

## COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

### Recommandation finale au sujet du ribociclib (Kisqali) dans le traitement du cancer du sein au stade avancé ou métastatique

<b>Médicament</b>	Ribociclib (Kisqali)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	En combinaison avec un inhibiteur de l'aromatase et une hormone de libération de la lutéinostimuline dans le traitement du cancer du sein au stade avancé ou métastatique exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), comme traitement endocrinien initial chez la femme en préménopause ou en périménopause.
<b>Demandeur</b>	Novartis Pharmaceuticals Canada
<b>Fabricant</b>	Novartis Pharmaceuticals Canada
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 7 février 2020
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 26 août 2019
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 2 avril 2020
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 4 juin 2020

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 pris en compte la rétroaction des parties prenantes. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
<b>Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :</b>	<p>Le ribociclib coûte 0,42 \$ le milligramme et 253,95 \$ par jour. À la posologie recommandée de 600 mg (trois comprimés de 200 mg) administrés par voie orale une fois par jour des jours 1 à 21 d'un cycle de 28 jours, le ribociclib coûte 5 332,95 \$ par cycle de 28 jours.</p> <p>Cout du ribociclib en combinaison avec le létrozole et la goséréline :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 678,01 \$ par jour;</li> <li>• 5 794,21 \$ par cycle de 28 jours.</li> </ul> <p>Cout du ribociclib en combinaison avec l'anastrozole et la goséréline :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 677,58 \$ par jour;</li> <li>• 5 768,95 \$ par cycle de 28 jours.</li> </ul>

### Recommandation du CEEP

Rembourser

Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions\*

Ne pas rembourser

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

Le CEEP recommande le remboursement du ribociclib (Kisqali) en combinaison avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) et un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) dans le traitement du cancer du sein au stade avancé ou métastatique (CSA) exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-), comme traitement endocrinien (TE) initial chez la femme en préménopause ou en périménopause si les conditions suivantes sont remplies :

- améliorer le rapport cout/efficacité pour en arriver à un niveau acceptable;
- voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire).

Sont admissibles au traitement les femmes en préménopause ou en périménopause n'ayant jamais reçu de TE contre le CSA. Le traitement doit se poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables. Les patientes doivent avoir un bon indice fonctionnel et ne pas avoir de métastases actives ou non maîtrisées au système nerveux central; elles peuvent avoir déjà reçu un TE néoadjuvant ou adjuvant et une chimiothérapie contre un CSA. Si elles ont déjà reçu un traitement néoadjuvant ou adjuvant, elles doivent être en rémission depuis au moins un an après la fin d'un traitement par un IA. Elles peuvent avoir fait une rechute durant ou après un traitement par le tamoxifène.

Le Comité formule cette recommandation, car il constate que, comparativement à un IANS en monothérapie, la combinaison du ribociclib et d'un IANS procure un bénéfice clinique net tenant à l'amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG), au profil de toxicité gérable, mais non négligeable, et à l'absence de détérioration apparente de la qualité de vie liée à la santé (QVLS).

La combinaison du ribociclib et d'un IANS répond aux attentes des patientes, puisqu'elle permet de retarder la progression de la maladie et de prolonger la vie tout en maintenant la QV, de maintenir un profil d'effets secondaires gérable et d'éviter la chimiothérapie. Les patientes sont à la recherche d'une option thérapeutique administrée par voie orale; cependant, dans certaines provinces et certains territoires, ce type de traitement peut susciter des préoccupations relatives au cout pour les patientes et les établissements, qui doivent trouver d'autres sources de financement.

Le CEEP conclut qu'en se fondant sur l'analyse économique du promoteur et au prix proposé, la combinaison du ribociclib et d'un IANS n'est pas rentable comparativement à un IANS en

monothérapie. Les résultats sur le rapport cout/efficacité sont très incertains en raison de la courte durée du suivi dans l'essai MONALEESA-7 et dépendent donc en grande partie de l'extrapolation du bénéfice clinique au-delà de la période de suivi de l'essai. Le rapport cout/efficacité comparatif du ribociclib en combinaison avec un IANS et d'autres traitements comparateurs pertinents à base de kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6 (c.-à-d. le palbociclib ou l'abémaciclib en combinaison avec un IA ou le fulvestrant) n'a pas pu être estimé de manière fiable en raison du manque de données probantes directes et de comparaisons de traitements indirectes (CTI) solides.

L'ajout du ribociclib à un IANS a une incidence budgétaire importante en raison du coût élevé du médicament, du nombre de patientes potentiellement admissibles, de la part de marché accrue du ribociclib, ainsi que des ressources de soins de santé supplémentaires qui seraient nécessaires pour la prise en charge des événements indésirables (EI) (p. ex., visites plus fréquentes à la clinique, analyses sanguines, électrocardiogrammes [ECG], et temps du personnel de soins infirmiers et de pharmacie). Le CEEP craint que l'impact budgétaire soumis soit sous-estimé.

### Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes

#### **Entente sur le prix visant à améliorer le rapport cout/efficacité et à diminuer l'impact budgétaire**

Étant donné que le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net de la combinaison du ribociclib et d'un IANS, les provinces et les territoires voudront peut-être envisager de négocier des ententes de prix qui permettraient d'améliorer le rapport cout/efficacité jusqu'à l'atteinte d'un niveau acceptable. Une réduction du prix du ribociclib serait nécessaire afin d'améliorer son rapport cout/efficacité pour en arriver à un niveau acceptable et de diminuer l'impact budgétaire prévu.

#### **Le ribociclib en combinaison avec un IA**

Pour être dans la logique des autres inhibiteurs des CDK 4 et 6 qui sont remboursés, il serait acceptable de rembourser le ribociclib en combinaison avec tout IA, au lieu de ne limiter le remboursement qu'au létrozole et à l'anastrozole. Par conséquent, au moment de mettre en œuvre une recommandation de remboursement pour le ribociclib en combinaison avec un IANS, les provinces et territoires pourraient envisager d'élargir ce remboursement au ribociclib en combinaison avec tout IA. La combinaison du ribociclib et du tamoxifène n'est pas recommandée en raison des effets sur l'allongement de l'intervalle QT.

#### **Besoin limité dans le temps du ribociclib en combinaison avec un IANS chez les patientes qui reçoivent actuellement un IANS en monothérapie**

Au moment de mettre en œuvre une recommandation de remboursement pour le ribociclib en combinaison avec un IANS, les provinces et territoires pourraient envisager de combler le besoin à court terme d'offrir le ribociclib aux patientes en préménopause ou en périménopause qui ne présentent aucune résistance au traitement néoadjuvant ou adjuvant par un IA et qui ont amorcé récemment un traitement de première intention par un IA en monothérapie contre un CSA RH+ et HER2- comme TE initial.

#### **Ordre d'administration du ribociclib en combinaison avec un IANS**

On ne connaît pas l'ordre optimal d'administration du ribociclib combiné à un IANS par rapport aux autres traitements offerts dans le traitement du CSA RH+ et HER2- chez la femme qui n'a jamais été traitée. Par conséquent, le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation fondée sur des données probantes au sujet de l'ordre dans lequel devrait figurer le ribociclib combiné à un IANS par rapport aux autres traitements. Les provinces et les territoires devraient envisager d'élaborer une approche commune concernant l'ordre d'administration de tous les médicaments offerts dans le traitement de ce type de cancer.

Veillez noter que 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.

## Résumé des délibérations du CEEP

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

Le cancer du sein est la forme la plus fréquente de tumeur maligne diagnostiquée chez les Canadiennes : on estime que 26 900 nouveaux cas et 5 000 décès sont survenus en 2019. Le CSA demeure incurable et est traité de manière systémique dans une visée palliative. L'espérance de vie médiane des patientes est d'environ de deux à trois ans. Le traitement systémique palliatif vise à maintenir ou à améliorer la QV, à ralentir la progression de la maladie et à prolonger la survie. En l'absence de progression rapide de la maladie ou de dysfonctionnement important d'un organe, le traitement endocrinien (TE) est habituellement considéré comme le traitement palliatif de première intention contre le cancer RH+ et HER2-, en raison de son efficacité et de son profil de toxicité favorable. Les options thérapeutiques utilisées couramment sont les modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes (p. ex., tamoxifène), les IA (p. ex., anastrozole, létrozole et exémestane), les antagonistes sélectifs des récepteurs des estrogènes (p. ex., fulvestrant), et l'utilisation de ces traitements en combinaison avec un inhibiteur des CDK 4 et 6 (p. ex., palbociclib, ribociclib et abémaciclib). L'inhibition de l'activité ovarienne par des agonistes de la LHRH peut également être utilisée en combinaison avec un TE systémique chez les femmes en préménopause. Chez les patientes qui sont en préménopause, les options de TE sont plus limitées, car les options classiques comme les IA, le fulvestrant et, jusqu'à tout récemment, les inhibiteurs des CDK 4 et 6 n'étaient indiqués que chez les femmes ménopausées. En effet, tous les essais comparatifs randomisés (ECR) antérieurs évaluant des traitements combinés par des inhibiteurs des CDK 4 et 6 comme TE de première intention contre le CSA ne comptent que des femmes ménopausées au moment de l'apparition de la phase métastatique de la maladie. Certaines provinces et certains territoires remboursent des combinaisons d'inhibiteurs des CDK chez les patientes ayant subi une ménopause médicamenteuse. Le CEEP partage l'avis du groupe d'orientation clinique (GOC) selon lequel l'exclusion des femmes en préménopause de ces essais a entraîné un besoin clinique important à combler chez cette population de patientes, car jusqu'à tout récemment, les options thérapeutiques de première intention se limitaient à un TE en monothérapie, avec ou sans inhibition de l'activité ovarienne ou chimiothérapie cytotoxique.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'un essai clinique comparatif avec placebo, randomisé, à double insu et multicentrique de phase III (MONALEESA-7) qui évalue l'efficacité et l'innocuité du ribociclib combiné à un TE (soit le tamoxifène ou un IANS – létrozole ou anastrozole – et la goséréline) par rapport à un placebo en combinaison avec un TE comme traitement de première intention chez les femmes en préménopause ou en péri-ménopause atteintes d'un CSA RH+ et HER2-. MONALEESA-7 est le seul essai sur des inhibiteurs des CDK 4 et 6 dans le traitement du CSA qui cible l'inclusion des femmes en préménopause et en péri-ménopause. Dans le cadre de l'essai, la combinaison du ribociclib et du TE procure une amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la SSP, le critère d'évaluation principal de l'essai, et de la SG. Pour ces deux critères d'évaluation, l'effet thérapeutique est le même dans les sous-groupes de patientes, y compris en fonction du type de TE (IANS ou tamoxifène); toutefois, la petite taille de l'échantillon dans certains sous-groupes de patientes limite l'interprétation des données. En outre, le ribociclib combiné au TE se montre supérieur au placebo combiné au TE en ce qui a trait aux autres critères d'évaluation secondaires de l'essai, dont le taux de réponse objective et le temps écoulé avant l'amorce d'une chimiothérapie.

En ce qui concerne le profil de toxicité du ribociclib combiné au TE (IANS ou tamoxifène), les EI sont plus fréquents dans le groupe du traitement combiné que dans celui du TE en monothérapie, l'EI le plus fréquent étant la neutropénie. Dans l'essai MONALEESA-7, la neutropénie de grade 3 est survenue chez 51 % des patientes traitées par le ribociclib comparativement à 3 % de celles traitées par le TE en monothérapie, tandis que la neutropénie de grade 4 est survenue chez respectivement 10 % et 1 % des patientes. Un allongement de l'intervalle QT est également survenu plus souvent chez les patientes traitées par le ribociclib combiné au TE (10 %) que chez celles traitées par le TE en monothérapie (2 %); toutefois, cette proportion est plus importante parmi les patientes recevant le ribociclib en combinaison avec le tamoxifène (16 % contre 7 %) que parmi celles recevant le ribociclib en combinaison avec un IANS (7 % contre 0 %). En raison de ses effets sur l'allongement de l'intervalle QT, le tamoxifène n'est pas recommandé comme traitement endocrinien combiné au ribociclib dans l'indication approuvée par Santé Canada ni dans la demande de remboursement soumise. Aucun EI grave n'est survenu chez plus de 2 % des patientes, quel que soit le groupe de traitement. Les cas d'interruption du traitement et de réduction de la dose sont plus nombreux chez les patientes traitées par le ribociclib; toutefois, l'abandon du traitement en raison d'EI est survenu chez une proportion relativement faible de patientes (4 % contre 3 % pour le TE en monothérapie). Dans l'ensemble, le CEEP en arrive à la conclusion que, comparativement à un IANS utilisé en monothérapie, le ribociclib combiné à un IANS a un profil de toxicité gérable, mais non négligeable.

Le CEEP a discuté des données sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) de l'essai MONALEESA-7, qui sont axées sur le temps écoulé avant une détérioration de 10 % des résultats du questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la

recherche et le traitement contre le cancer-C30 (EORTC-QLQ-C30) et des échelles EQ-5D-5L (EuroQoL 5-Dimension 5-Level) par rapport aux résultats obtenus au début de l'essai, l'échelle de l'état de santé général et de la QV étant le principal résultat d'intérêt rapporté par les patientes. Selon les données disponibles, l'état de santé général et la QV ainsi que d'autres échelles évaluées (fonctionnement émotionnel, échelle visuelle analogique [EVA] EQ-5D-5L) privilégient le traitement par le ribociclib combiné au TE, mais ne montrent aucune différence entre les groupes de traitement (fonctionnement physique, symptômes mammaires) pour ce qui est du temps écoulé avant une détérioration de 10 % des résultats par rapport au début de l'essai. Toutefois, les résultats sur la QV de l'essai MONALEESA-7 ne représentent pas nécessairement avec justesse la QV des patientes traitées par le ribociclib combiné au TE. En effet, l'équipe des spécialistes de la méthodologie du PPEA soulève à titre de limites de ce critère d'évaluation des biais de sélection et de confusion découlant de la proportion de patientes dont on a perdu la trace durant l'essai; en outre, les EI sont plus fréquents lorsque le ribociclib est ajouté au TE.

Selon les données probantes de l'essai MONALEESA-7, comparativement à un IANS en monothérapie, le ribociclib combiné à un IANS comme TE initial procure un bénéfice clinique net aux femmes en préménopause et en périménopause atteintes d'un CSA RH+ et HER2-. Pour parvenir à cette conclusion, le CEEP a examiné l'amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la SSP et de la SG, le profil de toxicité gérable, mais non négligeable, l'absence d'une diminution apparente de la QV et le besoin d'autres options thérapeutiques de première intention pour les femmes en préménopause et en périménopause atteintes d'un CSA.

En plus de l'essai MONALEESA-7, le CEEP a examiné une CTI réalisée par le promoteur aux fins du modèle pharmacoeconomique présenté avec la demande de remboursement. La CTI compare l'efficacité relative (SSP) et l'innocuité des traitements offerts contre le CSA RH+ et HER2-, dont les inhibiteurs des CDK 4 et 6 (palbociclib, abémaciclib) combinés à un IA et au fulvestrant. La CTI inclut neuf essais; toutefois, aucun des essais menés sur les inhibiteurs des CDK 4 et 6 ne comprend des populations semblables à celles de l'essai MONALEESA-7. Les seules comparaisons disponibles reposent sur les données de sous-groupes de patientes provenant de deux essais, lesquelles ne semblent indiquer aucune différence claire quant à l'efficacité de la SSP entre le ribociclib et d'autres inhibiteurs des CDK 4 et 6 chez cette population. L'analyse de l'innocuité repose sur une comparaison naïve de l'incidence des EI de grades 3 et 4 dans l'ensemble des essais, qui donne à penser que les inhibiteurs des CDK, en tant que groupe, sont associés à un plus grand risque de cytopénies diverses, dont la neutropénie, que les autres traitements. L'hétérogénéité clinique entre les essais inclus est une limite majeure de la CTI. Le CEEP partage l'avis de l'équipe des spécialistes de la méthodologie du PPEA selon lequel les résultats de la CTI devraient être interprétés avec prudence étant donné l'hétérogénéité importante entre les essais, qui pourrait nuire à leur comparabilité avec l'essai MONALEESA-7 et produire des estimations faussées de l'effet thérapeutique relatif.

Le CEEP s'est penché sur les commentaires reçus de deux groupes de défense des intérêts de patients, soit Rethink Breast Cancer et le Réseau canadien du cancer du sein (RCCS) et convient que la combinaison du ribociclib avec un IANS répond aux attentes des patientes, puisqu'elle retarde la progression de la maladie, prolonge la vie tout en maintenant la QV, permet d'éviter la chimiothérapie et a un profil d'effets secondaires gérable. Une forte proportion de patientes sondées ont indiqué que le coût des médicaments d'ordonnance influençait quelque peu ou considérablement leur prise de décision relative au traitement et leur QV. Le CEEP craint qu'étant donné leur plus jeune âge, les patientes qui sont en préménopause ou en périménopause sans assurance privée ne soient peut-être pas admissibles aux régimes publics d'assurance médicaments, et qu'elles doivent payer le médicament de leur poche ou s'en remettre à leur médecin traitant ou à leur établissement de santé pour trouver d'autres sources de financement pour couvrir les coûts du traitement.

Le CEEP a délibéré sur le rapport coût/efficacité du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline par rapport à celui d'un IANS combiné à la goséréline comme TE initial chez les femmes en préménopause et en périménopause atteintes d'un CSA. Le Comité s'est penché sur les principales limites du modèle économique soumis déterminées par le groupe d'orientation économique (GOE), notamment la forte incertitude à l'égard de l'extrapolation à long terme du bénéfice clinique du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline en raison du court suivi de l'essai (45 mois) et du fait que la SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe du ribociclib, des préoccupations quant à la méthode utilisée pour établir les probabilités de transition des patientes qui pourrait gonfler l'influence du ribociclib sur l'espérance de vie et les années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) et les hypothèses inadéquates concernant le coût des soins de fin de vie des patientes atteintes d'un CSA. En raison de ces limites, il est difficile d'estimer de manière fiable l'effet thérapeutique différentiel du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline. Les modifications au modèle pharmacoeconomique soumis effectuées par le GOE dans les nouvelles analyses pour mitiger ces limites montrent que le rapport coût-utilité différentiel (RCUD) est très sensible au raccourcissement de l'horizon temporel à 10 ans, à une variation dans les modèles paramétriques utilisés pour prévoir les données relatives à la SSP à long terme, ainsi qu'à l'application de la même probabilité de transition de la SSP au décès pour tous les traitements. Comparativement au RCUD de référence soumis par le promoteur, ces modifications entraînent une augmentation du RCUD dans l'estimation du scénario de référence du GOE et une vaste fourchette pour les limites inférieure et supérieure de l'estimation. Le CEEP en arrive donc à la conclusion que, comparativement à la combinaison d'un IANS et de la goséréline, le ribociclib en combinaison avec un IANS et la goséréline n'est pas rentable au prix indiqué. Comme le prix du médicament est un facteur clé de l'estimation du rapport coût/efficacité différentiel, une réduction du prix du médicament serait nécessaire pour améliorer le rapport coût/efficacité jusqu'à l'atteinte d'un niveau

acceptable. Des données plus complètes sur la SG de l'essai MONALEESA-7 contribueraient à atténuer l'incertitude à l'égard de l'effet thérapeutique différentiel et à établir un rapport cout/efficacité plus juste du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline. Le modèle soumis comporte également une estimation du rapport cout/efficacité du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline comparativement à celui d'autres traitements à base d'inhibiteurs des CDK 4 et 6 pertinents (c.-à-d. palbociclib ou abémaciclib combiné à un IA ou au fulvestrant). Toutefois, le CEEP partage l'avis du GOE selon lequel ces estimations doivent être interprétées avec prudence en raison de l'hétérogénéité clinique importante des essais inclus dans la CTI. Par conséquent, il conclut que le rapport cout/efficacité comparatif du ribociclib en combinaison avec un IANS et la goséréline et d'autres traitements comparateurs à base d'inhibiteurs des CDK 4 et 6 pertinents ne peut être estimé avec fiabilité en raison du manque de données probantes directes et de CTI solides. En l'absence de telles données, le choix entre les différents traitements à base d'inhibiteurs des CDK 4 et 6 dépendra vraisemblablement de multiples facteurs, dont le cout total relatif, la disponibilité des traitements remboursés dans la province ou le territoire, les valeurs et les préférences de la patiente et les facteurs cliniques comme la tolérabilité aux EI.

Le CEEP a examiné la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline comme TE initial dans le traitement du CSA RH+ et HER2- chez la femme en préménopause ou en périménopause. Les facteurs qui influent le plus sur l'analyse d'impact budgétaire (AIB) sont les couts des médicaments, la forte population de patientes admissibles et la part de marché du ribociclib. Comme le ribociclib sera ajouté au traitement actuel (p. ex., TE en monothérapie), le cout total du traitement devrait augmenter si la combinaison est remboursée en raison du cout élevé du médicament et des ressources de soins de santé additionnelles nécessaires pour la surveillance et la prise en charge des effets toxiques associés au traitement combiné. Selon les nouvelles analyses du GOE, l'AIB soumise pourrait être sous-estimée, car elle n'inclut pas les pertes de médicament et si l'intensité de dose relative (IDR) du ribociclib est de 100 % dans la pratique clinique. En outre, compte tenu des sources limitées de financement public dans certaines provinces et certains territoires, l'AIB soumise pourrait être sous-estimée sur la base de l'estimation de la proportion de patientes qui est couverte par un régime public d'assurance médicaments. Le CEEP en arrive à la conclusion qu'une réduction de prix du ribociclib serait nécessaire pour diminuer l'impact budgétaire prévu.

Le CEEP a également discuté des commentaires reçus du Groupe consultatif provincial (GCP) concernant les facteurs liés aux traitements financés actuellement, la population de patientes admissibles, les facteurs de mise en œuvre et l'ordre des traitements offerts. Ces questions sont abordées en détail au tableau récapitulatif de l'annexe 1.

Lors du réexamen, le CEEP a discuté des commentaires des parties prenantes (le promoteur, un groupe de défense des intérêts des patientes et le GCP) concernant les précisions suggérées à la population de patientes admissibles. Le promoteur et Rethink Breast Cancer ont demandé à ce que le CEEP envisage de réviser la recommandation initiale pour préciser que les patientes admissibles ne pourraient pas avoir déjà reçu de TE contre un CSA, mais qu'elles pourraient avoir déjà reçu un protocole de chimiothérapie contre un CSA, conformément aux critères d'admissibilité de l'essai MONALEESA-7. Une proportion de 14 % des patientes de la population de l'essai MONALEESA-7 (14 % des patientes dans chaque groupe de traitement) a déjà reçu un protocole de chimiothérapie. Le CEEP est d'accord avec les commentaires des parties prenantes et a révisé la recommandation pour préciser les exigences d'admissibilité concernant les antécédents de TE et de chimiothérapie contre un CSA. Le GCP a demandé à ce que le CEEP envisage d'ajouter et de définir l'absence de résistance à un traitement antérieur néoadjuvant ou adjuvant par un IA dans la recommandation, qui figure comme exigence d'admissibilité dans la section des prochaines étapes possibles pour les parties prenantes compte tenu du besoin limité dans le temps d'offrir le ribociclib aux patientes déjà traitées par un IANS en monothérapie. Plus précisément, les patientes devraient être exemptes de maladie depuis au moins un an après avoir terminé un traitement par un IANS pour être admissibles au ribociclib. Contrairement aux essais antérieurs sur des traitements combinés d'inhibiteurs des CDK 4 et 6 comme TE de première intention contre le CSA, l'essai MONALEESA-7 offre un choix de TE (IANS ou tamoxifène). Le type de TE contre le CSA choisi pour les patientes de l'essai dépend du type de TE néoadjuvant ou adjuvant antérieur et de l'intervalle sans maladie après avoir terminé ce traitement. Le CEEP convient que la recommandation devrait s'aligner sur les critères de l'essai et a donc révisé la recommandation pour préciser les exigences d'admissibilité concernant un TE néoadjuvant ou adjuvant antérieur; plus précisément, les patientes ayant déjà reçu un traitement néoadjuvant ou adjuvant doivent être en rémission depuis au moins un an après la fin d'un traitement par un IA et peuvent avoir fait une rechute durant ou après un traitement par le tamoxifène. Enfin, le GCP a également demandé à ce que le CEEP envisage d'inclure un énoncé dans la section des prochaines étapes possibles des parties prenantes indiquant que l'ordre d'administration du ribociclib en combinaison avec un IANS par rapport aux autres traitements de première intention offerts contre le CSA n'est pas clair, car on ne sait pas si le bénéfice clinique de l'évérolimus combiné à l'exémestane est maintenu dans le contexte d'une exposition antérieure aux inhibiteurs des CDK 4 et 6. Le CEEP est d'accord sur le fait qu'il manque des données probantes concernant l'ordre des traitements offerts pour les patientes n'ayant jamais reçu de traitement contre un CSA et convient qu'un tel énoncé est approprié et concorde avec les autres recommandations dans ce contexte; par conséquent, un énoncé concernant l'ordre des traitements a été ajouté dans la section des prochaines étapes possibles pour les parties prenantes.

## 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 de patientes (le RCCS et Rethink Breast Cancer);
- les commentaires de cliniciens inscrits : deux cliniciens au nom du Comité consultatif sur les médicaments mammaires (CCMM) d'Action Cancer Ontario (ACO);
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- deux groupes de défense des intérêts de patientes (le RCCS et Rethink Breast Cancer);
- un groupe de cliniciens inscrits (CCMM d'ACO);
- le GCP;
- le promoteur (Novartis Pharmaceuticals Canada).

La recommandation initiale du CEEP était de rembourser le ribociclib en combinaison avec un IANS et une LHRH comme traitement endocrinien initial chez les patientes en préménopause ou en périménopause atteintes d'un CSA HR+ et HER2- sous réserve des conditions suivantes :

- améliorer le rapport cout/efficacité pour en arriver à un niveau acceptable;
- voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire).

Un groupe de défense des intérêts des patients (le RCCS), le groupe de cliniciens inscrits et le GCP appuient la recommandation initiale, et un groupe de défense des intérêts des patients (Rethink Breast Cancer) et le promoteur l'appuient partiellement. Toutes les parties prenantes appuient la conversion de la recommandation en recommandation finale. Après avoir examiné la rétroaction de certains intervenants (Rethink Breast Cancer, le GCP et le promoteur), les membres du CEEP jugent qu'il y a lieu de préciser la population de patientes admissible.

### Bénéfice clinique global

#### Portée de la revue systématique du PPEA

La présente revue systématique vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité du ribociclib (Kisqali) en combinaison avec un IA et un agoniste de la LHRH comme TE initial dans le traitement du CSA RH+ et HER2- chez la femme en préménopause et en périménopause.

#### Étude retenue : un essai comparatif randomisé (ECR) de phase III contrôlé par placebo, multicentrique et mené à double insu (MONALEESA-7) est au centre des délibérations

La revue systématique du PPEA porte sur MONALEESA-7, un ECR de phase III, multicentrique et mené à double insu. Il s'agit d'un essai de supériorité en cours contrôlé par placebo mené dans 188 sites répartis dans 30 pays. Vingt-quatre patientes provenant de six sites canadiens ont participé à cet essai. L'essai MONALEESA-7 vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité du ribociclib en combinaison avec un TE dans le traitement du CSA RH+ et HER2- chez la femme en préménopause ou en périménopause.

Les patientes admissibles ont été réparties au hasard dans deux groupes dans un rapport de 1:1, soit un groupe recevant le ribociclib à raison de 600 mg par voie orale une fois par jour des jours 1 à 21 d'un cycle de 28 jours en combinaison avec un TE composé soit du tamoxifène (20 mg par voie orale une fois par jour) ou d'un IANS (le létrozole à raison de 2,5 mg par voie orale une fois par jour ou l'anastrozole à raison de 1 mg par voie orale une fois par jour) et la goséréline (3,5 mg par implant sous-cutané au jour 1 du cycle de 28 jours), ou un groupe recevant le placebo en combinaison avec le tamoxifène ou un IANS et la goséréline aux mêmes schémas posologiques. Le traitement s'est poursuivi jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie, apparition d'une toxicité inacceptable, décès ou arrêt du traitement, quelle qu'en soit la raison. Les patientes ont été stratifiées en fonction de la présence de métastases pulmonaires ou hépatiques, d'une chimiothérapie antérieure pour la maladie au stade avancé et de la combinaison endocrinienne (tamoxifène ou IANS). Des réductions de dose ont été permises chez les patientes traitées par le ribociclib qui ont subi des EI (une première à 400 mg et une deuxième à 200 mg), mais elles n'étaient pas permises pour le tamoxifène, l'IANS et la goséréline. Les patientes qui ont arrêté le traitement par le ribociclib ou le placebo ont pu continuer de recevoir le TE; toutefois, le passage d'un groupe de traitement à un autre n'était pas permis.

Au moment de l'analyse primaire de l'efficacité, la durée médiane de l'exposition au traitement était plus longue dans le groupe du traitement par le ribociclib (15,2 mois) que dans celui du placebo (12,0 mois); et l'IDR médiane était de 94 % dans le groupe du ribociclib et de 100 % dans celui du placebo.

La revue du PPEA comprend également un résumé et une évaluation critique de la CTI soumise par le promoteur. Le promoteur a réalisé une CTI, car l'essai MONALEESA-7 ne fournit pas de comparaison avec un traitement actif pertinent. La CTI soumise par le promoteur estime l'efficacité (SSP) et l'innocuité relatives du ribociclib combiné à un IANS comparativement à celles de traitements choisis chez les femmes en préménopause et en péri-ménopause atteintes d'un CSA RH+ et HER2- n'ayant jamais reçu de traitement pour la maladie au stade avancé. La CTI fournit des données pour le modèle pharmacoeconomique afin d'évaluer le rapport cout/efficacité et l'impact budgétaire du ribociclib combiné à un IANS pour l'indication qui fait l'objet de l'examen.

### Population étudiée : femmes en préménopause et en péri-ménopause atteintes d'une maladie au stade métastatique, âge médian de 43 ans à 45 ans et indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group de 0

L'essai MONALEESA-7 a été mené auprès de 672 patientes en préménopause ou en péri-ménopause atteintes d'un CSA. Dans l'ensemble, les caractéristiques initiales des patientes sont bien équilibrées dans les groupes de traitement. L'âge médian des patientes est de 43 ans dans le groupe du ribociclib et de 45 ans dans celui du placebo. Les sites les plus fréquents de métastases sont les os (74 % des patientes), les organes (57 %) et les nœuds lymphatiques (45 %). Environ 74 % des patientes ont un indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group de 0. Les patientes dont la maladie n'est pas *de novo* représentent 60 % de la population de l'essai et, de ces patientes, 54 % ont un intervalle sans maladie de plus de 12 mois depuis le diagnostic initial. Dans l'essai, les patientes qui ont déjà reçu un TE adjuvant ou néoadjuvant sont admissibles à recevoir soit un IANS combiné à la goséréline ou le tamoxifène combiné à la goséréline contre le CSA si au moins 12 mois se sont écoulés depuis la dernière dose du traitement adjuvant ou néoadjuvant; si le tamoxifène est le dernier traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur et que la dernière dose remonte à moins de 12 mois avant la répartition aléatoire, la patiente est alors admissible à recevoir un IANS combiné à la goséréline contre le CSA; si le létrozole, l'anastrozole, le fulvestrant ou l'exémestane est le dernier traitement antérieur et que la dernière dose remonte à moins de 12 mois avant la répartition aléatoire, la patiente est alors admissible à recevoir le tamoxifène combiné à la goséréline contre le CSA. Environ 40 % des patientes de l'essai ont déjà reçu un TE adjuvant ou néoadjuvant, dont 30 % ont subi une progression de la maladie 12 mois ou moins après le TE et environ 9 % ont subi une progression de la maladie plus de 12 mois après le TE (chez 1 % des patientes, ces données sont manquantes). Une proportion de 14 % des patientes de l'essai ont reçu une chimiothérapie antérieure contre le CSA. Les patientes ayant reçu un TE antérieur contre le CSA sont exclues de l'essai (à cette exception près que des patientes peuvent avoir reçu du tamoxifène ou un IANS avec ou sans goséréline pendant 14 jours ou moins, ou la goséréline en monothérapie pendant 28 jours ou moins contre le CSA avant la répartition aléatoire). Les patientes ayant une atteinte viscérale symptomatique, des métastases au système nerveux central, une cardiopathie non maîtrisée ou une anomalie de la repolarisation cardiaque d'importance clinique, un cancer du sein inflammatoire ou qui ont déjà reçu un inhibiteur des CDK 4 et 6 sont également exclues.

### Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la SSP et de la SG

Les principaux résultats relatifs à l'efficacité sur lesquels le CEEP a délibéré sont la SSP (évaluée par le chercheur) et la SG. La réponse tumorale (taux de réponse objective, durée de la réponse, délai de réponse) et le temps écoulé avant l'amorce de la chimiothérapie sont d'autres critères d'évaluation secondaires en matière d'efficacité évalués dans l'essai MONALEESA-7; les résultats pour ces critères d'évaluation s'avèrent cohérents avec ceux de la SSP et de la SG.

À la date limite de collecte des données pour l'analyse primaire de l'efficacité (20 août 2017), le suivi médian des patientes est de 19,2 mois. À cette date, on note 318 événements de progression parmi les participantes à l'essai, lesquels sont moins fréquents dans le groupe du ribociclib combiné au TE ( $n = 131$ ; 39 % des patientes) que dans le groupe du placebo combiné au TE ( $n = 187$ ; 56 % des patientes), ce qui représente une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,55; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,44 à 0,69;  $P < 0,0001$ ). La SSP médiane dans le groupe du ribociclib combiné au TE est de 23,8 mois (IC à 95 % de 19,2 à non atteinte) et de 13,0 mois (IC à 95 % de 11,0 à 16,4) dans le groupe du placebo combiné au TE. En ce qui concerne les analyses par sous-groupes, l'effet thérapeutique demeure généralement constant dans l'ensemble des sous-groupes de patientes, bien que la petite taille de l'échantillon dans certains groupes limite l'interprétation des données. Les estimations de l'effet thérapeutique sur la SSP sont de 0,57 (IC à 95 % de 0,44 à 0,74) chez les patientes ayant reçu un IANS et de 0,59 (IC à 95 % de 0,39 à 0,88) chez celles ayant reçu le tamoxifène. La mise à jour de l'analyse de la SSP (30 novembre 2018), fondée sur un suivi médian de 34,6 mois, montre que le bénéfice de la SSP est maintenu; la SSP médiane est de 27,5 mois dans le groupe du ribociclib combiné au TE et de 13,8 mois (IC non mentionné) dans celui du placebo combiné au TE, et le RRI actualisé est de 0,58 (IC à 95 % de 0,48 à 0,70).

Le critère d'évaluation secondaire important de la SG a été évalué lors de trois analyses intermédiaires déclenchées par le nombre total de décès. Il n'y a aucune différence statistiquement significative de la SG à la date limite de collecte des données pour l'analyse primaire de l'efficacité, alors que 13 % des patientes (n = 43) du groupe du ribociclib et 14 % des patientes (n = 46) du groupe du placebo sont décédées. Toutefois, au moment de la deuxième analyse intermédiaire prévue, soit après un suivi médian de 34,6 mois, on constate un total de 192 décès, soit 25 % des patientes du groupe du ribociclib (n = 83) et 32 % des patientes du groupe du placebo (n = 109; RRI = 0,71 [IC à 95 % de 0,54 à 0,95]; P = 0,00973). On estime qu'il s'agit d'une réduction statistiquement significative du risque de décès pour le ribociclib combiné au TE par rapport au placebo combiné au TE puisque la valeur de P dépasse le seuil d'arrêt prédéfini de O'Brien-Fleming de P < 0,01018. Une analyse prédéfinie de la SG reposant sur le partenaire endocrinien utilisé a été réalisée. Chez les patientes recevant un IANS, 25 % (n = 61) de celles traitées par le ribociclib et 32 % (n = 80) de celles traitées par le placebo sont décédées. Les résultats sont similaires en ce qui concerne les patientes recevant le tamoxifène, alors que 25 % (n = 22) de celles traitées par le ribociclib et 32 % (n = 29) de celles traitées par le placebo sont décédées. Le RRI de décès est de 0,70 (IC à 95 % de 0,50 à 0,98) chez les patientes recevant un IANS et de 0,79 (IC à 95 % de 0,45 à 1,38) chez celles recevant le tamoxifène.

### Résultats rapportés par les patientes : aucune détérioration de la QV

Les résultats rapportés par les patientes sont évalués dans l'essai MONALEESA-7 à l'aide des questionnaires EORTC-QLQ-C30 et QLQ-BR23 (symptômes mammaires) et de l'EVA EQ-5D-5L. La QVLS est un critère d'évaluation exploratoire de l'essai, et le principal résultat d'intérêt rapporté par les patientes est le temps écoulé avant une détérioration de 10 % des résultats de l'échelle de l'état de santé général et de la QV du questionnaire EORTC-QLQ-C30. Aucune différence minimale importante sur le plan clinique n'est précisée pour les outils d'évaluation de la QVLS. Une détérioration de 10 % à l'une des échelles évaluées est définie par une diminution du résultat d'au moins 10 % par rapport au début de l'essai, sans amélioration subséquente supérieure à ce seuil durant la période de traitement, ou par le décès, quelle qu'en soit la cause. La plupart des patientes (99 %) ont effectué les évaluations au début de l'essai; toutefois, à la fin du traitement, seulement une proportion de la population de l'essai les a effectuées (39 % des patientes du groupe du ribociclib et 53 % du groupe du placebo). Bien qu'aucune analyse statistique en bonne et due forme n'était prévue, le RRI du temps écoulé avant la détérioration de l'état de santé général et de la QV est de 0,70 (IC à 95 % de 0,53 à 0,92), ce qui semble indiquer que la QVLS générale n'est pas moins bonne dans le cas du traitement par le ribociclib combiné au TE que dans celui du traitement par le placebo combiné au TE. Les autres échelles évaluées semblent privilégier le traitement par le ribociclib (fonctionnement émotionnel; EVA EQ-5D-5L) ou n'indiquent aucune différence entre les groupes de traitement (fonctionnement physique, symptômes mammaires).

### Limites : absence de comparaisons indirectes solides avec des traitements à base d'inhibiteurs des CDK 4 et 6 pertinents

Le promoteur a soumis une CTI pour comparer le traitement par le ribociclib combiné à un IANS à d'autres traitements chez la femme en préménopause ou en périménopause atteinte d'un CSA RH+ et HER2- reposant sur les données de l'essai MONALEESA-7 et d'autres essais pour établir le modèle pharmacoéconomique qui appuie la demande de remboursement. Les essais admissibles proviennent d'une revue systématique de bases de données électroniques réalisée en avril 2018 visant à répertorier des ECR, en plus d'essais trouvés par l'intermédiaire d'une revue plus ciblée de la documentation. La CTI de la SSP a été réalisée à l'aide de la méthode Bucher, tandis que les EI ont été évalués au moyen d'une comparaison naïve (sans comparateur commun). À la suite d'une demande de la part du PPEA, le promoteur a mis la CTI à jour pour y inclure d'autres inhibiteurs des CDK 4 et 6 combinés à un IA ou au fulvestrant comme traitements comparateurs pertinents. La CTI inclut neuf essais; toutefois, aucun des essais menés sur les inhibiteurs des CDK 4 et 6 ne porte sur des populations semblables à celles de l'essai MONALEESA-7. Les seules comparaisons disponibles reposent sur les données de sous-groupes de patientes provenant de deux essais, lesquelles ne semblent indiquer aucune différence claire quant à l'efficacité entre le ribociclib et d'autres inhibiteurs des CDK 4 et 6 chez cette population. Les résultats de la CTI indiquent une efficacité accrue pour le ribociclib combiné à un IANS par rapport au palbociclib combiné au fulvestrant (RRI = 0,69; IC à 95 % de 0,37 à 1,29) ou à l'abémaciclib combiné au fulvestrant (RRI = 0,57; IC à 95 % de 0,31 à 1,04); toutefois, ces différences ne sont pas statistiquement significatives. L'équipe des spécialistes de la méthodologie du PPEA considère que l'hétérogénéité importante entre les populations des essais inclus est une limite majeure de la CTI; on remarque des différences notables entre les essais quant au statut ménopausique, au TE combiné, à l'intervalle sans maladie, à l'inclusion de patientes ayant un CSA *de novo* et à l'intention de traitement. De plus, des renseignements sur d'autres caractéristiques importantes des patientes et des essais (données démographiques, lieux des essais, définition de la SSP, calendrier des évaluations, durée médiane du suivi) ne sont pas disponibles. Dans l'ensemble, les résultats de la CTI doivent être interprétés avec prudence étant donné l'hétérogénéité clinique importante entre les essais, qui peut nuire à leur comparabilité avec l'essai MONALEESA-7 et produire des estimations faussées de l'effet thérapeutique relatif.

## Innocuité : toxicité accrue par rapport au TE en monothérapie, effets néfastes notables, dont la neutropénie et allongement de l'intervalle QT

Des EI de tous grades sont survenus chez 98 % des patientes du groupe du ribociclib combiné au TE et chez 94 % des patientes du groupe du placebo combiné au TE. Des événements de grades 3 et 4 sont survenus respectivement chez 63 % et 14 % des patientes traitées par le ribociclib et chez 26 % et 4 % des patientes recevant le placebo. L'EI le plus fréquent dans le groupe du ribociclib combiné au TE est la neutropénie; une neutropénie de grade 3 est survenue chez 51 % des patientes traitées par le ribociclib comparativement à 3 % de celles recevant le placebo. Une neutropénie de grade 4 est survenue chez 10 % des patientes du groupe du ribociclib comparativement à 1 % de celles du groupe du placebo. Toutefois, le taux de neutropénie fébrile est semblable dans les deux groupes, soit de 2 % dans le groupe du ribociclib et de 1 % dans celui du placebo. L'allongement de l'intervalle QT est un autre effet néfaste notable; un allongement de l'intervalle QTcF supérieur à 60 ms est survenu chez 10 % des patientes traitées par le ribociclib comparativement à 2 % des patientes recevant le placebo. Les allongements de l'intervalle QTcF supérieurs à 60 ms sont plus fréquents dans le groupe du ribociclib parmi les patientes recevant le tamoxifène, alors que 16 % des patientes recevant le ribociclib et 7 % de celles recevant le placebo ont subi cet EI. Parmi les patientes recevant un IANS, 7 % de celles du groupe du ribociclib ont subi un allongement de l'intervalle QTcF, alors qu'aucun cas n'est déclaré parmi les patientes du groupe du placebo. L'essai ne déclare aucun cas de torsade de pointe. Des EI graves sont survenus chez 18 % des patientes du groupe du ribociclib comparativement à 12 % des patientes du groupe du placebo, et aucun EI grave n'est survenu chez plus de 2 % des patientes de l'un ou l'autre des groupes de traitement. Il est survenu dans le groupe du ribociclib deux décès considérés comme n'étant pas liés au traitement à l'étude : la première patiente est décédée d'une hémorragie intracrânienne et la seconde d'une plaie hémorragique.

Des interruptions de doses sont survenues chez 77 % des patientes recevant le ribociclib et chez 38 % des patientes recevant le placebo. Des réductions de doses ont eu lieu chez 35 % des patientes traitées par le ribociclib et chez 6 % de celles traitées par le placebo, le plus souvent à cause d'EI survenus respectivement chez 31 % et 5 % des patientes. Des abandons de traitement pour cause d'événements indésirables sont survenus chez 4 % des patientes du groupe du ribociclib et chez 3 % de celles du groupe du placebo. La raison la plus fréquente d'abandon du traitement à cause d'un EI que l'on soupçonne d'être lié au traitement médicamenteux est l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase, survenue chez 2 % des patientes du groupe du ribociclib par rapport à aucun cas dans le groupe du placebo. Une mise à jour de l'analyse des données sur les effets néfastes d'après un suivi plus long montre que les EI concordent avec ceux de l'analyse primaire.

## Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'autres traitements de première intention chez les femmes en préménopause ou en périménopause atteintes d'un CSA

Le cancer du sein est la forme la plus fréquente de tumeur maligne diagnostiquée chez les Canadiennes : on estime que 26 900 nouveaux cas et 5 000 décès sont survenus en 2019. Même les femmes guéries d'un cancer du sein diagnostiqué à un stade précoce seront toujours vulnérables à l'apparition de métastases malgré des traitements adjuvants multimodaux (p. ex., chimiothérapie, TE, radiothérapie et traitement ciblé). Au Canada, on estime que de 5 % à 10 % des femmes recevront un diagnostic de cancer du sein métastatique *de novo*. Le CSA demeure incurable et est traité de manière systémique dans une visée palliative. L'espérance de vie médiane des patientes est d'environ de deux à trois ans. En l'absence de progression rapide de la maladie ou de dysfonctionnement important d'un organe, le traitement endocrinien (TE) est habituellement considéré comme le traitement palliatif de première intention contre le cancer RH+ et HER2- en raison de son efficacité et de son profil de toxicité favorable. Les options thérapeutiques utilisées couramment sont les modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes (p. ex., tamoxifène), les IA (p. ex., anastrozole, létrozole et exémestane), les antagonistes sélectifs des récepteurs des estrogènes (p. ex., fulvestrant) et, plus rarement, les progestatifs (p. ex., acétate de mégestrol). L'IA et le fulvestrant ne sont appropriés que chez les patientes ménopausées, tandis que le tamoxifène est efficace, quel que soit le statut ménopausique. L'inhibition de l'activité ovarienne par des agonistes de la LHRH peut également être utilisée en combinaison avec un TE systémique chez les femmes en préménopause. Malheureusement, tous les cancers du sein hormonosensibles finissent par développer une résistance au TE, ce qui nécessite un changement de traitement systémique. Par ailleurs, une faible proportion de patientes ayant reçu un diagnostic initial de cancer du sein RH+ ne répondent pas au TE de première intention, et sont considérées comme manifestant une résistance endocrinienne primaire. Chez les patientes qui sont en préménopause, les options de TE sont plus limitées, car les options classiques comme les IA, le fulvestrant et, jusqu'à tout récemment, les inhibiteurs des CDK 4 et 6 n'étaient indiqués que chez les femmes ménopausées. En effet, tous les essais comparatifs randomisés (ECR) antérieurs évaluant des inhibiteurs des CDK 4 et 6 comme TE initial contre le CSA ne comptent que des femmes ménopausées au moment de l'apparition de la phase métastatique de la maladie.

## Commentaires de cliniciens inscrits : préférence pour le ribociclib en combinaison avec un IA par rapport aux autres traitements, profil de toxicité acceptable

Deux cliniciens ont soumis un document conjoint au nom d'ACO sur l'utilisation du ribociclib en combinaison avec un IA et un agoniste de la LHRH comme TE initial dans le traitement du CSA RH+ et HER2- chez la femme en préménopause ou en périménopause. Les traitements actuels pour l'indication faisant l'objet de la demande sont divers IA comme l'anastrozole, l'exémestane et le létrozole. D'après les résultats de l'essai MONALEESA-7, les cliniciens affirment que la combinaison du ribociclib, d'un IA et d'un agoniste de la LHRH est supérieure au TE en monothérapie et possède un profil de toxicité acceptable; par conséquent, ils s'attendent à ce que ce traitement combiné soit grandement utilisé en pratique clinique. Malgré l'offre d'autres options de TE dans le traitement du CSA RH+ et HER2- chez la femme en préménopause ou en périménopause, les cliniciens d'ACO indiquent qu'ils administreraient le ribociclib combiné à un IA en première intention avant l'abémaciclib, le palbociclib et le ribociclib en combinaison avec le fulvestrant sur la base des données probantes des essais cliniques. Ils estiment qu'il n'y a pas assez de données probantes pour élargir l'utilisation du ribociclib combiné à un IA aux patientes HER2+, mais ils envisageraient d'administrer le ribociclib combiné à un IA et un agoniste de la LHRH chez les hommes atteints d'un cancer du sein. Les cliniciens mentionnent que le ribociclib est contre-indiqué chez les patientes ayant une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients qui le compose et chez celles qui présentent un allongement de l'intervalle QT pathologique ou qui y sont vulnérables.

## Valeurs et attentes des patientes

### Expérience des patientes atteintes d'un CSA RH+ et HER2- : les symptômes de fatigue et de douleur nuisent à la QV, et les préoccupations financières influencent la QV et les décisions relatives au traitement

Le RCCS et Rethink Breast Cancer ont fourni des commentaires de patientes. La fatigue et la douleur sont, dans l'ordre, les symptômes les plus courants du CSA et ceux qui influencent le plus la QV. La capacité à travailler suivie de la capacité à dormir sont les aspects les plus touchés. La majorité des patientes présentent des métastases aux os, au foie et aux poumons, et une petite proportion présente des métastases au cerveau. Les patientes ayant fourni des commentaires au RCCS mentionnent qu'elles ont subi une intervention chirurgicale, de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou une hormonothérapie pour traiter leur cancer. Rethink Breast Cancer indique que les traitements les plus courants en ce moment sont le létrozole, suivi du tamoxifène, de la goséréline et de l'anastrozole. La fatigue, une faible numération globulaire et l'insomnie sont les effets secondaires les plus couramment déclarés des traitements actuels, la fatigue étant mentionnée comme le plus difficile à tolérer. Une grande proportion de patientes mentionne également des répercussions financières liées au diagnostic et au traitement de leur cancer, la majorité indiquant que le coût des médicaments d'ordonnance influence quelque peu ou considérablement leur prise de décision relative au traitement et leur QV. Les principales préoccupations des patientes par rapport à leur cancer sont la prise en charge de la douleur et des effets secondaires de la chimiothérapie. Les patientes souhaitent commencer le traitement le plus rapidement possible après le diagnostic et veulent avoir accès à l'hormonothérapie et aux traitements ciblés plutôt qu'à la chimiothérapie (c.-à-d. l'accès à plusieurs options thérapeutiques). Les patientes expriment un fort désir de ne pas suivre de chimiothérapie.

### Valeurs, expériences et attentes des patientes par rapport au traitement : maîtrise de la maladie, prolongation de la SG, maintien de la QV, effets secondaires gérables et évitement de la chimiothérapie

Dans l'ensemble, en ce qui a trait aux nouveaux traitements, les patientes s'attendent à ce qu'ils retardent la progression de la maladie, prolongent la vie tout en maintenant la QV, aient un profil d'effets secondaires gérable et permettent d'éviter la chimiothérapie. La majorité des patientes se disent prêtes à tolérer un certain impact ou un impact modéré des effets secondaires sur leur QV pour prolonger leur espérance de vie. De plus, les patientes soulignent l'importance d'avoir accès à de multiples options thérapeutiques afin de pouvoir faire un choix personnel selon leurs préférences.

Les patientes qui ont été traitées par la combinaison de médicaments qui fait l'objet du présent examen (mais pas nécessairement comme TE initial) mentionnent que ce traitement combiné est bien toléré dans l'ensemble et qu'il leur a permis de stabiliser et de maîtriser efficacement leur maladie. Les effets secondaires déclarés par les patientes sont de faibles nausées, de la fatigue, des indigestions occasionnelles, un amincissement des cheveux et une diminution de la leucocytémie, mais elles les ont qualifiés de très minimes et généralement tolérables. En conséquence, les patientes ayant déjà été traitées par le ribociclib et qui ont répondu au sondage de Rethink Breast Cancer recommandent à l'unanimité ce traitement combiné aux autres patientes.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : les analyses du rapport cout/efficacité et du rapport cout/utilité du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline comparativement à ceux d'un IANS combiné à la goséréline sont au cœur des délibérations

Le modèle économique soumis évalue le rapport cout/efficacité (effets cliniques mesurés en années de vie gagnées) et le rapport cout/utilité (effets cliniques mesurés en AVAQ gagnées) du ribociclib en combinaison avec un IANS et la goséréline comparativement à ceux d'un IANS en combinaison avec la goséréline comme TE initial dans le traitement du CSA RH+ et HER2- chez la femme en préménopause ou en périménopause qui n'a jamais reçu de TE pour traiter son cancer avancé. Pour évaluer l'efficacité du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline par rapport à celle d'autres traitements comparateurs pertinents, le promoteur a fourni à la demande du PPEA une mise à jour du modèle qui comprend d'autres traitements à base d'inhibiteurs des CDK 4 et 6 (palbociclib et abémaciclib en combinaison avec un IA ou le fulvestrant).

### Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Le promoteur a soumis un modèle de cohorte semi-Markov formé de trois états de santé (SSP, survie après la progression et décès) comprenant 66 états temporaires dits « tunnels » pour permettre aux probabilités de décès après la progression de varier selon le laps de temps écoulé depuis la progression, pour les cinq premières années. L'évaluation économique repose sur les données de l'essai MONALEESA-7 sur l'efficacité clinique (SSP et SG), l'utilité de la santé et l'innocuité en utilisant celles de la date limite de collecte de données la plus récente (30 novembre 2018), et les estimations de l'efficacité relative des traitements comparateurs sont tirées de la mise à jour de la CTI effectuée par le promoteur.

Les couts pris en compte dans l'évaluation économique sont ceux des médicaments et de l'administration des médicaments (autrement que par voie orale), du suivi et de la surveillance, des traitements administrés après la progression de la maladie, du traitement des EI et des soins de fin de vie.

### Couts liés au médicament : cout élevé du médicament

Le ribociclib coûte 0,42 \$ le mg et 253,95 \$ par jour. À la posologie recommandée de 600 mg (trois comprimés de 200 mg) administrés par voie orale une fois par jour des jours 1 à 21 d'un cycle de 28 jours, le ribociclib coûte 5 332,95 \$ par cycle de 28 jours.

Cout du ribociclib en combinaison avec le létrozole et la goséréline :

- 678,01 \$ par jour;
- 5 794,21 \$ par cycle de 28 jours.

Cout du ribociclib en combinaison avec l'anastrozole et la goséréline :

- 677,58 \$ par jour;
- 5 768,95 \$ par cycle de 28 jours.

### Estimation du rapport cout/efficacité : incertitude élevée quant au rapport cout/efficacité du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline, réduction du prix nécessaire

Selon l'analyse de référence (probabiliste) du promoteur, la combinaison du ribociclib, d'un IANS et de la goséréline entraînerait des couts différentiels de 209 701 \$ et des bénéfices différentiels de 1,42 année de vie supplémentaire et de 1,17 AVAQ supplémentaire sur un horizon temporel de 15 ans, ce qui donne un RCU de 178 872 \$ par AVAQ.

Les analyses de sensibilité et de scénario réalisées par le promoteur démontrent que les résultats sont surtout influencés par le cout unitaire du ribociclib, le RRI de la SSP et les valeurs d'utilité de la santé de la SSP. La probabilité que la combinaison du ribociclib, d'un IANS et de la goséréline soit rentable est de 0 % à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ; cette probabilité est de 37,3 % à un seuil de 100 000 \$ par AVAQ.

À la demande du GOE, le promoteur a fourni une analyse de scénario qui tient compte de tous les inhibiteurs des CDK 4 et 6, dont le palbociclib et l'abémaciclib, et de leur combinaison avec un IANS ou le fulvestrant. Selon les résultats de l'analyse séquentielle, le tamoxifène est le traitement le moins cher, mais dont le gain d'AVAQ est le plus faible. Un IANS en monothérapie, l'abémaciclib combiné à un IA et l'abémaciclib combiné au fulvestrant sont dominés par le palbociclib combiné au fulvestrant. Le RCU du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline comparativement au palbociclib combiné au fulvestrant est de 191 227 \$ par AVAQ. Le promoteur mentionne que les résultats concernant les rapports cout/efficacité doivent être interprétés avec prudence étant donné

que l'efficacité comparative de tous les inhibiteurs des CDK 4 et 6 repose sur une CTI comprenant des essais menés auprès de populations différentes (des patientes en préménopause ou en périménopause comparativement à des patientes ménopausées) et sur des traitements antérieurs contre le CSA.

Voici un certain nombre d'aspects qui, de l'avis du GOE, limitent la portée de l'évaluation économique du promoteur :

- Incertitude structurelle du modèle : la structure du modèle de cohorte semi-Markov formé de trois états de santé et de 66 états temporaires dits « tunnels » peut ne pas représenter avec exactitude la voie thérapeutique, car les patientes atteintes d'un CSA peuvent connaître plusieurs progressions et protocoles de traitement après le traitement de première intention.
- Incertitude élevée concernant l'extrapolation à long terme de l'efficacité du traitement : les données de l'essai fondées sur une période de suivi de 45 mois ont été utilisées pour prévoir la SSP et la SG sur un horizon temporel de 15 ans; et la prévision de la SG est très incertaine étant donné que la SG médiane dans le groupe du traitement par le ribociclib n'a pas été atteinte.
- Préoccupation relative à la méthode utilisée pour établir les probabilités de transition d'une patiente de l'état de santé SSP à celui du décès, qui pourrait gonfler les effets du ribociclib sur l'espérance de vie et les AVAQ : le modèle force indirectement les probabilités de transition vers le décès à dépendre de la SSP.
- Hypothèses inadéquates quant au coût des soins de fin de vie : selon le modèle, le coût des soins de fin de vie pour les patientes atteintes d'un CSA est équivalent à celui des patients atteints d'un cancer de l'œsophage; toutefois, étant donné les différences de traitement et de cheminement des soins entre chaque type de cancer, un coût beaucoup plus élevé devrait être utilisé pour le CSA.
- Le GOE partage la réserve du promoteur concernant la CTI à l'origine des estimations du rapport coût/efficacité du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline par rapport aux traitements comparateurs pertinents : les rapports coût/efficacité issus de ces analyses devraient être interprétés avec prudence étant donné l'hétérogénéité clinique importante entre les essais et la possibilité que les estimations du rapport coût/efficacité ne soient pas fiables.

À l'exception des préoccupations relatives à l'incertitude structurelle et à la CTI, le GOE a été en mesure d'apporter des changements au modèle économique dans les nouvelles analyses pour pallier les limites. Ces changements sont les suivants :

- L'incertitude quant à l'efficacité à long terme du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline a été mitigée en raccourcissant l'horizon temporel et en variant le modèle de survie paramétrique utilisé pour prévoir les données à long terme sur la SSP et la survie après la progression de la maladie; de plus, le GOE ne suppose aucun bénéfice différentiel de SSP et de survie après la progression entre le ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline et un IANS combiné à la goséréline après la fin de l'essai.
- Le GOE suppose que la probabilité de transition de la SSP au décès est la même pour tous les traitements comparateurs.
- Le coût des soins de fin de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein a été utilisé sous forme de coût unique dans la nouvelle analyse.
- Des analyses de scénario ont été réalisées pour déterminer les limites supérieure et inférieure des nouvelles analyses du GOE, et des analyses de scénario de réduction du prix ont été réalisées à partir de l'estimation du scénario de référence du promoteur et du GOE.

Dans l'estimation du scénario de référence du GOE, le coût différentiel du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline est de 180 936 \$ et le bénéfice différentiel obtenu est de 1,08 année de vie et de 0,91 AVAQ sur un horizon temporel de 10 ans comparativement à un IANS combiné à la goséréline, ce qui donne une estimation du RCUD de 197 832 \$ par AVAQ. Les limites supérieure et inférieure de l'estimation du RCUD sont respectivement de 177 829 \$ par AVAQ et de 386 675 \$ par AVAQ. Les principaux facteurs qui influencent les coûts additionnels et l'effet clinique sont l'horizon temporel et l'extrapolation des données sur la SSP après la fin du suivi de l'essai. Les analyses de scénario sur la réduction du prix montrent qu'une réduction d'au moins 55 % serait nécessaire pour amener le RCUD à un montant inférieur à 100 000 \$ par AVAQ, tandis que pour l'amener à un montant inférieur à 50 000 \$ par AVAQ, cette réduction devrait être de 85 %.

Le GOE en arrive à la conclusion que les résultats du rapport coût/efficacité sont très incertains et dépendants du bénéfice clinique prévu du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline par rapport à un IANS combiné à la goséréline au-delà du suivi de l'essai. Le rapport coût/efficacité du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline comparé à celui d'autres inhibiteurs des CDK 4 et 6 et des traitements autres que par des IANS devrait être interprété avec prudence, car les résultats font l'objet de limites importantes liées à l'hétérogénéité clinique entre les essais inclus dans la CTI ayant servi à produire les estimations de l'efficacité clinique.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : ressources additionnelles requises; sous-estimation possible de l'impact budgétaire

Le GCP a ciblé les facteurs suivants qui pourraient influencer la mise en œuvre de la recommandation de remboursement du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline : le risque d'une erreur posologique, car la posologie du ribociclib diffère de celle de l'IANS; le fardeau associé aux comprimés, car la dose recommandée se prend en trois comprimés; des ressources additionnelles en matière de soins de santé seront nécessaires pour surveiller et traiter les effets néfastes (c.-à-d. la neutropénie et le risque d'allongement de l'intervalle QT), dont des visites plus fréquentes à la clinique, des analyses sanguines, des ECG et le temps du personnel de soins infirmiers et de pharmacie. Dans certaines provinces et certains territoires, les modalités de remboursement des médicaments par voie orale ne sont pas les mêmes que celles qui s'appliquent aux anticancéreux par voie intraveineuse. Cette situation peut limiter l'accessibilité du traitement aux patientes de ces provinces et territoires, car elles devraient d'abord présenter une demande à leur régime d'assurance médicaments, et comme ces régimes peuvent être associés à des quoteparts et à des franchises, cela imposerait une charge financière aux patientes et à leur famille. Le GCP a également demandé des précisions sur les facteurs liés aux traitements financés actuellement, la population de patientes admissibles et l'ordre des traitements. Les recommandations du CEEP relatives à ces questions se trouvent à l'annexe 1.

Le promoteur a fourni une AIB, d'après une approche fondée sur l'incidence, du point de vue des payeurs des soins de santé nationaux et provinciaux pour montrer l'impact budgétaire potentiel sur trois ans du ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline dans le traitement du CSA RH+ et HER2- chez la femme en préménopause ou en périménopause qui n'a reçu aucun TE antérieur contre un CSA. L'AIB comprend les patientes recevant un traitement de première intention contre le CSA, de même que celles ayant déjà subi une chimiothérapie contre cette maladie, et tient compte des coûts associés aux médicaments et à l'administration du traitement, mais exclut les frais de majoration et les frais d'exécution d'ordonnance. Selon l'AIB du promoteur, les facteurs ayant la plus grande influence sur l'AIB sont les coûts des médicaments, le pourcentage de patientes atteintes d'un cancer du sein RH+, le nombre total de patientes admissibles au traitement par le ribociclib combiné à un IANS et à la goséréline et la part de marché du ribociclib. Le GOE a réalisé des analyses exploratoires pour évaluer l'influence de divers paramètres sur l'impact budgétaire. Une variation de 25 % de l'IDR n'influence pas de manière importante l'impact budgétaire cumulatif; toutefois, en supposant une IDR de 100 %, l'impact budgétaire total sur trois ans augmenterait de 35,1 %; en outre, en supposant une perte de médicament pour tous les médicaments, l'impact budgétaire total sur trois ans augmenterait de 29,9 %.

## 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 :

#### Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation

D <sup>re</sup> Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D <sup>re</sup> Leela John, pharmacienne
D <sup>re</sup> Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D <sup>r</sup> Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D <sup>re</sup> Christine Kennedy, médecin de famille
D <sup>r</sup> Kelvin Chan, oncologue	D <sup>r</sup> Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D <sup>r</sup> Winson Cheung, oncologue	D <sup>r</sup> Christopher Longo, économiste de la santé
D <sup>r</sup> Michael Crump, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D <sup>r</sup> Avram Denburg, oncologue pédiatre	D <sup>re</sup> Marianne Taylor, oncologue
	D <sup>re</sup> 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 :

- Le D<sup>r</sup> Avram Denburg, qui n'était pas présent à la réunion.
- Le D<sup>r</sup> Anil Abraham Joy, qui a été exclu des délibérations et du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- La D<sup>re</sup> Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

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

- Le D<sup>r</sup> Anil Abraham Joy, qui a été exclu du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- La D<sup>re</sup> Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

### 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 divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du ribociclib dans le traitement du CSA chez la femme en préménopause ou en péri-ménopause, deux membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, l'un de ces membres a été exclu du vote. Pour ce qui est de la recommandation finale, deux membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, l'un d'eux a été exclu 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 patients, 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

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les résultats sur le ribociclib combiné à un IA sont-ils généralisables aux :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ patientes atteintes d'un cancer du sein inflammatoire?</li> <li>○ hommes atteints d'un CSA?</li> <li>○ patientes atteintes d'un CSA RH+ et HER2+ qui ne sont pas admissibles à d'autres traitements anti-HER2?</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Les patientes atteintes d'un cancer du sein inflammatoire ont été exclues de l'essai MONALEESA-7. Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel il est cliniquement approprié de suivre le plan de l'essai MONALEESA-7 et de ne pas généraliser les données probantes aux patientes atteintes d'un cancer du sein inflammatoire primaire.</li> <li>○ Le bénéfice clinique potentiel pour les hommes atteints d'un CSA est habituellement extrapolé à partir de données d'essais menés auprès de femmes. Le CEEP convient que l'extrapolation des données de l'essai MONALEESA-2 (ribociclib combiné au létrozole) aux hommes atteints d'un CSA est acceptable pour cette indication.</li> <li>○ Le CEEP partage l'avis des cliniciens inscrits selon lequel il n'y a pas assez de données pour élargir l'utilisation du ribociclib combiné à un IA aux patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ qui ne sont pas admissibles à d'autres traitements anti-HER2; par conséquent, cette combinaison ne devrait pas être utilisée chez ces patientes.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommandation sur le bienfondé des mesures suivantes :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ l'ajout du ribociclib chez les patientes qui suivent déjà un TE (p. ex., par l'anastrozole ou le létrozole), mais dont la maladie n'a pas progressé;</li> <li>○ l'utilisation du ribociclib combiné à d'autres IA;</li> <li>○ le remplacement du TE par le ribociclib chez les patientes dont la maladie n'a pas encore progressé;</li> <li>○ le remplacement du ribociclib par l'abémaciclib ou le palbociclib pour l'indication respective si une patiente est intolérante à l'un des traitements;</li> <li>○ la poursuite du traitement en cas d'oligoprogression.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Les CEEP convient qu'il serait acceptable, dans la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement, d'ajouter le ribociclib au TE pour répondre au besoin à court terme et limité dans le temps des patientes qui prennent un IA (et inhibition de l'activité ovarienne) et dont la maladie n'a pas progressé.</li> <li>○ Pour être dans la logique des autres inhibiteurs des CDK 4 et 6 qui sont remboursés, le CEEP convient qu'il serait acceptable d'utiliser le ribociclib avec n'importe quel IA, au lieu de limiter le remboursement au létrozole et à l'anastrozole.</li> <li>○ Les patientes ayant déjà été exposées à un TE contre le CSA ont été exclues de l'essai MONALEESA-7; toutefois, les patientes incluses pouvaient avoir reçu un TE contre le CSA avant la répartition aléatoire selon les paramètres suivants : administration de tamoxifène ou d'un IANS avec ou sans goséréline pendant 14 jours ou moins, ou administration de la goséréline en monothérapie pendant 28 jours ou moins. Le CEEP convient que le remplacement d'un TE par le ribociclib chez les patientes dont la maladie n'a pas encore progressé devrait suivre les critères de l'essai, à l'exclusion du besoin limité dans le temps, au moment de mettre en œuvre une recommandation de remboursement (comme mentionné précédemment).</li> <li>○ Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel le remplacement d'un inhibiteur des CDK 4 et 6 (abémaciclib ou palbociclib) par le ribociclib (ou l'inverse) serait raisonnable si une patiente présente une intolérance au médicament; le choix de l'inhibiteur des CDK 4 et 6 dépendra probablement de la cause de l'intolérance.</li> <li>○ Comme le GOC, le CEEP croit que si une patiente présente une oligoprogression, mais tire un bénéfice clinique général de l'avis du clinicien traitant, la poursuite du traitement par le ribociclib combiné à un IA serait raisonnable.</li> </ul>

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Y a-t-il une préférence pour un inhibiteur des CDK 4 et 6 en particulier (ribociclib, abémaciclib ou palbociclib) ou peuvent-ils être considérés comme équivalents sur le plan thérapeutique? Dans quelles circonstances le ribociclib est-il à privilégier plutôt que l'abémaciclib ou le palbociclib?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le promoteur a fourni une CTI pour estimer les effets thérapeutiques relatifs des combinaisons d'inhibiteurs des CDK 4 et 6 (palbociclib ou abémaciclib combiné soit à un IA ou au fulvestrant), mais selon une évaluation critique de cette analyse, les résultats devraient être interprétés avec prudence en raison de l'hétérogénéité clinique importante des populations de patientes entre les essais inclus, qui pourrait jouer sur leur comparabilité à l'essai MONALEESA-7 et mener à des estimations faussées de l'effet thérapeutique relatif. Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel même si la plupart des cliniciens considèrent que les inhibiteurs des CDK 4 et 6 sont équivalents sur le plan de l'efficacité thérapeutique, il y a des différences notables quant à la surveillance et aux soins de soutien requis qui peuvent faire en sorte qu'un inhibiteur des CDK 4 et 6 est préférable à un autre pour certaines patientes. Le palbociclib ne requiert pas d'ECG régulier ni de surveillance de la fonction hépatique comme le ribociclib, et la prise de l'abémaciclib peut être compliquée par une diarrhée qui limite la dose et dont la prise en charge doit être vigoureuse.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommandation sur l'ordre adéquat de tous les traitements disponibles pour les patientes atteintes d'un CSA RH+ et HER2- :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Y a-t-il une préférence pour le ribociclib combiné à un IA ou au fulvestrant dans le traitement du CSA hormonosensible ou chez les patientes n'ayant jamais suivi de TE?</li> <li>○ Quels traitements les patientes peuvent-elles recevoir après un traitement par le ribociclib combiné à un IA?</li> <li>○ Y a-t-il des données probantes qui appuient le retraitement par le ribociclib ou un autre inhibiteur des CDK 4 et 6 chez les patientes dont la maladie a progressé durant ou après la prise du ribociclib?</li> <li>○ Quel est l'ordre recommandé pour l'évérolimus combiné à l'exémestane?</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ À l'instar du GOC, le CEEP juge que l'accès au fulvestrant est problématique au Canada, bien que l'introduction d'une préparation générique puisse élargir sa disponibilité. Le ribociclib combiné à un IA ou au fulvestrant a procuré un bénéfice clinique chez les patientes RH+ et HER2-, et les décisions relatives au traitement clinique peuvent dépendre en partie de l'accès au fulvestrant ainsi que d'autres facteurs comme la préférence de la patiente ou l'intention du traitement.</li> <li>○ Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel les options thérapeutiques après la progression de la maladie durant la prise du ribociclib combiné à un IA peuvent comprendre un autre IA (non stéroïdien ou stéroïdien) en monothérapie, le tamoxifène, le fulvestrant (si offert), l'évérolimus combiné à l'exémestane ou une chimiothérapie cytotoxique en monothérapie ou en combinaison, de même que les options des essais cliniques selon la disponibilité.</li> <li>○ Aucune donnée probante n'appuie le retraitement par un inhibiteur des CDK 4 et 6 lorsque la maladie a progressé durant la prise d'un inhibiteur des CDK 4 et 6.</li> <li>○ Le CEEP appuie la recommandation du GOC concernant l'ordre de l'évérolimus combiné à l'exémestane : cette combinaison demeure une option thérapeutique pour cette population de patientes après la progression de la maladie durant la prise d'un inhibiteur des CDK 4 et 6; toutefois, on ne sait pas si le bénéfice clinique procuré par ce traitement combiné est maintenu dans le cas d'une exposition antérieure aux inhibiteurs des CDK 4 et 6. Puisque les données cliniques qui appuient les inhibiteurs des CDK 4 et 6 en traitement de première intention sont solides, et que la majorité des patientes de l'essai comparatif randomisé BOLERO-2 qui prenaient l'évérolimus combiné à l'exémestane ont été traitées en deuxième intention, la plupart des cliniciens privilégieraient la prise de l'évérolimus combiné à l'exémestane après une combinaison avec un inhibiteur des CDK 4 et 6.</li> </ul>

CDK = kinase dépendante des cyclines; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; CSA = cancer du sein au stade avancé ou métastatique; CTI = comparaison de traitements indirecte; ECG = électrocardiogramme; ECR = essai comparatif randomisé; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; HER2 = récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; IA = inhibiteur de l'aromatase; IANS = inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien; RH = récepteurs hormonaux; TE = traitement endocrinien.