

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du palbociclib (Ibrance) en association avec le fulvestrant (Faslodex) dans le traitement du cancer du sein avancé

Médicament	Palbociclib (Ibrance)
Critère de remboursement demandé	En association avec le fulvestrant dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique exprimant les récepteurs hormonaux (RH ⁺), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 ⁻), chez la femme dont la maladie a progressé après une endocrinothérapie antérieure; les femmes non ménopausées ou en périménopause doivent également recevoir un agoniste de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH).
Demandeur	Pfizer Canada
Fabricant	Pfizer Canada
Date de l'avis de conformité	19 mai 2017
Date de présentation de la demande	28 septembre 2018
Parution de la recommandation initiale	7 mars 2019
Parution de la recommandation finale	3 mai 2019

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

Le CEEP formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles. La recommandation finale du CEEP remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patiente, par mois (28 jours) :	<p>Le palbociclib coute 253,90 \$ par unité. À la posologie recommandée de 125 mg une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis de 7 jours sans traitement, le palbociclib coute 5332,16 \$ par cycle de 28 jours.</p> <p>Le fulvestrant coute 582,90 \$ par unité. À la posologie recommandée de 500 mg pour les jours 0, 14 et 28, puis tous les 28 jours par la suite, le fulvestrant coute 582,90 \$ par jour ou 2331,60 \$ pour le premier cycle de 28 jours et 1165,80 \$ pour les cycles suivants.</p>

Recommandation du CEEP	
<input type="checkbox"/> Rembourser <input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions* <input type="checkbox"/> Ne pas rembourser	<p>Le CEEP recommande le remboursement du palbociclib (Ibrance) en association avec le fulvestrant seulement si les conditions suivantes sont respectées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • améliorer le rapport cout/efficacité pour en arriver à un niveau acceptable; • traiter la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire). <p>Le remboursement devrait s'effectuer lorsqu'il est en association avec le fulvestrant dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH⁺ et HER2⁻ chez la femme dont la maladie a progressé après une endocrinothérapie antérieure. Les patientes doivent avoir un bon indice fonctionnel et leur statut ménopausique importe peu (les femmes non ménopausées ou en périménopause doivent recevoir un agoniste de la LHRH). Le traitement devrait se poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net du traitement par le palbociclib en association avec le fulvestrant par rapport au fulvestrant en monothérapie sur la base d'une amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la survie sans progression (SSP), d'un profil de toxicité gérable et de la capacité à maintenir la qualité de vie (QDV). Toutefois, l'évaluation du bénéfice clinique net par le Comité est atténuée par le manque de données probantes sur l'amélioration de la survie globale (SG). Le CEEP estime que le palbociclib utilisé en association avec le fulvestrant s'aligne sur les valeurs des patientes, car il offre une option thérapeutique autre que la chimiothérapie qui retarde la progression de la maladie et maintient la QDV.</p> <p>En outre, le Comité a examiné les données probantes fournies par une comparaison de traitements indirecte avec l'évérolimus en association avec l'exémestane et avec d'autres inhibiteurs pertinents de l'aromatase. Il en arrive à la conclusion que le palbociclib en association avec le fulvestrant pourrait procurer un bénéfice clinique net comparativement aux deux options thérapeutiques; toutefois, l'incertitude relative à l'ampleur de ce bénéfice est considérable en raison du manque de données probantes comparatives directes entre ces agents, particulièrement dans le cas de la comparaison avec l'évérolimus en association avec l'exémestane. Par comparaison avec l'évérolimus en association avec l'exémestane, le profil d'innocuité du palbociclib en association avec le fulvestrant est vraisemblablement plus gérable, ce qui est conforme aux valeurs des patientes.</p>

*Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.

	<p>Le CEEP en arrive à la conclusion qu'au prix indiqué, le palbociclib utilisé en association avec le fulvestrant n'est pas rentable par rapport au fulvestrant en monothérapie ou à l'évérolimus en association avec l'exémestane. Il souligne également que l'impact budgétaire présenté du palbociclib utilisé en association avec le fulvestrant est très sous-estimé et que l'impact budgétaire réel serait important. Par conséquent, il est préoccupé par la capacité des provinces et des territoires à mettre en œuvre ce traitement.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Ententes sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité et l'impact budgétaire</p> <p>Étant donné le bénéfice clinique net du palbociclib en association avec le fulvestrant comparativement au fulvestrant en monothérapie et le bénéfice clinique net possible du palbociclib en association avec le fulvestrant comparativement à l'évérolimus en association avec l'exémestane, les provinces et les territoires devront envisager des ententes de prix et des structures de coûts qui permettraient d'améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité de ce traitement combiné jusqu'à un niveau acceptable. Le CEEP ajoute que le bénéfice différentiel du palbociclib en association avec le fulvestrant par rapport à l'évérolimus en association avec l'exémestane est faible et que l'ampleur de ce bénéfice est imprécise.</p> <p>L'ordre optimal du palbociclib en association avec le fulvestrant et des autres traitements est inconnu</p> <p>Le CEEP en arrive à la conclusion que l'ordre optimal du palbociclib en association avec le fulvestrant et des autres thérapies offertes dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH⁺ et HER2⁻ chez la femme dont la maladie a progressé après une endocrinothérapie antérieure est inconnu à l'heure actuelle. Il n'est donc pas en mesure de formuler une recommandation éclairée par des données probantes au sujet de l'ordre dans lequel devrait figurer le traitement par le palbociclib en association avec le fulvestrant. Les provinces et les territoires voudront peut-être envisager l'élaboration d'une approche commune concernant l'ordre des traitements pour tous les médicaments offerts dans ce contexte.</p> <p>Remarque : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le Résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.</p>

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du cadre de délibération du CEEP , la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :	
Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le cancer du sein est la forme de cancer la plus courante au Canada et la deuxième cause la plus fréquente de décès liés au cancer chez les Canadiennes. Le cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux (RH⁺), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2⁻) représente environ de 65 % à 70 % de tous les cancers du sein. Les objectifs thérapeutiques pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique sont surtout d'ordre palliatif, c'est-à-dire qu'ils visent à prolonger la vie tout en maintenant ou en améliorant la QDV. Pour les patientes qui ne reçoivent pas un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines (CDK) en association avec le létrozole en contexte de première intention, les autres principales options d'hormonothérapie de deuxième intention qui sont en concurrence sont l'exémestane administré seul ou en association avec l'évérolimus, le tamoxifène ou le fulvestrant en monothérapie (à l'heure actuelle, le fulvestrant n'est accessible que par l'intermédiaire d'une assurance privée ou par la propre participation des patientes). Le CEEP reconnaît et est d'accord avec le Groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA sur le fait que le traitement combiné évérolimus et exémestane montre un bénéfice clinique, mais qu'il est également associé à des effets toxiques considérables. Dans l'ensemble, le CEEP considère que de nouveaux traitements efficaces qui améliorent la survie et la QDV et présentent des profils de toxicité plus favorables sont nécessaires pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'un essai clinique comparatif avec placebo, randomisé, à double insu, multicentrique et international de phase III (PALOMA-3), qui compare le palbociclib en association avec le fulvestrant et le fulvestrant en monothérapie chez des femmes atteintes d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé après une endocrinothérapie antérieure et peu importe le statut ménopausique. Le régime public des provinces et territoires canadiens ne rembourse pas le fulvestrant en monothérapie pour cette indication. L'essai PALOMA-3 fait état d'une amélioration statistiquement significative de la SSP qui favorise le palbociclib en association avec le fulvestrant comparativement au fulvestrant. De plus, l'essai montre que pour le moment, aucune amélioration statistiquement significative ou importante sur le plan clinique de la SG n'a été observée. D'après les données sur la QDV de l'essai PALOMA-3, la diminution de la QDV des patientes prenant le palbociclib en association avec le fulvestrant n'est pas plus importante que celle des patientes prenant le fulvestrant. En l'absence de données sur la SG et d'une amélioration de la QDV, le CEEP a eu une discussion animée sur l'importance clinique d'une amélioration de la SSP dans les cas de cancer du sein avancé ou métastatique. Bien que de multiples opinions aient été exprimées, la majorité des membres du CEEP sont d'avis qu'un retard de la progression de la maladie constitue un critère d'évaluation important dans ce contexte clinique; par conséquent, une majorité des membres du Comité sont d'avis que le bénéfice de la SSP observé dans l'essai PALOMA-3 est important sur le plan clinique. Cela concorde avec les conclusions du GOC et les commentaires des cliniciens inscrits et des deux groupes de défense des intérêts des patientes. Le profil de toxicité du palbociclib en association avec le fulvestrant montre que les effets toxiques sont plus fréquents que pour le fulvestrant en monothérapie, notamment dans le cas des événements indésirables (EI) de grades 3 et 4, comme la neutropénie, la leucopénie, l'anémie et la thrombocytopénie. Une fréquence plus élevée des infections a également été signalée dans le groupe du palbociclib en association avec le fulvestrant. Toutefois, des EI légèrement plus graves sont survenus dans le groupe du fulvestrant. Les EI survenus dans le groupe du palbociclib en association avec le fulvestrant ont pu être pris en charge dans la pratique clinique par des ajustements posologiques. Dans l'ensemble, le CEEP en arrive à la conclusion que le traitement par le palbociclib en association avec le fulvestrant procure un bénéfice clinique net par rapport au fulvestrant en monothérapie sur la base des améliorations statistiquement significatives et importantes sur le plan clinique de la SSP, de l'absence de diminution de la QDV et d'un profil de toxicité gérable. Dans le cadre de cette conclusion, les délibérations du Comité ont été atténuées par le manque de données probantes qui démontrent une amélioration de la SG.

Le demandeur a fourni une métaanalyse en réseau (MR) qui compare le palbociclib en association avec le fulvestrant et l'évérolimus en association avec l'exémestane ou d'autres inhibiteurs de l'aromatase (IA) pertinents. Le CEEP reconnaît et approuve les conclusions du GOC selon lesquelles l'efficacité et l'innocuité de la plupart des IA utilisés en monothérapie sont semblables et est d'avis que le traitement combiné palbociclib et fulvestrant est vraisemblablement plus efficace qu'un IA utilisé en monothérapie. La MR le démontre par des rapports des risques instantanés qui favorisent le palbociclib en association avec le fulvestrant. Ce traitement combiné aurait une efficacité semblable à celle de l'évérolimus en association avec l'exémestane, comme le corroborent les rapports des risques instantanés produits par l'intermédiaire de la MR. De plus, les commentaires des cliniciens inscrits mettent en évidence le fait que les effets toxiques de l'évérolimus en association avec l'exémestane (p. ex., la mucosite, les nausées, la diarrhée et l'éruption cutanée) en font un choix moins avantageux pour les patientes et les cliniciens que le palbociclib en association

avec le fulvestrant. Les conclusions du GOC mettent également en évidence le profil de toxicité plus favorable du palbociclib en association avec le fulvestrant lorsqu'on le compare à celui de l'évérolimus en association avec l'exémestane. Le CEEP en arrive donc à la conclusion que le palbociclib en association avec le fulvestrant pourrait procurer un bénéfice clinique net lorsqu'on le compare à l'évérolimus en association avec l'exémestane sur la base d'un profil de toxicité plus favorable. De la même façon, malgré les limites de la comparaison indirecte, il en arrive à la conclusion que le palbociclib en association avec le fulvestrant pourrait procurer un bénéfice clinique net comparativement à d'autres IA utilisés en monothérapie.

Le CEEP a discuté de la généralisation des résultats de l'essai PALOMA-3 chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique. Bien que cet essai ne compte que des patientes ayant un indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou de 1, la décision de limiter le traitement en fonction de l'indice fonctionnel devrait revenir à l'oncologue traitant. Par conséquent, le Comité en arrive à la conclusion que les patientes ayant un bon indice fonctionnel devraient être admissibles au traitement combiné palbociclib et fulvestrant. L'âge ne devrait pas constituer un facteur qui limite l'admissibilité au traitement, car les jeunes patientes peuvent être considérées comme étant fragiles (p. ex., des affections comorbides peuvent rendre les jeunes patientes trop fragiles pour subir le traitement). Le CEEP en arrive donc à la conclusion que la capacité des patientes à tolérer le traitement devrait être déterminée par l'oncologue traitant. De plus, il est d'avis qu'il serait plausible de traiter les rares patients de sexe masculin atteints d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ métastatique et les patientes atteintes d'une maladie HER2 double équivoque, c.-à-d. nécessitant un deuxième test de confirmation, (qui sont considérées comme étant HER2⁻). Toutefois, il est d'avis que l'essai PALOMA-3 ne peut être généralisable aux patientes ayant des métastases viscérales symptomatiques étendues et des métastases non contrôlées au système nerveux central (SNC).

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du traitement combiné palbociclib et fulvestrant et en arrive à la conclusion qu'il n'est pas rentable lorsqu'on le compare au fulvestrant en monothérapie ou à l'évérolimus en association avec l'exémestane chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique. Plusieurs facteurs contribuent à une augmentation importante du rapport cout/efficacité différentiel (RCED). En ce qui concerne la comparaison avec le fulvestrant et autres IA pertinents, l'hypothèse d'un bénéfice à long terme sur le plan de la SG et de la SSP représente l'impact le plus important sur le RCED. Étant donné l'absence de données à long terme sur la SSP et la SG et l'absence de démonstration d'un bénéfice relatif à la SG, le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a étudié plusieurs scénarios d'extrapolation de la SSP et de la SG à long terme. Il a également étudié l'intensité de dose, un raccourcissement de l'horizon temporel et d'autres valeurs d'utilité tirées de sources documentaires, lesquels ont tous des impacts plus faibles sur le RCED. Lorsque ces facteurs sont combinés, le GOE observe une augmentation de son RCED.

Le CEEP a discuté plus avant de l'analyse cout/efficacité concernant la comparaison avec l'évérolimus en association avec l'exémestane. Les résultats de la MR, les conclusions du GOC et les commentaires des cliniciens inscrits confirment l'absence d'un bénéfice différentiel de SSP et de SG entre les deux traitements combinés. Compte tenu de ces renseignements, le Comité approuve la nouvelle analyse du GOE qui établit à 1 le rapport des risques instantanés pour la SSP et la SG. Il reconnaît également que l'on s'attend à une différence importante entre les profils de toxicité des deux associations de médicaments, favorisant le palbociclib en association avec le fulvestrant. Il est difficile de voir jusqu'à quel point cette différence a pu avoir été saisie par les outils ayant servi à mesurer la QDV dans l'essai PALOMA-3. Pour contrôler les différences potentielles liées à la méthode de collecte des valeurs d'utilité (valeurs tirées de PALOMA-3 et de sources documentaires), le GOE a étudié l'utilisation des estimations des valeurs d'utilité provenant de sources documentaires pour les deux groupes de traitement. De plus, le RCED était très sensible à l'intensité de dose. Bien que l'essai PALOMA-3 ait été utilisé pour estimer l'intensité de dose du palbociclib, une intensité de dose de 100 % a été utilisée pour l'évérolimus. Étant donné les effets toxiques attendus de l'évérolimus en association avec l'exémestane, il est plausible de s'attendre à une intensité de dose inférieure à 100 % pour ce schéma thérapeutique. Le GOE a étudié l'impact d'une même intensité de dose pour les deux groupes de traitement. C'est ce qui représente le plus grand impact sur le RCED. Lorsque ces facteurs sont combinés, le RCED augmente considérablement. Dans l'ensemble, le CEEP en arrive à la conclusion que le palbociclib en association avec le fulvestrant n'est pas rentable lorsqu'on le compare au fulvestrant ou à l'évérolimus en association avec l'exémestane. Une réduction importante du prix sera donc nécessaire pour améliorer le rapport cout/efficacité du palbociclib en association avec le fulvestrant.

À la suite de la publication de la recommandation initiale du CEEP et en réponse aux commentaires du demandeur, le GOE a présenté les nouvelles analyses probabilistes pour les limites inférieure et supérieure des deux comparaisons (fulvestrant et évérolimus en association avec l'exémestane). Sur la base de l'analyse probabiliste, les RCED concernant la comparaison avec le fulvestrant demeurent relativement conformes aux résultats déterministes. Toutefois, les résultats probabilistes montrent que le palbociclib en association avec le fulvestrant est dominé (coute plus cher et est moins efficace) par l'évérolimus en association avec l'exémestane. Le CEEP discute de ces résultats et réitère que l'on s'attend à une différence importante entre les profils de toxicité des deux associations de médicaments, favorisant le palbociclib en association avec le fulvestrant, bien qu'il soit difficile de voir jusqu'à quel point cette différence a pu avoir été saisie par les outils ayant servi à mesurer la QDV dans l'essai PALOMA-3. Une minorité des membres du Comité a songé à une révision de la recommandation pour limiter le cout du palbociclib en association

avec le fulvestrant de manière à ce qu'il ne dépasse pas le prix courant de l'évérolimus en association avec l'exémestane. Dans l'ensemble, le CEEP est d'avis qu'il existe une incertitude relative à l'ampleur du bénéfice anticipé par cette différence concernant les effets toxiques. Étant donné que de petites variations du bénéfice différentiel peuvent avoir des impacts considérables sur le RCED, comme les résultats probabilistes le démontrent, le CEEP est d'avis qu'une réduction importante du prix serait appropriée pour faire en sorte que le palbociclib en association avec le fulvestrant soit rentable. Par ailleurs, le GOE a fourni les résultats d'une analyse séquentielle dans laquelle tous les comparateurs ont été évalués. Compte tenu de cette analyse et des principes de la dominance étendue (scénario où un RCED par rapport à l'intervention non dominée moins coûteuse suivante est plus élevé que celui d'une intervention plus coûteuse ou apporte un bénéfice moins important que cette intervention plus coûteuse), l'évérolimus en association avec l'exémestane est plus rentable que le palbociclib en association avec le fulvestrant.

Le CEEP a examiné la faisabilité de mettre en œuvre une recommandation de remboursement du palbociclib en association avec le fulvestrant et soulève plusieurs préoccupations. Le nombre de patientes qui sont appelées à recevoir le palbociclib en association avec le fulvestrant en contexte de deuxième intention est faible (étant donné que la plupart des patientes recevront un inhibiteur de CDK en association avec un IA en contexte de première intention); toutefois, une population prévalente importante qui prendrait de l'évérolimus en association avec l'exémestane ou un IA en contexte de première intention serait admissible à recevoir le palbociclib en association avec le fulvestrant en présence d'une progression de la maladie. Par ailleurs, l'utilisation d'une perspective ontarienne pour déterminer le nombre de patientes qui seront admissibles à un remboursement du palbociclib en association avec le fulvestrant par un régime public n'est peut-être pas la plus représentative de la pratique canadienne, car les structures de financement concernant les médicaments administrés par voie orale varient d'une province et d'un territoire à l'autre. Compte tenu de ces facteurs, le CEEP est d'avis que la part de marché du palbociclib en association avec le fulvestrant sera plus élevée que celle décrite dans l'analyse d'impact budgétaire soumise.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations de deux groupes de défense des intérêts des patients (Rethink Breast Cancer [RBC] et le Réseau canadien du cancer du sein [RCCS]);
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- un groupe de cliniciens inscrits (Action cancer Ontario de CCO);
- le GCP;
- le demandeur (Pfizer Canada).

La recommandation initiale du CEEP visait à recommander le remboursement du palbociclib (Ibrance) en association avec le fulvestrant. Les commentaires sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que le fabricant et les cliniciens inscrits sont d'accord en partie avec celle-ci, tandis que le GCP est entièrement d'accord.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue systématique vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du palbociclib (Ibrance) en association avec le fulvestrant dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique exprimant les récepteurs hormonaux (HR⁺), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2⁻) chez la femme dont la maladie a progressé après une endocrinothérapie antérieure.

Étude retenue : une métaanalyse en réseau pour effectuer une comparaison avec des comparateurs appropriés

La revue systématique du PPEA comprend un essai clinique comparatif avec placebo, randomisé, à double insu, multicentrique et international de phase III (PALOMA-3), qui compare le palbociclib en association avec le fulvestrant et le fulvestrant en association

avec un placebo dans un rapport de 2:1 chez des femmes atteintes d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé après une endocrinothérapie antérieure et peu importe le statut ménopausique.

La revue systématique du PPEA fournit également des renseignements contextuels sur une évaluation critique de la revue systématique et de la métaanalyse en réseau (MR) qui compare le palbociclib à d'autres traitements chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ métastatique dont la maladie a progressé après une endocrinothérapie antérieure. Les résultats de la MR démontrent que le palbociclib en association avec le fulvestrant est plus efficace que tous les IA utilisés en monothérapie offerts sur le marché et aussi efficace que l'évérolimus en association avec l'exémestane. Le CEEP reconnaît et approuve les conclusions du Groupe d'orientation clinique (GOC) selon lesquelles l'efficacité et l'innocuité de la plupart des inhibiteurs de l'aromatase (IA) utilisés en monothérapie sont semblables et que le traitement combiné palbociclib et fulvestrant est vraisemblablement plus efficace qu'un IA utilisé en monothérapie. Il est d'avis également que le palbociclib utilisé en association avec le fulvestrant est vraisemblablement aussi efficace que l'évérolimus en association avec l'exémestane. Les commentaires des cliniciens inscrits et du GOC mettent en évidence le fait que les effets toxiques de l'évérolimus en association avec l'exémestane (p. ex., la mucosite, les nausées, la diarrhée et l'éruption cutanée) en font un choix moins avantageux pour les patientes, et les cliniciens préféreraient utiliser le palbociclib en association avec le fulvestrant. Par conséquent, le Comité est d'avis que le palbociclib en association avec le fulvestrant pourrait procurer un bénéfice clinique net lorsqu'on le compare à l'évérolimus en association avec l'exémestane sur la base d'un profil de toxicité plus favorable. De la même façon, malgré les limites de la comparaison indirecte, il est d'avis que le palbociclib en association avec le fulvestrant pourrait procurer un bénéfice clinique net comparativement à d'autres IA utilisés en monothérapie.

Population étudiée : femmes non ménopausées, en périménopause et ménopausées

Pour satisfaire les principaux critères d'admissibilité, les femmes devaient être âgées de 18 ans ou plus, peu importe leur statut ménopausique (non ménopausée, en périménopause ou ménopausée). Les patientes non ménopausées ou en périménopause devaient également prendre de la goseréline, un agoniste de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH). Les patientes devaient avoir un indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou de 1. Les principaux critères d'exclusion étaient le traitement antérieur par une kinase dépendante des cyclines (CDK), une phosphoinositide 3-kinase (PI3K) ou un inhibiteur de la voie mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères), la présence de métastases viscérales symptomatiques étendues ou de métastases non contrôlées au cerveau et les patientes à risque de complications pouvant menacer le pronostic vital à court terme.

Au total, 521 patientes admissibles ont été réparties au hasard dans un rapport de 2:1 pour recevoir le palbociclib en association avec le fulvestrant (n = 347) ou un placebo en association avec le fulvestrant (n = 174) en suivant des cycles de 28 jours. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de la sensibilité à une hormonothérapie antérieure, du statut ménopausique au début de l'essai et de la présence de métastases viscérales. L'âge médian des participantes à l'essai est de 57 ans et la majorité d'entre elles ont moins de 65 ans (75,2 %), sont de race blanche (73,9 %) ou sont d'une origine ethnique autre qu'hispanique ou latine (94,0 %). La maladie était évaluable chez 77,9 % des patientes, les sites les plus souvent atteints par la maladie étant les os (75,2 %), le foie (39,9 %) et les nœuds lymphatiques (38,6 %). Près de 22 % des patientes dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques avaient déjà reçu plus de trois traitements anticancéreux. Près de 60 % des patientes dans les deux groupes de traitement présentaient des métastases viscérales. La plupart des patientes avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (60 % dans le groupe du palbociclib en association avec le fulvestrant et 66 % dans celui du placebo en association avec le fulvestrant).

Les patientes ont poursuivi le traitement qui leur a été assigné jusqu'à ce qu'il y ait progression objective de la maladie, détérioration symptomatique, apparition d'effets toxiques inacceptables, décès ou retrait du consentement, selon l'éventualité qui survient en premier. Le passage d'un groupe de traitement à un autre n'était pas permis. Toutefois, une patiente pouvait poursuivre le traitement qui lui avait été assigné au hasard après avoir reçu un diagnostic de progression de la maladie définie d'après les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides (RECIST) à la discrétion du chercheur s'il considérait que c'était ce qui était le mieux pour la patiente, et jusqu'à ce qu'un nouveau traitement anticancéreux soit amorcé.

Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la survie sans progression, mais pas de la survie globale

Le principal résultat concernant l'efficacité sur lequel le CEEP a délibéré est la survie sans progression (SSP) évaluée par les chercheurs, le critère d'évaluation principal de l'essai. Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité sont la survie globale (SG) et l'innocuité.

À la date limite de collecte des données du 5 décembre 2014, la médiane médiane de la SSP est de 9,2 mois pour le groupe du palbociclib en association avec le fulvestrant et de 3,8 mois pour celui du placebo en association avec le fulvestrant (rapport des

risques instantanés [RRI] : 0,42; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,32 à 0,56; $P < 0,001$). Les résultats de cette analyse franchissent le seuil d'efficacité prédéfini, $\alpha = 0,00135$; par conséquent, l'essai a pris fin prématurément (en avril 2015) en raison de l'efficacité. En général, les résultats des analyses de sous-groupes correspondent à ceux de l'analyse principale. L'analyse finale des données sur la SG a été réalisée une fois que les données ont atteint un seuil de maturité de 60 % (c.-à-d., 310 décès sur 521 patientes). La SG médiane est de 34,9 mois pour les patientes du groupe du palbociclib en association avec le fulvestrant et de 28,0 mois pour celles du groupe du placebo en association avec le fulvestrant (RRI stratifié = 0,81; IC à 95 % de 0,64 à 1,03; $P = 0,09$). Le taux de SG à trois ans est de 50 % pour le groupe du palbociclib en association avec le fulvestrant et de 41 % pour celui du placebo en association avec le fulvestrant (IC à 95 % de 33 % à 48 %).

En l'absence de données sur la SG et d'une amélioration de la QDV, le CEEP a eu une discussion animée sur l'importance clinique d'une amélioration de la SSP dans les cas de cancer du sein avancé ou métastatique. Bien que de multiples opinions aient été exprimées, la majorité des membres du CEEP sont d'avis qu'un retard de la progression de la maladie constitue un critère d'évaluation important dans ce contexte clinique. Par conséquent, une majorité des membres du Comité sont d'avis que le bénéfice de la SSP observé dans l'essai PALOMA-3 est important sur le plan clinique.

Résultats rapportés par les patientes : aucune détérioration de la qualité de vie

Les résultats rapportés par les patientes ont été recueillis à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30) et du module propre au cancer du sein (EORTC QLQ-BR23). Les taux de réponse aux questionnaires (réponse à au moins une question) sont $\geq 95,8$ % pour le questionnaire EORTC QLQ-C30 et $\geq 93,8$ % pour le questionnaire EORTC QLQ-BR23. Le score relatif à la QDV est significativement plus élevé dans le groupe du palbociclib en association du fulvestrant (66,1; IC à 95 % de 64,5 à 67,7) que dans celui du placebo en association avec le fulvestrant (63,0; IC à 95 % de 60,6 à 65,3; $P = 0,0313$). Aucune différence importante sur le plan clinique n'a été signalée pour ce qui est du score des échelles fonctionnelle et symptomatique du questionnaire QLQ-C30.

Aucune différence importante sur le plan clinique (c.-à-d., une différence minimale importante sur le plan clinique de 10 points) n'a été observée pour d'autres échelles fonctionnelles ou symptomatiques du questionnaire QLQ-BR23. En outre, le traitement par le palbociclib en association avec le fulvestrant s'est traduit par un retard statistiquement significatif dans l'apparition d'une détérioration de la QDV (RRI = 0,641; $P = 0,0065$) et de la douleur (RRI = 0,642; $P < 0,001$). Les données présentées dans l'essai PALOMA-3 montrent que la diminution de la QDV n'est pas plus importante pour le palbociclib en association avec le fulvestrant que pour le fulvestrant.

Innocuité : augmentation des effets toxiques par rapport au fulvestrant, mais gérables

À la date limite de collecte des données du 5 décembre 2014, 97,7 % des patientes du groupe du palbociclib en association avec le fulvestrant et 89,0 % des patientes du groupe du placebo en association avec le fulvestrant avaient signalé au moins un événement indésirable (EI) (tous grades confondus). Des EI de grade 3 ou 4 sont survenus chez 69,3 % des patientes du groupe du palbociclib en association avec le fulvestrant et chez 18,0 % de celles du groupe du placebo en association avec le fulvestrant. Les EI de grade 3 ou 4 signalés le plus souvent dans le groupe du palbociclib en association avec le fulvestrant sont la neutropénie, la leucopénie, l'anémie et la thrombocytopenie. Des EI graves (toutes causes confondues) sont survenus chez 9,6 % des patientes du groupe du palbociclib en association avec le fulvestrant et chez 14,0 % de celles du groupe du placebo en association avec le fulvestrant. Les résultats de l'analyse de l'innocuité à long terme (date limite de collecte des données le 3 avril 2018) concordent avec ceux de l'analyse intermédiaire. L'arrêt du palbociclib (ou du placebo correspondant) à cause d'EI a été signalé chez 2,6 % des patientes recevant le palbociclib en association avec le fulvestrant et chez 1,7 % de celles recevant le placebo en association avec le fulvestrant.

Le CEEP a discuté du profil de toxicité du palbociclib en association avec le fulvestrant et constate que les effets toxiques sont plus fréquents que pour le fulvestrant en monothérapie, notamment dans le cas des EI de grades 3 et 4, comme la neutropénie, la leucopénie, l'anémie et la thrombocytopenie. Une fréquence plus élevée des infections a également été rapportée dans le groupe du palbociclib en association avec le fulvestrant. Toutefois, des EI légèrement plus graves sont survenus dans le groupe du fulvestrant. Les EI survenus dans le groupe du palbociclib en association avec le fulvestrant ont pu être pris en charge dans la pratique clinique par des ajustements posologiques.

Besoin et fardeau de la maladie : options ayant des effets toxiques plus faciles à gérer

Le cancer du sein est la forme de cancer la plus courante au Canada et la deuxième cause la plus fréquente de décès liés au cancer chez les Canadiennes. Le cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux (RH⁺), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2⁻) représente environ de 65 % à 70 % de tous les cancers du sein. Le CEEP constate que

les objectifs thérapeutiques pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique sont surtout d'ordre palliatif, c'est-à-dire qu'ils visent à prolonger la vie tout en maintenant ou en améliorant la QDV. Le traitement de première intention contre le cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique chez les femmes ménopausées, le palbociclib en association avec le létrozole, constitue une option courante qui est devenue accessible pour la plupart des patientes. Environ de 50 % à 60 % des patientes recevront des inhibiteurs de CDK en première intention. Un nombre limité de patientes qui n'étaient pas admissibles à recevoir le palbociclib en association avec le létrozole en première intention le recevront en deuxième intention (p. ex., ont reçu un traitement par un IA non stéroïdien pour traiter un cancer du sein métastatique avant la présence sur le marché du palbociclib, ont choisi de ne pas le recevoir ou avaient une contraindication au palbociclib qui ne s'applique plus). Les autres principales options d'hormonothérapie de deuxième intention qui sont en concurrence sont l'exémestane administré seul ou en association avec l'évérolimus, le tamoxifène ou le fulvestrant en monothérapie (à l'heure actuelle, le fulvestrant n'est accessible que par l'intermédiaire d'une assurance privée ou par la propre participation des patientes). Dans l'ensemble, le CEEP considère que de nouveaux traitements efficaces qui améliorent la survie et la QDV et présentent des profils de toxicité plus favorables sont nécessaires pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique.

Commentaires de cliniciens inscrits : amélioration importante de la survie sans progression

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ métastatique qui ont déjà reçu une endocrinothérapie, les options thérapeutiques sont la chimiothérapie systémique, le tamoxifène et l'exémestane en association avec l'évérolimus. La chimiothérapie serait utilisée chez la minorité des patientes qui ont une atteinte grave des organes ou une atteinte viscérale symptomatique dont la progression est très rapide. Les cliniciens ont constaté un besoin à combler chez les patientes qui ont reçu initialement une monothérapie endocrinienne, qui font une rechute à douze mois ou moins après la fin d'une endocrinothérapie adjuvante et qui ont besoin d'une autre option que celle de l'exémestane en association avec l'évérolimus et chez les patientes exposées à un protocole de chimiothérapie dans un contexte de cancer métastatique avant ou après qu'il y ait eu progression de la maladie en suivant une monothérapie endocrinienne.

Selon les cliniciens, l'amélioration de la SSP, comme le démontre l'essai PALOMA-3, est importante sur le plan clinique et retarde nettement la détérioration symptomatique et le besoin de subir une chimiothérapie. Bien qu'aucune donnée ne compare directement le palbociclib en association avec le fulvestrant à l'exémestane en association avec l'évérolimus ou à la chimiothérapie, le profil des effets secondaires du palbociclib en association avec le fulvestrant semble plus favorable que celui normalement observé dans les autres options. L'exémestane en association avec l'évérolimus est souvent mal toléré à cause de la mucosité, des nausées, de la diarrhée et de l'éruption cutanée et, à de rares occasions, des effets toxiques pulmonaires importants chez certaines patientes en particulier. L'un des cliniciens a fait observer que le rapport des risques instantanés associé au palbociclib en association avec le fulvestrant est semblable à celui du palbociclib en association avec le létrozole administré en première intention et que les bénéfices sont tout aussi impressionnants. Un autre clinicien, qui utilise le palbociclib en association avec le fulvestrant, a constaté que ce traitement était très tolérable à long terme et que la réponse clinique était favorable, surtout si l'on considère que le pronostic au-delà du traitement de première intention est mauvais.

Même si le traitement de première intention par le palbociclib en association avec un IA serait l'option de choix, parce que le bénéfice de la SSP est supérieur, l'offre du palbociclib en association avec le fulvestrant permet aux cliniciens de déterminer le meilleur moment pour traiter les patientes par un inhibiteur des CDK 4/6 (comme traitement de première ou de deuxième intention). Cette nouvelle association médicamenteuse permettrait également de traiter les femmes non ménopausées, un groupe chez qui le palbociclib n'est pas remboursé actuellement s'il est utilisé en première intention. Les cliniciens émettent l'hypothèse selon laquelle le palbociclib en association avec le fulvestrant remplacerait les IA utilisés en deuxième intention. À la lumière des données précliniques qui indiquent que l'exémestane en association avec l'évérolimus est efficace après une exposition aux inhibiteurs des CDK4/6, les cliniciens envisageraient ce traitement combiné (si offert) après le palbociclib en association avec le fulvestrant et préféreraient réserver la chimiothérapie lorsque toutes les endocrinothérapies auraient été épuisées.

Des cliniciens ont constaté que les patientes dont la maladie est HER2 double équivoque ne seraient pas HER2⁺ selon les nouvelles lignes directrices de l'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. Le CEEP est également d'avis que les données de l'essai PALOMA-3 peuvent être généralisables aux patientes dont la maladie est HER2 double équivoque (qui sont considérées HER2⁻). Les cliniciens ont ajouté qu'ils préféreraient utiliser la chimiothérapie chez les patientes dont la maladie comporte une atteinte viscérale étendue et très symptomatique qui peut menacer le pronostic vital.

Valeurs et attentes des patientes

Valeurs des patientes atteintes d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ métastatique : gestion du fardeau financier et amélioration de la qualité de vie

Des commentaires ont été fournis par l'organisme RBC et le RCCS. D'après les commentaires du RCCS, la fatigue, l'insomnie et la douleur ont des répercussions importantes ou invalidantes chez au moins 37 % des patientes. Ces mêmes symptômes sont considérés comme ayant des répercussions modérées ou moindres chez au moins 40 % des patientes. Des patientes ont fait remarquer que le cancer du sein métastatique affectait tous les aspects de leur vie, limitant leur emploi et leurs perspectives de carrière, leur capacité à prendre soin des enfants et des personnes à charge et leur capacité de socialiser et de participer pleinement à la vie de leur collectivité. Des patientes ont mentionné d'autres exemples vécus, comme la culpabilité, le sentiment d'être un fardeau pour leurs proches, la peur de la mort, l'image corporelle négative, ne pas savoir quelles fonctions seront perdues, la peur des répercussions de la perte d'un parent sur les enfants, ne pas savoir ce qu'il adviendra des enfants, la perte de soutien des proches et les problèmes conjugaux ou l'infidélité et la perte d'affection de leur partenaire.

Les patientes ont fait remarquer que le létrozole et le tamoxifène étaient les formes de traitement qu'elles recevaient le plus souvent. L'effet secondaire de ces traitements le plus souvent signalé est la fatigue (88 %, n = 25/26), suivi de l'insomnie (48 %), de la nausée et de la constipation (40 % chacun). Les difficultés financières sont signalées comme étant un problème d'importance chez les patientes, les frais de déplacement (48 %), la perte de revenu en raison d'un arrêt de travail (44 %), les coûts liés aux médicaments (28 %) et les frais de stationnement (24 %) étant les difficultés mentionnées le plus souvent. Le RCCS mentionne que le fardeau financier du traitement et de la prise en charge du cancer du sein influence directement l'adhésion des patientes aux traitements anticancéreux ou aux médicaments d'appoint. Les patientes font également remarquer que de ne pas être admissible à une couverture d'assurance au travail, l'incapacité de changer d'employeur pour ne pas perdre leur assurance et le coût exorbitant des nouvelles options thérapeutiques viennent s'ajouter aux autres difficultés financières auxquelles elles doivent faire face. De plus, les patientes qui ont de jeunes enfants se heurtent à des difficultés pour trouver des services de garde d'enfants pendant qu'elles suivent leurs traitements.

Valeurs des patientes au sujet du traitement : amélioration de la survie sans progression et de la qualité de vie

Les commentaires des patientes indiquent que les résultats sur la santé à long terme sont importants lorsqu'elles envisagent un nouveau traitement, 25 patientes sur 26 donnant le score le plus élevé pour la maîtrise de la maladie et 24 patientes sur 26 donnant le score le plus élevé pour la prévention d'une récurrence et le maintien de la QDV. Les patientes veulent de nouveaux traitements qui offrent une meilleure QDV que celle qu'elles ont connue pendant la chimiothérapie ou lorsqu'elles ont suivi des traitements plus toxiques. Les patientes saisissent les occasions d'essayer de nouveaux traitements, même si le bénéfice est une SSP d'à peine six mois. Selon RBC, toutes les patientes sauf une indiquent qu'elles seraient prêtes à tolérer des effets secondaires si le traitement pouvait maîtriser la progression de la maladie ou prévenir la récurrence. D'après le sondage mené par le RCCS, près du deux tiers des patientes ont indiqué qu'elles considéreraient acceptable que la fatigue, les nausées, la dépression, le manque de concentration, les pertes de mémoire, la diarrhée et l'insomnie aient des répercussions faibles ou modérées sur la QDV, et environ le quart des patientes ont indiqué que des répercussions importantes ou invalidantes seraient considérées comme acceptables dans le cas d'un agent qui pourrait retarder la progression de six mois. Les patientes ont fait remarquer qu'elles comprennent les limites des options thérapeutiques actuelles et qu'elles cherchent à vivre les mois ou les années qui leur restent en ayant la meilleure qualité de vie possible.

Dix-huit patientes qui ont déjà reçu du palbociclib en association avec le fulvestrant ont fait part de leurs commentaires. Dix-sept d'entre elles ont indiqué qu'elles avaient reçu un diagnostic de cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ métastatique (une patiente n'a pas voulu répondre). Les patientes ont indiqué que la SSP était leur principale préoccupation et qu'elles s'attendaient à ce que le traitement par le palbociclib en association avec le fulvestrant la prolonge. L'ensemble des 17 patientes du sondage de l'organisme RBC qui ont déjà reçu du palbociclib ont mentionné qu'elles recommanderaient ce médicament à d'autres patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Selon RBC, plus de la moitié des patientes ont donné un score inférieur à 5 sur une échelle de 1 (tout à fait tolérable) à 10 (totalement intolérable) en ce qui a trait aux effets secondaires du palbociclib en association avec le fulvestrant, le score moyen étant de 4,47. La fatigue (82 %) et la neutropénie (65 %) sont les effets secondaires associés au palbociclib les plus souvent signalés. Selon le RCCS, sept des huit patientes ont signalé la fatigue, l'amincissement des cheveux, la diarrhée, les lésions buccales et la neutropénie comme effets secondaires. Toutes les patientes interrogées ont indiqué que les effets secondaires qu'elles ont ressentis étaient acceptables.

Le CEEP constate que l'amélioration de 6,6 mois de la SSP à partir de la date limite de collecte des données d'octobre 2015 est importante sur le plan clinique pour les patientes. Bien que les EI du palbociclib en association avec le fulvestrant soient accrus par

rapport au fulvestrant en monothérapie, le CEEP est d'accord sur le fait qu'ils pourraient être pris en charge dans la pratique clinique par des ajustements posologiques. Le CEEP reconnaît également la volonté des patientes à tolérer des effets secondaires de modérés à invalidants pour obtenir une amélioration de la SSP. De plus, compte tenu des commentaires des cliniciens et des conclusions du GOC, le CEEP est d'avis que le palbociclib en association avec le fulvestrant sera une option thérapeutique plus tolérable pour les patientes que l'évérolimus en association avec l'exémestane.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : cout/utilité et cout/efficacité

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué les analyses cout/efficacité et cout/utilité pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé après une endocrinothérapie antérieure. Le palbociclib en association avec le fulvestrant a été comparé au fulvestrant. Une MR a également été réalisée pour comparer le palbociclib en association avec le fulvestrant à d'autres IA ou à l'évérolimus en association avec l'exémestane.

Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Les couts pris en compte dans le modèle sont ceux liés au médicament, à la prise en charge de la maladie, à la prise en charge de la progression et aux EI. Les principaux effets cliniques pris en compte dans le modèle sont la SSP, la SG (provenant de l'essai PALOMA-3 et de la MR) et les utilités (provenant de l'essai PALOMA-3 et de sources documentaires). L'extrapolation à long terme de la SG et les estimations des utilités ont l'impact le plus important sur le rapport cout/efficacité différentiel (RCED).

Couts liés au médicament : version générique attendue du fulvestrant et de l'évérolimus

À partir des prix utilisés dans le modèle présenté, le palbociclib coûte 253,90 \$ par unité. À la posologie recommandée de 125 mg une fois par jour durant 21 jours consécutifs, suivis de 7 jours sans traitement, le palbociclib coûte 253,90 \$ par jour ou 5332,16 \$ par cycle de 28 jours.

À partir des prix utilisés dans le modèle présenté, le fulvestrant coûte 582,90 \$ par unité. À la posologie recommandée de 500 mg pour les jours 0, 14 et 28, puis tous les 28 jours par la suite, le fulvestrant coûte 582,90 \$ par jour ou 2331,60 \$ pour le premier cycle de 28 jours et 1165,80 \$ pour les cycles suivants. Le CEEP fait remarquer que l'on s'attend à une baisse de prix importante, car une version générique du fulvestrant devrait être offerte sur le marché bientôt.

À partir des prix utilisés dans le modèle présenté, l'évérolimus coûte 201,25 \$ par unité. À la posologie recommandée de 10 mg par jour, l'évérolimus coûte 201,25 \$ par jour ou 5634,87 \$ par cycle de 28 jours. Le CEEP fait remarquer que l'on s'attend à une baisse de prix importante, car une version générique de l'évérolimus devrait être offerte sur le marché bientôt.

À partir des prix utilisés dans le modèle présenté, l'exémestane coûte 1,33 \$ par unité. À la posologie recommandée de 25 mg, l'exémestane coûte 1,33 \$ par jour ou 37,14 \$ par cycle de 28 jours.

Estimation du rapport cout/efficacité : besoin d'une réduction substantielle du prix

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du palbociclib en association avec le fulvestrant et en arrive à la conclusion qu'il n'est pas rentable lorsqu'on le compare au fulvestrant en monothérapie ou à l'évérolimus en association avec l'exémestane chez les femmes atteintes d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ localement avancé ou métastatique. Plusieurs facteurs contribuent à une augmentation importante du RCED.

En ce qui concerne la comparaison avec le fulvestrant et autres IA, l'hypothèse d'un bénéfice à long terme sur le plan de la SG et de la SSP représente l'impact le plus important sur le RCED. Étant donné l'absence de données à long terme sur la SSP et la SG et l'absence de démonstration d'un bénéfice relatif à la SG, le GOE du PPEA a étudié plusieurs scénarios d'extrapolation de la SSP et de la SG à long terme. Dans le cas d'un scénario où l'effet relatif du traitement poursuivi au-delà de la durée de l'essai est le même (bénéfice maintenu), le RCED augmente d'environ 20 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) (191 613 \$ par AVAQ du scénario de référence). Dans le cas d'un scénario où les bénéfices différentiels de SSP et de SG sont coupés après la fin de l'essai (méthode d'arrêt et d'abandon), le RCED augmente de près de 40 000 \$ par AVAQ. Le GOE a également étudié l'impact d'une intensité de dose de 100 %, d'un horizon temporel de 10 ans (15 ans dans le scénario de référence) et des valeurs d'utilité tirées de sources documentaires, lesquels ont tous des impacts plus faibles sur le RCED. Lorsque ces facteurs sont combinés, le RCED du GOE varie de 224 756 \$ à 294 552 \$ par AVAQ.

Le CEEP a également discuté de l'analyse cout/efficacité en ce qui concerne la comparaison avec l'évérolimus en association avec l'exémestane. Les résultats de la MR, les conclusions du GOC et les commentaires des cliniciens inscrits confirment l'absence d'un bénéfice différentiel de SSP et de SG entre les deux traitements combinés. Compte tenu de ces renseignements, le Comité approuve la nouvelle analyse du GOE qui établit à 1 le rapport des risques instantanés pour la SSP et la SG. Cela se traduit par une augmentation de 40 000 \$ par AVAQ pour le RCED (122 172 \$ par AVAQ du scénario de référence). Il reconnaît également que l'on s'attend à une différence importante entre les profils de toxicité des deux associations de médicaments, favorisant le palbociclib en association avec le fulvestrant. Bien qu'il soit difficile de voir jusqu'à quel point cette différence a pu avoir été saisie par les outils ayant servi à mesurer la QDV dans l'essai PALOMA-3, le RCED est sensible aux petites différences dans les valeurs d'utilité une fois que l'on enlève le bénéfice différentiel de SSP et de SG. Pour contrôler les différences potentielles liées à la méthode de collecte des valeurs d'utilité (valeurs tirées de PALOMA-3 et de sources documentaires), le GOE a étudié l'utilisation des estimations des valeurs d'utilité provenant de sources documentaires pour les deux groupes de traitement. De plus, le RCED était très sensible à l'intensité de dose. Bien que l'essai PALOMA-3 ait été utilisé pour estimer l'intensité de dose du palbociclib, une intensité de dose de 100 % a été utilisée pour l'évérolimus. Étant donné les effets toxiques attendus de l'évérolimus en association avec l'exémestane, il est plausible de s'attendre à une intensité de dose inférieure à 100 %. Le GOE a étudié l'impact d'une même intensité de dose pour les deux groupes de traitement. C'est ce qui représente le plus grand impact sur le RCED, soit une augmentation de près de 60 000 \$ par AVAQ. Lorsque ces facteurs sont combinés, le RCED augmente considérablement et varie de 633 600 \$ à 698 289 \$ par AVAQ. Dans l'ensemble, le CEEP en arrive à la conclusion que le palbociclib en association avec le fulvestrant n'est pas rentable lorsqu'on le compare au fulvestrant ou à l'évérolimus en association avec l'exémestane. Il est d'avis qu'une réduction importante du prix serait nécessaire pour améliorer le rapport cout/efficacité du palbociclib en association avec le fulvestrant.

À la suite de la publication de la recommandation initiale du CEEP, le demandeur a émis des commentaires à savoir que les *Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada de l'ACMTS* stipulent que l'incertitude des paramètres doit être traitée au moyen d'une analyse de sensibilité probabiliste (ASP). En réponse à ces commentaires, le GOE a présenté les nouvelles analyses probabilistes pour les limites inférieure et supérieure des deux comparaisons (fulvestrant et évérolimus en association avec l'exémestane). Sur la base de l'analyse probabiliste, les RCED concernant la comparaison avec le fulvestrant demeurent relativement conformes aux résultats déterministes (64 035 \$ par AVAQ à la limite inférieure et 105 641 \$ par AVAQ à la limite supérieure). Toutefois, les résultats probabilistes montrent que le palbociclib en association avec le fulvestrant est dominé (coute plus cher et est moins efficace) par l'évérolimus en association avec l'exémestane. Le CEEP discute de ces résultats et réitère que l'on s'attend à une différence importante entre les profils de toxicité des deux associations de médicaments, favorisant le palbociclib en association avec le fulvestrant, bien qu'il soit difficile de voir jusqu'à quel point cette différence a pu avoir été saisie par les outils ayant servi à mesurer la QDV dans l'essai PALOMA-3. Il reconnaît que le GOE s'est efforcé de tenir compte dans sa nouvelle analyse des différences possibles dans la façon dont les utilités ont été saisies. Dans l'ensemble, le CEEP est d'avis qu'il existe une incertitude relative à l'ampleur du bénéfice anticipé par cette différence concernant les effets toxiques. Étant donné que de petites variations du bénéfice différentiel peuvent avoir des impacts considérables sur le RCED, comme les résultats probabilistes le démontrent, le CEEP est d'avis qu'une réduction importante du prix serait appropriée pour faire en sorte que le palbociclib en association avec le fulvestrant soit rentable. Par ailleurs, le GOE a fourni les résultats d'une analyse séquentielle dans laquelle tous les comparateurs ont été évalués. Compte tenu de cette analyse et des principes de la dominance étendue (scénario où un RCED par rapport à l'intervention non dominée moins couteuse suivante est plus élevé que celui d'une intervention plus couteuse ou apporte un bénéfice moins important que cette intervention plus couteuse), l'évérolimus en association avec l'exémestane est plus rentable que le palbociclib en association avec le fulvestrant.

Le fabricant a fourni d'autres commentaires concernant l'utilisation par le GOE d'un RRI égal à 1 pour la SSP et la SG dans la comparaison entre l'évérolimus en association avec l'exémestane et le palbociclib en association avec le fulvestrant. Les réponses du GOE réitèrent la présence d'une incertitude dans les estimations des effets cliniques provenant de la MR pour la comparaison d'intérêt, une incertitude qui ne serait pas mise en évidence par le RRI et par la suite l'ASP. Les conclusions du GOC font écho à ces résultats. Le GOE a également discuté du fait que la méthode d'évaluation de l'incertitude dans les RRI est mieux établie dans les cas où les intrants cliniques sont fondés sur des essais comparatifs randomisés et non lorsque l'incertitude est considérable, comme dans le cas des MR. En outre, les méthodes exposées dans les commentaires du demandeur ont été mises au point à une époque où l'utilisation des MR n'était pas très répandue. Enfin, bien que le GOE ait été en mesure d'explorer certaines hypothèses concernant le bénéfice clinique pour la comparaison principale, le modèle n'a pas permis la modification des bénéfices cliniques estimés dans la MR.

Le GOE a également répondu aux commentaires du demandeur concernant la source des données d'utilité dans les résultats des scénarios de référence. Le demandeur a indiqué que les utilités concernant la comparaison entre le palbociclib en association avec le fulvestrant et le fulvestrant en monothérapie proviennent de l'essai PALOMA-3. Toutefois, le GOE réitère que les utilités après que la maladie ait progressé pour les deux traitements actifs et les soins de soutien optimaux (SSO)/chimiothérapie proviennent de la formule de Lloyd.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire important

Le CEEP a examiné la faisabilité de mettre en œuvre une recommandation de remboursement du palbociclib en association avec le fulvestrant et soulève plusieurs préoccupations. Aucune donnée probante ne vient appuyer l'utilisation du palbociclib en association avec le fulvestrant en contexte de première intention ni l'utilisation séquentielle d'inhibiteurs des CDK 4/6 en changeant l'hormone en combinaison. L'essai PALOMA-3 comprend des patientes qui avaient déjà reçu d'un à plus de trois protocoles de traitement, et le Comité est d'avis qu'il serait plausible d'offrir le palbociclib en association avec le fulvestrant aux patientes qui auraient déjà reçu au moins un traitement de deuxième intention, notamment à celles chez qui la maladie aurait progressé malgré un traitement par l'évérolimus en association avec l'exémestane, un IA ou la chimiothérapie. Il y a un besoin limité dans le temps de faire passer les patientes qui reçoivent actuellement l'évérolimus en association avec l'exémestane, un IA ou de la chimiothérapie au palbociclib en association avec le fulvestrant. Le nombre de patientes qui sont appelées à recevoir le palbociclib en association avec le fulvestrant en contexte de deuxième intention est faible (étant donné que la plupart des patientes recevront un inhibiteur des CDK 4/6 en association avec un IA en contexte de première intention); toutefois, une population prévalente importante qui prendrait de l'évérolimus en association avec l'exémestane ou un IA en contexte de première intention serait admissible à recevoir le palbociclib en association avec le fulvestrant en présence d'une progression de la maladie.

Par ailleurs, l'utilisation d'une perspective ontarienne pour déterminer le nombre de patientes qui seront admissibles à un remboursement du palbociclib en association avec le fulvestrant par un régime public n'est peut-être pas la plus représentative de la pratique canadienne, car les structures de financement concernant les médicaments administrés par voie orale varient d'une province et d'un territoire à l'autre. Compte tenu de ces facteurs, le CEEP est d'avis que la part de marché du palbociclib en association avec le fulvestrant sera peut-être plus élevée que celle décrite dans l'analyse d'impact budgétaire soumise. Étant donné la population prévalente et la possibilité d'obtenir le palbociclib en première intention, il est difficile de calculer la population pour cette indication ou ce contexte, mais elle devrait diminuer avec le temps. À l'heure actuelle, on ne connaît pas l'ordre optimal du palbociclib en association avec le fulvestrant et des autres traitements offerts dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes qui ont reçu un traitement antérieur. Par conséquent, le CEEP reconnaît que les provinces auraient à se pencher sur l'ordre des traitements lors de la mise en œuvre d'un remboursement du palbociclib en association avec le fulvestrant et fait remarquer qu'une collaboration entre les provinces serait utile pour élaborer une approche commune.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue-pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- D^{re} Maureen Trudeau n'a pas assumé la présidence ni voté en raison d'un conflit d'intérêts;
- D^r Anil Abraham Joy et Lauren Flay Charbonneau n'ont pas voté en raison d'un conflit d'intérêts;
- Daryl Bell n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- D^{re} Christine Kennedy n'était pas présente à la réunion;
- D^{re} Maureen Trudeau n'a pas assumé la présidence ni voté en raison d'un conflit d'intérêts;
- D^r Anil Abraham Joy et Lauren Flay Charbonneau n'ont pas voté en raison d'un conflit d'intérêts;
- Daryl Bell n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du palbociclib en association avec le fulvestrant dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique exprimant les récepteurs hormonaux, mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain, six membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, trois d'entre eux ont été exclus du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patientes, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Il n'y a pas ici d'information qui ne devait pas être divulguée.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité

des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Questions du GCP	Recommandations du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Qu'en est-il de la comparaison entre le palbociclib en association avec le fulvestrant et les traitements offerts actuellement? • Est-il approprié d'utiliser le palbociclib en association avec le fulvestrant chez : <ul style="list-style-type: none"> ○ les hommes atteints d'un cancer du sein? ○ les patientes ayant des métastases viscérales symptomatiques étendues? ○ les patientes ayant des métastases non contrôlées au SNC? ○ les patientes ayant un indice fonctionnel ECOG de 2? • Qu'en est-il des patientes dont la maladie est HER2 double équivoque (l'IHC et l'ISH/FISH sont équivoques)? 	<ul style="list-style-type: none"> • Ce traitement combiné pourrait procurer un bénéfice clinique net par rapport à l'évérolimus en association avec l'exémestane et autres IA utilisés en monothérapie. De plus, le palbociclib en association avec le fulvestrant est sans doute plus efficace que le tamoxifène. • Les données de l'essai PALOMA-3 peuvent être généralisables aux hommes atteints d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ et aux patientes dont la maladie est HER2 double équivoque (qui sont considérées comme étant HER2⁻). La décision de traiter les patientes ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1 devrait appartenir à l'oncologue traitant. • Les données de l'essai PALOMA-3 ne devraient pas être généralisées aux patientes ayant des métastases viscérales symptomatiques étendues ou des métastases non contrôlées au SNC.
<ul style="list-style-type: none"> • Les patientes qui ont déjà reçu une chimiothérapie systémique et une endocrinothérapie seraient-elles admissibles, étant donné que les essais de première intention du palbociclib ont exclu les patientes ayant déjà reçu une chimiothérapie systémique? • Peut-on confirmer que l'admissibilité à ce traitement au moment de la rechute ou de la progression de la maladie pendant une endocrinothérapie en contexte adjuvant ou avancé concorde avec celle de l'essai PALOMA-3? 	<ul style="list-style-type: none"> • L'essai PALOMA-3 comprend des patientes qui ont déjà reçu une chimiothérapie et une endocrinothérapie; par conséquent, il est plausible d'offrir le palbociclib en association avec le fulvestrant à ces patientes, étant donné qu'elles satisfont à tous les autres critères d'inclusion de l'essai PALOMA-3. • L'admissibilité au palbociclib en association avec le fulvestrant au moment de la rechute ou de la progression pendant une endocrinothérapie dans un contexte adjuvant ou avancé devrait suivre le plan d'étude de PALOMA-3.
<ul style="list-style-type: none"> • Peut-on confirmer que les patientes traitées par un inhibiteur des CDK 4/6 en première intention (c.-à-d., palbociclib, ribociclib) en association avec un IA ne sont pas admissibles au palbociclib en association avec le fulvestrant? • Est-il approprié chez les patientes ayant reçu du palbociclib en association avec un IA en contexte de première intention et dont la maladie a progressé de poursuivre le traitement par le palbociclib, mais en remplaçant l'IA par le fulvestrant? 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune donnée solide n'indique que les patientes recevant le palbociclib en association avec un IA comme traitement de première intention et qui connaissent une progression de la maladie bénéficieraient de poursuivre le traitement par le palbociclib en remplaçant l'IA par le fulvestrant. De plus, si des patientes ont déjà reçu un autre inhibiteur de CDK 4 ou 6, comme le ribociclib, elles ne seraient pas de bonnes candidates à un traitement par le palbociclib en association avec le fulvestrant.
<ul style="list-style-type: none"> • Il faudrait répondre au besoin limité dans le temps des groupes de patientes suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ les patientes ayant commencé récemment un traitement par le fulvestrant en monothérapie; ○ les patientes ayant commencé récemment une chimiothérapie en raison d'une rechute de la maladie; ○ les patientes qui ont déjà été traitées ou sont en cours de traitement par l'évérolimus en association avec l'exémestane. • Les patientes chez qui la maladie a progressé ou qui suivent actuellement une endocrinothérapie de deuxième intention. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP est d'avis qu'il y a un besoin limité dans le temps de faire passer au palbociclib en association avec le fulvestrant les patientes qui prennent actuellement du fulvestrant en monothérapie (en reconnaissant que les patientes n'auraient pas accès au fulvestrant en monothérapie par le financement provincial), les patientes ayant commencé récemment une chimiothérapie en raison d'une rechute de la maladie et les patientes qui prennent actuellement de l'évérolimus en association avec l'exémestane. • En outre, il y a un besoin limité dans le temps de traiter les patientes chez qui la maladie a progressé récemment en suivant les traitements mentionnés ci-dessus par le palbociclib en association avec le fulvestrant pourvu qu'elles n'aient pas été traitées par un inhibiteur des CDK 4/6 dans un autre contexte.

Questions du GCP	Recommandations du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Quel est l'ordre approprié de tous les traitements offerts pour le cancer du sein avancé HR⁺ et HER2⁻ chez les patientes qui reçoivent le palbociclib en association avec le fulvestrant et dont la maladie devient métastatique? <ul style="list-style-type: none"> ◦ Quels traitements peuvent-elles recevoir après celui du palbociclib en association avec le fulvestrant? • Dans quel ordre devrait se trouver l'évérolimus en association avec l'exémestane? Comme il a été mentionné précédemment, cette association de médicaments n'est pas remboursée après un traitement par le palbociclib en association avec le létrozole en contexte de première intention. 	<ul style="list-style-type: none"> • À l'heure actuelle, on ne connaît pas l'ordre optimal du palbociclib en association avec le fulvestrant ni celui des autres traitements offerts dans le traitement du cancer du sein métastatique. Par conséquent, aucune recommandation éclairée par des données probantes au sujet de l'ordre du traitement ne peut être formulée. Les provinces et les territoires voudront peut-être envisager l'élaboration d'une approche commune concernant l'ordre des traitements pour tous les médicaments offerts dans ce contexte.
<ul style="list-style-type: none"> • Les inhibiteurs des CDK 4/6 (c.-à-d., palbociclib, ribociclib) sont-ils interchangeables dans ce contexte? 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune donnée probante ne vient appuyer l'interchangeabilité des inhibiteurs des CDK 4/6 dans ce contexte.

CDK = kinase dépendante de la cycline; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS (PPEA); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = Groupe consultatif provincial; HER2 = récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; IA = inhibiteur de l'aromatase; IHC = immunohistochimie; ISH/FISH = hybridation in situ /hybridation in situ par fluorescence; RH = récepteur hormonal; SNC = système nerveux central.