes après une durée de suivi médiane de 54 mois, ce qui entraîne des incertitudes quant au bénéfice de survie à long terme de l'abémaciclib combiné à une endocrinothérapie chez la population visée par la demande de remboursement. Cependant, le Comité partage l'avis des cliniciens experts selon lequel la SSMI est un critère d'évaluation d'importance clinique, bien reconnu et accepté dans les essais cliniques portant sur un traitement

adjuvant du cancer du sein, dont l'amélioration entraînerait une diminution potentielle des traitements futurs et une prolongation de la période sans cancer. Comme la durée de la survie des patients atteints d'un cancer du sein de stade précoce HR+ et HER2- peut être très longue, il peut être difficile de prouver le bénéfice lié à la survie chez cette population de patients dans un contexte d'essai clinique.

- Pour les patients présentant d'un à trois NLA et un indice Ki-67 de 20 % ou plus (cohorte 2 de l'essai MonarchE), un test Ki-67 est nécessaire avant d'amorcer un traitement par l'abémaciclib combiné à une endocrinothérapie. Le Comité reconnaît que, dans la pratique clinique canadienne actuelle, l'utilisation du test Ki-67 est limitée en raison de la variabilité des tests systématiques et de l'absence d'analyses de laboratoire normalisées. Cependant, la recommandation actuelle est peu susceptible d'entraîner le recours accru au test Ki-67, étant donné qu'elle réduit la catégorie de patients devant passer ce test pour amorcer le traitement comparativement à la recommandation du CEEP de 2022, qui préconisait de rembourser l'abémaciclib combiné à une endocrinothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce RH+ et HER2- avec atteinte nodale chez l'adulte présentant un risque élevé de récurrence de la maladie, à en juger par ses caractéristiques clinicopathologiques, et un indice Ki-67 de 20 % ou plus. La recommandation actuelle n'exige pas le test Ki-67 chez les patients présentant une atteinte d'au moins 4 NLA, ni chez ceux présentant d'un à trois NLA ainsi qu'une maladie de grade 3 ou une tumeur mesurant au moins 5 cm.
- Le CEEP discute de l'utilisation de l'olaparib par opposition à l'abémaciclib chez les patients porteurs d'une mutation germinale de *BRCA1* ou *BRCA2* délétère ou présumée délétère. Ces patients pourront recevoir l'abémaciclib s'ils répondent aux critères d'admissibilité. Cependant, il n'y a actuellement pas de critères fondés sur des données probantes pouvant guider le choix entre les deux médicaments ou sur la façon de les utiliser de façon successive. Dans l'analyse économique, le traitement adjuvant par l'olaparib pour le sous-ensemble de patients porteurs d'une mutation germinale *BRCA1* ou *BRCA2* délétère ou présumée délétère a été omis des comparateurs. Par conséquent, l'analyse ne reflète pas le paysage thérapeutique actuel, dans lequel l'olaparib et l'abémaciclib sont des options recommandées en traitement adjuvant. On ignore le rapport coût/efficacité de l'abémaciclib comparativement à celui de l'olaparib, tous deux combinés à une endocrinothérapie, chez ce sous-groupe de patients.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^s Maureen Trudeau (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Yoo-Joung Ko, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Terry Hawrysh, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 14 août 2024

Absences : Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé. Créés et financés par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, nous sommes chargés d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique au sein du paysage des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux dirigeants des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

Avis de non-responsabilité : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au cda-amc.ca/fr.

L'information que renferme le présent document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement, et ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à demandes@cda-amc.ca.