

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du ribociclib combiné au fulvestrant dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique

Médicament	Ribociclib (Kisqali)
Critère de remboursement demandé	En combinaison avec le fulvestrant dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH-positif et HER2-négatif chez la femme en postménopause comme traitement initial ou après progression de la maladie.
Demandeur	Novartis Pharmaceuticals Canada
Fabricant	Novartis Pharmaceuticals Canada
Date de l'avis de conformité	Le 7 février 2020
Date de présentation de la demande	Le 26 août 2019
Parution de la recommandation initiale	Le 2 avril 2020
Parution de la recommandation finale	Le 22 avril 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

Après avoir pris connaissance des commentaires des parties prenantes admissibles, les membres du CEEP déterminent que les critères de conversion rapide d'une recommandation initiale en recommandation finale sont remplis et que le réexamen de la recommandation initiale n'est pas nécessaire. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	<p>Le ribociclib coûte 0,42 \$ le milligramme et 253,95 \$ par jour. À la dose 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>Le fulvestrant coûte 1,98 \$ le milligramme et 990,92 \$ par jour. À la dose recommandée de 500 mg (deux injections de 5 ml) le premier jour de chaque cycle de 28 jours en plus d'une dose au jour 15 du premier cycle, le fulvestrant coûte 1 981,84 \$ par cycle de 28 jours pour le premier cycle et 990,92 \$ par cycle par la suite.</p> <p>Cout du ribociclib en combinaison avec le fulvestrant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 235,79 \$ le premier cycle • 1 244,87 \$ les cycles subséquents • 8 305,71 \$ le traitement de 28 jours

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement du ribociclib (Kisqali) en combinaison avec le fulvestrant dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH-positif et HER2-négatif comme traitement initial ou après la progression de la maladie, 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; • voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire). <p>Pour être admissibles au traitement, les patients doivent être des hommes ou des femmes postménopausées ayant reçu au maximum un traitement contre le cancer du sein avancé (CSA). Les femmes en préménopause ou en péri-ménopause passant en postménopause, par des moyens chimiques ou chirurgicaux, sont admissibles et doivent recevoir un agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines ou subir une salpingoovariectomie bilatérale. Le traitement devrait être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'atteinte d'une toxicité inacceptable. Les patients devraient avoir un bon indice fonctionnel et n'avoir aucune métastase active ou non maîtrisée au système nerveux central.</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation, car il constate que comparativement au fulvestrant seul, la combinaison du ribociclib et du fulvestrant procure un bénéfice clinique net tenant à l'amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG), et au profil de toxicité gérable, mais non négligeable, sans détérioration apparente de la qualité de vie (QV) liée à la santé.</p> <p>Le CEEP convient que la combinaison du ribociclib et du fulvestrant correspond aux valeurs des patients, puisqu'elle permet de retarder la progression de la maladie, de prolonger la vie tout en maintenant la QV, de maintenir un profil d'effets secondaires gérable et d'éviter la chimiothérapie. Les patients souhaitent avoir une option de traitement administré par voie orale, bien que certaines autorités de la santé puissent être préoccupées par le cout pour les patients et pour les établissements, qui doivent trouver d'autres sources de financement.</p>
--	---

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes

Le CEEP conclut qu'en se fondant sur l'analyse économique du promoteur et au prix proposé, la combinaison du ribociclib et du fulvestrant n'est pas considérée comme rentable comparativement au fulvestrant seul. Les résultats sur le rapport cout/efficacité sont hautement incertains en raison de la courte durée du suivi dans l'essai MONALEESA-3 et dépendent donc largement de l'extrapolation du bénéfice clinique au-delà de la période de suivi de l'essai. La comparaison du rapport cout/efficacité du ribociclib en combinaison avec le fulvestrant à celui d'autres traitements comparateurs à base de kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6 (c.-à-d. le palbociclib et l'abémaciclib en combinaison avec le fulvestrant ou des inhibiteurs de l'aromatase [IA]) n'a pas pu être estimée de manière fiable en raison du manque de données probantes directes et de comparaisons de traitement indirectes (CTI) solides.

L'ajout du ribociclib au fulvestrant a une incidence budgétaire importante en raison du coût élevé du médicament, du nombre potentiel de patients admissibles, de la part de marché du traitement combiné, ainsi que des ressources de soins de santé supplémentaires qui seraient nécessaires pour la gestion des événements indésirables (EI) (p. ex. visites à la clinique plus fréquentes, analyses sanguines, électrocardiogramme [ECG], et temps du personnel de soins infirmiers et de pharmacie). Le CEEP craint que l'incidence budgétaire soumise soit sous-estimée et incertaine en raison du manque de financement public du fulvestrant, qui diminuerait vraisemblablement la part de marché du traitement combiné.

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

Comme le CEEP estime que la combinaison du ribociclib et du fulvestrant offre un bénéfice clinique net, il propose aux autorités de la santé d'envisager de négocier des ententes de prix afin 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 jusqu'à un niveau acceptable et de diminuer l'incidence budgétaire prévue.

Besoin limité dans le temps pour les patients ayant récemment commencé un traitement par le fulvestrant

Au moment de mettre en œuvre une recommandation de financement du ribociclib en combinaison avec le fulvestrant, les autorités de la santé pourraient envisager de combler le besoin à court terme d'ajouter le ribociclib au traitement des patients qui ont récemment commencé à prendre le fulvestrant. Cette approche serait appropriée puisque des patients ont pu avoir un accès compassionnel au fulvestrant.

Séquence optimale du ribociclib combiné au fulvestrant

On ne connaît pas la séquence optimale du ribociclib combiné au fulvestrant et des autres médicaments actuellement disponibles dans le traitement des patients atteints d'un CSA RH-positif et HER2-négatif qui n'ont jamais été traités auparavant ou dont la maladie a progressé après un traitement endocrinien contre le CSA. Par conséquent, le CEEP n'est pas en mesure d'émettre une recommandation fondée sur des données probantes sur la séquence des traitements. Les autorités de la santé pourraient envisager d'élaborer une approche commune sur la séquence de traitement de tous les médicaments offerts dans le traitement de ce cancer.

Veuillez 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 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 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 patients est d'environ 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-positif et HER2-négatif, 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 (comme le tamoxifène), les IA (comme l'anastrozole, le létrozole et l'exémestane), les antagonistes sélectifs des récepteurs des estrogènes (comme le fulvestrant), et l'utilisation de ces traitements en combinaison avec un inhibiteur des CDK 4 et 6 (comme le palbociclib, le ribociclib et l'abémaciclib). En ce qui concerne les patients qui ne reçoivent pas de traitement à base d'inhibiteurs des CDK en première intention, les principales options concurrentes de traitement hormonal de deuxième intention sont l'exémestane avec ou sans évérolimus, le tamoxifène ou le fulvestrant en monothérapie. Le fulvestrant n'est pas financé partout au Canada; dans la plupart des provinces et territoires, il est seulement accessible s'il est payé par une assurance privée ou par le patient. La combinaison de l'évérolimus et de l'exémestane procure un bénéfice clinique, mais est aussi associée à une toxicité considérable. Dans l'ensemble, on constate le besoin de nouveaux traitements efficaces qui prolongent la survie, qui ont des profils de toxicité plus favorables et qui améliorent la QV des patients atteints d'un CSA.

Le CEEP a discuté des résultats d'un essai de phase III randomisé, multicentrique, mené en double insu et contrôlé par placebo (MONALEESA-3) qui compare l'efficacité et l'innocuité du ribociclib en combinaison avec le fulvestrant à celles du placebo combiné au fulvestrant en traitement de première intention (sensibilité au traitement endocrinien) ou de deuxième intention (résistance au traitement endocrinien) chez les patientes postménopausées atteintes d'un CSA RH-positif et HER2-négatif. Pour être admissibles au traitement de première intention, les patientes devaient avoir subi une rechute plus de 12 mois après la fin du TE adjuvant ou néoadjuvant sans traitement subséquent contre le CSA, ou être atteintes d'un CSA *de novo*. Pour être admissibles au traitement de deuxième intention, les patientes devaient correspondre à un des cas de figure suivants : avoir subi une rechute durant le TE adjuvant ou néoadjuvant ou dans les 12 mois suivant la fin du traitement (rechute précoce) sans traitement subséquent contre le CSA; avoir reçu jusqu'à un TE contre le CSA et subi une rechute plus de 12 mois après la fin du TE adjuvant ou néoadjuvant et présenté une progression de la maladie durant ou après un TE subséquent contre le CSA; avoir un CSA au moment du diagnostic ayant progressé durant ou après le TE sans avoir reçu de TE adjuvant ou néoadjuvant antérieur pour traiter la maladie précoce. Dans le cadre de l'essai, la combinaison du ribociclib et du fulvestrant a procuré une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la SSP, le critère d'évaluation principal de l'essai, et de la SG. Pour ces deux critères d'évaluation, l'effet du traitement était le même dans les sous-groupes de patientes, y compris en fonction de l'utilisation et du type de TE antérieur (aucun traitement, jusqu'à un TE, utilisation antérieure d'un IA ou de tamoxifène); cependant, la petite taille des échantillons limite l'interprétation des données dans quelques sous-groupes de patientes. De plus, les autres critères d'évaluation secondaires de l'essai, dont le taux de réponse objective et le temps écoulé avant de recevoir la chimiothérapie, privilégient aussi le ribociclib combiné au fulvestrant, comparativement au placebo combiné au fulvestrant. On note que les hommes atteints d'un CSA étaient aussi admissibles à l'essai MONALEESA-3, mais qu'aucun n'y a participé. Étant donné que 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 qu'il est acceptable de faire de même pour cette indication.

En ce qui concerne le profil de toxicité, le ribociclib combiné au fulvestrant est associé à une toxicité plus importante que le fulvestrant en monothérapie. En effet, 78 % des patientes traitées par le ribociclib ont présenté des événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4 comparativement à 30 % des patientes recevant le placebo; l'EI le plus courant était la neutropénie, qui est survenue chez 70 % et 2 % des patientes, respectivement. D'autres cytopénies étaient également plus fréquentes chez les patientes traitées par le ribociclib que chez les patientes du groupe témoin, y compris l'anémie et la leucopénie, en plus d'autres EI comme la nausée et les vomissements, la constipation et l'alopécie. Parmi les autres effets néfastes notables figurent la prolongation de l'intervalle QT de plus de 60 ms, qui est survenue chez 7 % des patientes du groupe prenant le ribociclib et chez moins de 1 % des patientes du groupe témoin, et les événements hépatiques, pour lesquels on a observé des augmentations de grade 3 du sérum glutamopyruvique transaminase (SGPT) chez 7 % des patientes traitées par le ribociclib et chez 2 % des patientes recevant le placebo. Des EI graves ont été signalés chez 29 % des patientes traitées par le ribociclib comparativement à 17 % des patientes traitées par le placebo; cependant, aucun EI grave n'est survenu chez plus de 2 % des patientes, quel que soit le groupe de

traitement. Il y a eu davantage de cas de réduction de la dose et d'arrêt du traitement chez les patientes traitées par le ribociclib, l'arrêt étant principalement attribuable à l'augmentation du SGPT et du sérum glutamo-oxalacétique transaminase (SGOT). Le CEEP reconnaît que la toxicité globale du ribociclib combiné au fulvestrant est plus élevée que celle du fulvestrant seul, mais partage l'avis des cliniciens inscrits selon lequel les EI peuvent être gérés par l'ajustement de la dose et la tenue d'évaluations de l'innocuité plus complètes (ECG, test de la fonction hépatique), comme l'a mentionné le groupe d'orientation clinique (GOC). Ainsi, la combinaison du ribociclib et du fulvestrant a un profil de toxicité gérable, mais non négligeable.

Le CEEP a discuté des données sur la QV liée à la santé de l'essai MONALEESA-3, qui étaient axées sur le temps écoulé avant une détérioration de 10 % des résultats au questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC-QLQ-C30), au questionnaire EuroQol 5-Dimensions 5-Levels (EQ-5D-5L) et à l'échelle de douleur du *Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF). Les résultats obtenus aux trois outils étaient comparables à ceux obtenus au début de l'étude, l'échelle de l'état de santé général et de la QV étant le principal critère d'évaluation d'intérêt rapporté par les patients. Selon les données disponibles, l'état de santé général et la QV ainsi que toutes les autres échelles évaluées (questionnaire QLQ-C30 sur le fonctionnement physique, social et émotionnel), toutes les échelles de douleur du BPI-SF et l'échelle visuelle analogique [EVA] EQ-5D-5L favorisent numériquement le traitement par le ribociclib combiné au fulvestrant, mais ne montrent aucune différence entre les groupes de traitement pour ce qui est du temps écoulé avant une détérioration de 10 % des résultats par rapport au début de l'étude. Cependant, les résultats sur la QV de l'essai MONALEESA-3 ne représentent pas nécessairement précisément la QV des patientes traitées par le ribociclib combiné au fulvestrant puisque des biais de sélection et de confusion ont été soulevés par l'équipe des spécialistes de la méthodologie du PPEA à titre de limites de ce critère d'évaluation en raison de la proportion de patientes dont on a perdu la trace durant l'essai, et étant donné la fréquence accrue des EI lorsque le ribociclib est ajouté au fulvestrant.

Selon les données probantes de l'essai MONALEESA-3, comparativement au fulvestrant en monothérapie, la combinaison du ribociclib et du fulvestrant procure un bénéfice clinique net aux hommes et aux femmes postménopausées atteints d'un CSA RH-positif et HER2-négatif. Pour parvenir à cette conclusion, le CEEP a examiné l'amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la SSP et de la SG, le profil de toxicité gérable, mais non négligeable, l'absence d'une détérioration apparente de la QV, et le besoin d'autres options de traitement de première et de deuxième intentions pour les femmes postménopausées atteintes d'un CSA.

En plus de l'essai MONALEESA-3, le CEEP a examiné une CTI effectuée par le promoteur pour orienter le modèle pharmacoéconomique appuyant la demande de remboursement. La CTI portait sur l'efficacité relative (SSP) et l'innocuité des traitements offerts contre le CSA RH-positif et HER2-négatif, dont les inhibiteurs des CDK 4 et 6 combinés à un IA et au fulvestrant. Le promoteur a effectué plusieurs CTI, chacune auprès d'une population de patientes différente provenant de l'essai MONALEESA-3 : l'ensemble de la population de l'étude, les patientes présentant une sensibilité au TE et recevant un traitement de première intention (qui excluaient les patientes dont l'intervalle sans maladie a été de moins de 12 mois après le traitement adjuvant ou néoadjuvant), les patientes présentant une résistance au TE et dont la maladie était réfractaire au TE de première intention ou recevant un traitement de deuxième intention, ou les patientes recevant un traitement de deuxième intention seulement. Les CTI incluaient 16 essais portant sur les traitements à base d'inhibiteurs des CDK 4 et 6, les IA, le fulvestrant, le tamoxifène, et l'évérolimus avec ou sans exémestane. Les comparaisons de traitements dépendaient des essais qui pouvaient être mis en relation dans chaque réseau. Les essais n'étaient pas tous axés sur la population postménopausée, mais des données de sous-groupes sur les patientes postménopausées ont été utilisées lorsque possible. En ce qui concerne les populations de patientes étudiées, selon les résultats des CTI, il n'y a pas de différence sur le plan de l'efficacité entre les traitements à base d'inhibiteurs des CDK 4 et 6. Les résultats d'une comparaison naïve des données sur l'innocuité, d'après l'incidence d'événements de grade 3 et 4, suggèrent que les inhibiteurs des CDK 4 et 6, en tant que groupe, semblent comporter un plus grand risque de cytopénies variées, surtout la neutropénie, que les autres traitements. Cependant, l'hétérogénéité entre les essais inclus pour ce qui est de la population de patients 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 clinique importante entre les essais, qui pourrait nuire à leur comparabilité avec l'essai MONALEESA-3 et produire des estimations faussées de l'effet relatif du traitement. En l'absence de données probantes directes et de données probantes indirectes solides comparant les combinaisons d'inhibiteurs des CDK 4 et 6, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel la plupart des cliniciens les considèrent comme étant des traitements équivalents sur le plan de l'efficacité, mais différents sur le plan de la surveillance et des soins de soutien requis, ce qui peut faire en sorte qu'un médicament soit préférable à un autre pour un patient particulier. Le choix dépendra probablement de multiples facteurs, dont le coût global relatif, la disponibilité de traitements remboursés dans la province ou le territoire, les valeurs et les préférences du patient, et les facteurs cliniques comme la tolérabilité aux EI.

Le CEEP s'est penché sur les commentaires reçus de deux groupes de défense des intérêts des patients, Rethink Breast Cancer et le Réseau canadien du cancer du sein (RCCS), et convient que la combinaison du ribociclib et du fulvestrant correspond aux valeurs des patients, 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. La plupart des patients ayant émis des commentaires se sont dits prêts à tolérer des effets secondaires et leur impact sur la QV afin de prolonger leur espérance de vie. De plus, une proportion élevée de

patients sondés a indiqué que le fardeau financier des traitements contre le cancer, dont le cout des médicaments d'ordonnance, influence quelque peu ou considérablement leur QV et leur prise de décision relative au traitement. Aucun des patients sondés relativement à cette demande n'avait déjà reçu le traitement combiné par le ribociclib et le fulvestrant.

Le CEEP a comparé le rapport cout/efficacité du ribociclib combiné au fulvestrant à celui du fulvestrant seul dans le traitement des femmes postménopausées atteintes d'un CSA RH-positif et HER2-négatif n'ayant jamais reçu de TE ou ayant reçu un seul TE pour traiter leur cancer avancé. Bien que le modèle soumis ait la capacité d'estimer le rapport cout/efficacité du ribociclib combiné au fulvestrant pour l'ensemble de la population de l'essai MONALEESA-3 ainsi que pour les sous-groupes de patientes présentant une sensibilité au TE et une résistance au TE, le groupe d'orientation économique (GOE) considère que les données probantes des analyses par sous-groupes sont de nature exploratoire puisque l'essai n'a pas été conçu avec la puissance statistique nécessaire pour déterminer les effets du traitement dans les sous-groupes. Comme le GOE craignait que le manque de puissance statistique augmente l'incertitude des estimations du rapport cout/efficacité différentiel pour les sous-groupes, il a axé ses réanalyses sur l'ensemble de la population de l'essai MONALEESA-3. Le GOC appuie l'approche adoptée par le GOE puisqu'il a indiqué que la justification biologique sous-jacente à la sensibilité et à la résistance au TE n'est pas claire. Le GOE a déterminé les principales limites du modèle économique soumis, qui comprennent la forte incertitude à l'égard de l'extrapolation à long terme du bénéfice clinique du ribociclib combiné au fulvestrant sur un horizon temporel de 15 ans en raison du court suivi de l'étude (27 mois) et des modèles paramétriques mal ajustés pour prévoir les résultats à long terme, des préoccupations quant à la méthode utilisée pour établir les probabilités de transition des patients 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 cout des soins de fin de vie des patients atteints d'un CSA et l'utilité de santé ainsi que les couts associés à la cytopénie. En raison de ces limites, il est difficile d'estimer de manière fiable l'effet différentiel du traitement par le ribociclib combiné au fulvestrant. Les modifications au modèle pharmacoéconomique effectuées par le GOE dans les réanalyses afin d'aborder ces limites montrent que le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) est fortement sensible à la réduction de l'horizon temporel à 10 ans, une variation dans les modèles paramétriques utilisée pour prévoir les résultats 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 changements entraînent une augmentation du RCUD dans l'estimation du meilleur scénario du GOE et une vaste fourchette pour les limites supérieures et inférieures de l'estimation. Par conséquent, le CEEP conclut que comparativement au fulvestrant seul, la combinaison du ribociclib et du fulvestrant n'est pas rentable au prix soumis. Comme le prix du médicament est un facteur clé de l'estimation du rapport cout/efficacité, une réduction serait nécessaire pour améliorer le rapport cout/efficacité jusqu'à l'atteinte d'un niveau acceptable. Des données plus complètes sur la SG de l'essai MONALEESA-3 aideraient à atténuer l'incertitude à l'égard de l'effet différentiel du traitement et à établir un rapport cout/efficacité plus juste du ribociclib combiné au fulvestrant. Le modèle soumis comprend aussi une estimation du rapport cout/efficacité du ribociclib combiné au fulvestrant comparativement à celui d'autres traitements à base d'inhibiteurs des CDK 4 et 6 pertinents. Cependant, 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, la comparaison du rapport cout/efficacité du ribociclib combiné au fulvestrant à celui d'autres traitements comparateurs à base d'inhibiteurs des CDK 4 et 6 pertinents n'est pas fiable.

Le CEEP a examiné la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du ribociclib combiné au fulvestrant dans le traitement des femmes postménopausées atteintes d'un CSA RH-positif et HER2-négatif. Les facteurs qui influent le plus sur l'analyse d'impact budgétaire (AIB) sont le cout des médicaments, la grande population de patients admissibles et la part de marché du ribociclib combiné au fulvestrant. Comme le ribociclib sera ajouté au traitement actuel (p. ex. TE en monothérapie) pour certains patients, le cout global 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 toxicités associées au traitement combiné. Selon les réanalyses du GOE, l'AIB soumise pourrait être sous-estimée, car elle n'inclut pas le gaspillage de médicament, si l'intensité de la dose relative du ribociclib est de 100 % dans la pratique clinique, et considérant l'approche utilisée pour estimer la durée du traitement. Ainsi, une réduction du prix du ribociclib serait requise pour diminuer l'incidence budgétaire prévue. Cependant, le GOE craint aussi que l'incidence budgétaire soumise soit hautement incertaine puisque le fulvestrant n'est pas couvert par la plupart des régimes d'assurance médicaments au Canada. Ainsi, l'absence de couverture publique risque de limiter la part de marché et l'incidence budgétaire du ribociclib combiné au fulvestrant.

Le CEEP a aussi discuté des commentaires du GCP concernant les facteurs associés aux traitements actuellement financés, la population de patients admissibles, les facteurs de mise en œuvre et la séquence des traitements disponibles. Veuillez vous référer au tableau sommaire à l'annexe 1 pour plus de détails.

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, soit le Réseau canadien du cancer du sein (RCCS) et Rethink Breast Cancer;
- les commentaires de cliniciens inscrits : deux cliniciens s'exprimant au nom 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 des patients, soit le RCCS et Rethink Breast Cancer;
- un groupe de cliniciens d'ACO;
- le GCP;
- le promoteur, Novartis Pharmaceuticals Canada.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconisait le remboursement du ribociclib en combinaison avec le fulvestrant dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH-positif et HER2-négatif comme traitement initial ou après la progression de la maladie, seulement si les conditions suivantes étaient respectées :

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

Selon la rétroaction obtenue au sujet de cette recommandation, le promoteur, les deux groupes de défense des intérêts des patients et le GCP appuient cette recommandation, et les cliniciens inscrits l'appuient en partie. Tous les intervenants appuient la conversion de la recommandation initiale en recommandation finale.

La présidente et les membres du CEEP ont examiné les commentaires et il a été déterminé que la recommandation initiale du CEEP pouvait être convertie en recommandation finale sans qu'un réexamen du CEEP soit nécessaire puisque les intervenants ont convenu à l'unanimité de la population clinique recommandée présentée dans la recommandation initiale du CEEP. Des précisions concernant les commentaires fournis par les intervenants sur la délibération initiale du CEEP ont été ajoutées à la recommandation finale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

L'examen vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du ribociclib (Kisqali) en combinaison avec le fulvestrant dans le traitement des femmes postménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH-positif et HER2-négatif comme traitement initial ou après la progression de la maladie.

Étude retenue : un essai contrôlé randomisé de phase III, multicentrique et mené en double insu (MONALEESA-3) est au centre des délibérations

La revue systématique du PPEA porte sur un essai contrôlé randomisé (ECR) de phase III, multicentrique et mené en double insu, l'essai MONALEESA-3. Il s'agit d'un essai de supériorité contrôlé par placebo mené dans 174 sites de 30 pays, dont le Canada. L'essai visait à évaluer l'efficacité du ribociclib en combinaison avec le fulvestrant dans le traitement des hommes et des femmes postménopausées atteints d'un CSA RH-positif et HER2-négatif ayant reçu au maximum un TE contre le CSA. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de la présence de métastases aux poumons ou au foie et de la prise d'un TE antérieur, ce qui a mené à la création des groupes de patientes suivants :

- Groupe A : patientes en traitement de première intention (sensibilité au TE) ayant subi une rechute moins de 12 mois après la fin d'un TE adjuvant ou néoadjuvant sans traitement subséquent contre le CSA, ou patientes atteintes d'un CSA *de novo* (aucune exposition antérieure à un TE)

- Groupe B : patientes en traitement de deuxième intention ou ayant subi une rechute précoce (résistance au TE) et ayant reçu jusqu'à un traitement contre le CSA; et
 - i) ayant subi une rechute durant le TE adjuvant ou néoadjuvant ou dans les 12 mois suivant la fin du traitement, sans traitement subséquent contre le CSA, ou
 - ii) ayant subi une rechute plus de 12 mois après la fin du TE adjuvant ou néoadjuvant, et dont la maladie a progressé pendant ou après le TE subséquent contre le CSA, ou
 - iii) atteintes d'un CSA au moment du diagnostic ayant progressé durant ou après le TE, sans traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur contre la maladie précoce.

Les patientes admissibles ont été réparties aléatoirement dans un rapport de 2 : 1 pour recevoir le ribociclib ou le placebo, toujours en combinaison avec le fulvestrant. Les patientes du groupe d'intervention ont reçu 600 mg de ribociclib par voie orale une fois par jour des jours 1 à 21 d'un cycle de 28 jours et 500 g de fulvestrant par voie intramusculaire au jour 1 de chaque cycle, en plus d'une injection supplémentaire au jour 15 du premier cycle. Les patientes du groupe témoin ont reçu le placebo selon le même schéma que le ribociclib. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, la présence d'une toxicité inacceptable, le décès ou l'arrêt pour toute autre raison. Des modifications à la dose de ribociclib étaient autorisées pour gérer les EI, y compris jusqu'à deux réductions de la dose (la première à 400 mg et la deuxième à 200 mg), ou l'interruption du traitement. Les modifications à la dose de fulvestrant n'étaient pas autorisées.

Au moment de l'analyse primaire de l'efficacité, la durée médiane de l'exposition au traitement était plus longue dans le groupe traité par le ribociclib (15,8 mois) que dans le groupe témoin (12 mois). L'intensité relative de la dose médiane était de 92,1 % dans le groupe traité par le ribociclib et de 100 % dans le groupe témoin.

La revue du PPEA comprend également un sommaire et une évaluation critique de la CTI soumise par le promoteur. Le promoteur a effectué une CTI puisque l'essai MONALEESA-3 ne fournit pas de comparaison avec un traitement actif pertinent. Dans la CTI, le promoteur estime l'efficacité relative (SSP) et l'innocuité du ribociclib combiné au fulvestrant comparativement à celles de traitements sélectionnés chez les femmes postménopausées atteintes d'un CSA RH-positif et HER2-négatif ayant reçu au maximum un TE antérieur contre le CSA. La CTI fournit des données pour le modèle pharmacoeconomique afin d'évaluer le rapport coût/efficacité et l'incidence budgétaire du ribociclib combiné au fulvestrant pour l'indication à l'étude.

Population étudiée : stade IV, femmes postménopausées, âge médian de 63 ans, et indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0

L'essai MONALEESA-3 a été mené auprès de 726 patientes; 484 patientes dans le groupe prenant le ribociclib combiné au fulvestrant et 242 patientes dans le groupe recevant un placebo. Dans l'ensemble, les caractéristiques au début de l'étude étaient bien équilibrées entre les groupes. L'âge médian des patientes, toutes des femmes, était de 63 ans, et 85 % étaient de race blanche. Environ les deux tiers (65 %) des patientes avaient un indice fonctionnel ECOG de 0, et le reste avait un indice de 1. Au début de l'étude, presque toutes les patientes (99 %) avaient un cancer de stade IV. Environ 60 % des patientes avaient des métastases viscérales et environ 21 % avaient des métastases osseuses seulement. Pour la majorité des patientes (78 %), plus de 12 mois s'étaient écoulés depuis leur diagnostic initial de cancer du sein primaire. Environ 19 % des patientes avaient un cancer *de novo*. La majorité des patientes avaient déjà suivi un TE; dans le groupe du ribociclib, environ 49 % des patientes avaient reçu jusqu'à un TE, comparativement à 45 % des patientes du groupe du placebo. Environ 49 % des patientes du groupe du ribociclib n'avaient jamais reçu de traitement contre leur CSA, comparativement à 53 % des patientes du groupe du placebo. Les patientes ayant subi une rechute confirmée 12 mois ou moins après la fin d'un TE adjuvant ou néoadjuvant et dont la maladie a progressé après un TE (soit avec un antiestrogène ou un IA) contre le CSA ont été exclues de l'étude. Les patientes ayant une maladie viscérale symptomatique, des métastases au système nerveux central non maîtrisées et actives, une cardiopathie non maîtrisée d'importance clinique ou une anomalie de la repolarisation cardiaque, un cancer du sein inflammatoire, ou ayant déjà reçu une chimiothérapie, du fulvestrant ou tout inhibiteur des CDK 4 et 6 ont également été exclues de l'étude.

Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la SSP et de la SG

Les principaux critères d'évaluation en matière d'efficacité examinés par le CEEP sont la SSP (évaluée par l'investigateur) et la SG. Le taux de réponse objective de la tumeur et le temps écoulé avant de recevoir la chimiothérapie sont d'autres critères d'évaluation secondaires en matière d'efficacité évalués dans l'essai MONALEESA-3; ces résultats se sont avérés cohérents avec les résultats de la SSP et de la SG.

À la date de la fin de la collecte des données pour l'analyse primaire de l'efficacité (3 novembre 2017), le suivi médian des patientes était de 20,4 mois. À cette date, on notait 361 évènements de progression parmi les participantes à l'étude, lesquels étaient moins fréquents dans le groupe prenant le ribociclib combiné au fulvestrant (n = 210; 43 % des patientes) que dans le groupe témoin

(n = 151; 62 % des patientes), ce qui représente une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,59 [intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,48 à 0,73]; P < 0,0001). La SSP médiane dans le groupe traité par le ribociclib était de 20,5 mois (IC à 95 % de 18,5 à 23,5) et de 12,8 mois dans le groupe témoin (IC à 95 % de 10,9 à 16,3). L'effet du traitement est demeuré constant dans les divers sous-groupes de patientes, y compris dans le groupe ayant déjà suivi un TE (patientes n'ayant jamais suivi de traitement : RRI = 0,58 [IC à 95 % de 0,42 à 0,80]; et jusqu'à un TE : RRI = 0,57 [IC à 95 % de 0,42 à 0,74]), un traitement antérieur par le tamoxifène (RRI = 0,62 [IC à 95 % de 0,44 à 0,87]) ou un traitement antérieur par un IA (RRI = 0,67 [IC à 95 % de 0,51 à 0,89]). L'analyse mise à jour de la SSP d'après la date de la fin de la collecte des données du 3 juin 2019, après un suivi médian de 39,4 mois, était cohérente avec l'analyse primaire de l'efficacité; la SSP médiane était de 20,6 mois dans le groupe traité par le ribociclib et de 12,8 mois dans le groupe témoin (RRI = 0,59 [IC à 95 % de 0,49 à 0,71]).

Le critère d'évaluation secondaire de la SG a été évalué lors de trois analyses intermédiaires planifiées; la première au moment de l'évaluation de la SSP (161 décès anticipés), la deuxième après 263 décès et la troisième après 351 décès. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de la SG à la date de la fin de la collecte des données pour l'analyse primaire, alors que 15 % des patientes (n = 70) du groupe recevant le ribociclib et 21 % des patientes (n = 50) du groupe témoin étaient décédées. Au moment de la deuxième analyse intermédiaire planifiée (3 juin 2019), il y avait un total de 275 décès; 35 % des patientes (n = 167) du groupe prenant le ribociclib comparativement à 45 % des patientes (n = 108) du groupe témoin. La différence est statistiquement significative (RRI = 0,72 [IC à 95 % de 0,57 à 0,92]; P = 0,00455) puisque la valeur de p a dépassé le seuil d'arrêt prédéfini de O'Brien-Fleming de P < 0,01129. La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe recevant le ribociclib et était de 40,0 mois (IC à 95 % de 37,0 mois à non estimable) dans le groupe témoin. Selon les analyses par sous-groupes prédéterminés de la SG, l'effet du traitement est demeuré constant dans les divers sous-groupes, y compris d'après les analyses fondées sur l'intention de traitement (traitement de première intention : RRI = 0,70 [IC à 95 % de 0,48 à 1,02] et rechute précoce ou traitement de deuxième intention : RRI = 0,73 [IC à 95 % de 0,53 à 1,00]).

Résultats rapportés par les patients : pas de détérioration de la QV

Les résultats rapportés par les patients ont été évalués dans l'essai MONALEESA-3 au moyen du questionnaire EORTC-QLQ-C30, de l'échelle de douleur BPI-SF et de l'EVA EQ-5D-5L. La QV liée à la santé était un critère d'évaluation exploratoire de l'essai, et le principal résultat d'intérêt rapporté par les patients était le temps écoulé avant une détérioration de 10 % de l'échelle de l'état de santé général et de la QV de l'EORTC-QLQ-C30. Aucune différence minimale importante sur le plan clinique n'a été précisée pour les instruments d'évaluation de la QV liée à la santé. Une détérioration de 10 % à une échelle évaluée était définie par une diminution du résultat d'au moins 10 % comparativement au début de l'étude, sans amélioration subséquente supérieure à ce seuil durant la période de traitement, ou par le décès, quelle qu'en soit la cause. Quelque 93 % des patientes de l'essai MONALEESA-3 ont réalisé l'évaluation de départ pour l'EORTC-QLQ-C30; cependant, au moment d'effectuer l'évaluation de fin du traitement, les données n'étaient disponibles que pour 41 % des patientes. Le RRI pour la détérioration de l'état de santé général et de la QV était de 0,80 (IC à 95 % de 0,60 à 1,05), ce qui favorise numériquement le ribociclib combiné au fulvestrant, mais l'IC n'indique aucune différence statistique entre les groupes de traitement. Des résultats semblables ont été observés à l'égard du temps écoulé jusqu'à la détérioration dans les autres sous-échelles du QLQ-C30, les sous-échelles de douleur du BPI-SF et l'EVA EQ-5D-5L.

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

Comme l'essai MONALEESA-3 ne comprend pas de comparaison avec un traitement actif pertinent, le promoteur a effectué une CTI pour estimer l'efficacité relative (SSP) et l'innocuité du ribociclib combiné au fulvestrant comparativement à celles d'autres traitements chez les patientes atteintes d'un CSA RH-positif et HER2-négatif. La CTI a été effectuée afin de fournir des données pour le modèle pharmacoéconomique qui appuie la demande de remboursement. Les essais admissibles proviennent d'une revue systématique de bases de données électroniques effectuée en avril 2018 visant à répertorier des ECR, en plus d'essais trouvés par l'entremise d'une revue plus ciblée de la littérature. La CTI de la SSP a été effectuée au moyen de la méthode Bucher, alors que les EI ont été évalués au moyen d'une comparaison naïve (sans comparateur commun). Le promoteur a effectué plusieurs CTI, chacune auprès d'une population de patientes différente provenant de l'essai MONALEESA-3 : l'ensemble de la population de l'étude, les patientes présentant une sensibilité au TE et recevant un traitement de première intention (groupe excluant les patientes dont l'intervalle sans maladie a été de moins de 12 mois après le traitement adjuvant ou néoadjuvant), les patientes présentant une résistance au TE et dont la maladie était réfractaire au TE de première intention ou recevant un traitement de deuxième intention, ou les patientes recevant un traitement de deuxième intention seulement. La CTI englobe un total de 16 essais et évalue les traitements, dont les traitements à base d'inhibiteurs des CDK 4 et 6 (palbociclib ou abémaciclib), les IA, le fulvestrant, le tamoxifène, et l'évérolimus avec ou sans exémestane. Les comparaisons de traitements dépendaient des essais qui pouvaient être mis en relation dans chaque réseau de données probantes. Les essais n'étaient pas tous axés sur une population postménopausée; cependant, lorsque possible, les auteurs ont essayé d'obtenir des données de sous-groupes sur ces patientes. Pour l'ensemble de la population, les résultats des CTI montrent que les trois inhibiteurs des CDK 4 et 6, lorsqu'ils sont combinés au fulvestrant, procurent

un prolongement statistiquement significatif de la SSP comparativement au fulvestrant seul. La combinaison du ribociclib et du fulvestrant s'est également avérée supérieure à l'exémestane en monothérapie, et il n'y a pas de différence claire entre l'efficacité du ribociclib combiné au fulvestrant et celle du palbociclib combiné au fulvestrant, ou de l'abémaciclib combiné au fulvestrant. Comme il n'y avait pas d'essais sur le palbociclib ou l'abémaciclib combiné au fulvestrant en traitement de première intention (sensibilité au TE), les comparaisons pour ce sous-groupe de patientes ont été faites entre le ribociclib combiné au fulvestrant et les inhibiteurs des CDK 4 et 6 combinés à un IA; il n'y a aucune différence probante entre l'efficacité du ribociclib combiné au fulvestrant et celle des autres inhibiteurs des CDK 4 et 6 combinés à un IA. Les résultats des CTI pour le traitement de deuxième intention (résistance au TE) et les sous-groupes réfractaires au TE sont semblables puisque ces sous-groupes utilisent le même réseau de données probantes; les résultats ne montrent aucune différence entre l'efficacité du ribociclib combiné au fulvestrant et celle des autres inhibiteurs des CDK 4 et 6 combinés au fulvestrant ou de l'évérolimus combiné à l'exémestane. Aucune conclusion n'a pu être tirée au sujet des effets néfastes relatifs des inhibiteurs des CDK 4 et 6, puisqu'une comparaison naïve seulement a été présentée; cependant, diverses cytopénies, en particulier la neutropénie, semblent être associées aux inhibiteurs des CDK 4 et 6. L'équipe de la méthodologie du PPEA considère que l'hétérogénéité significative concernant la population des essais inclus est une limite importante des CTI; on remarque des différences notables entre les essais quant au statut ménopausique, au traitement endocrinien combiné, à l'intervalle sans maladie, à l'inclusion de patients ayant un CSA *de novo* et à l'intention de traitement. De plus, des informations sur d'autres caractéristiques importantes des patients et des essais (données démographiques, lieux des études, définition de la SSP, calendrier des évaluations, durée médiane du suivi) n'étaient pas disponibles. Dans l'ensemble, les résultats des CTI devraient être interprétés avec prudence étant donné l'hétérogénéité importante entre les essais qui peut nuire à leur comparabilité avec l'essai MONALEESA-3 et produire des estimations faussées de l'effet relatif du traitement.

Innocuité : toxicité accrue comparativement au fulvestrant seul, effets néfastes notables, dont la neutropénie et d'autres cytopénies

Des EI de tous grades sont survenus chez 99 % des patientes traitées par le ribociclib et chez 96 % des patientes du groupe témoin. Des EI de grade 3 ou 4 sont survenus chez 78 % des patientes traitées par le ribociclib et chez 30 % des patientes traitées par le placebo. L'EI le plus fréquent est la neutropénie, qui est survenue chez 70 % des patientes traitées par le ribociclib et chez 2 % des patientes traitées par le placebo. La neutropénie de grade 4 est survenue chez 7 % des patientes recevant le ribociclib, alors qu'aucun cas n'a été déclaré parmi les patientes recevant le placebo. D'autres cytopénies sont également survenues plus fréquemment dans le groupe traité par le ribociclib, dont l'anémie (17 % par rapport à 5 %) et la leucopénie (28 % par rapport à 2 %). Les EI dont la différence de fréquence entre les groupes est d'au moins 10 % sont les nausées (45 % par rapport à 28 %) et les vomissements (27 % par rapport à 13 %), la constipation (25 % par rapport à 12 %) et l'alopécie (19 % par rapport à 5 %). La prolongation de l'intervalle QT est survenue chez 7 % des patientes du groupe prenant le ribociclib comparativement à moins de 1 % des patientes du groupe témoin. Il n'y a pas eu de cas de torsades de pointe.

Les EI sont la raison la plus courante des réductions de la dose; 33 % des patientes prenant le ribociclib ayant eu au moins une réduction de dose comparativement à 3 % du groupe témoin. Des EI graves sont survenus chez 29 % des patientes traitées par le ribociclib et chez 17 % des patientes traitées par le placebo. Parmi ces événements, 11 % de ceux survenus dans le groupe traité par le ribociclib et 3 % dans le groupe témoins sont attribués au médicament à l'étude. Le retrait en raison des EI a été observé plus souvent dans le groupe traité par le ribociclib (17 %) que dans le groupe témoin (6 %). Il était principalement causé par des augmentations du SGPT ou du SGOT.

Treize décès (2,7 %) sont survenus dans le groupe traité par le ribociclib et huit (3,3 %) dans le groupe témoin durant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement. La plupart des décès (sept dans chaque groupe) sont attribuables à la progression de la maladie; cependant, on soupçonne que le décès d'une patiente traitée par le ribociclib est associé au traitement à l'étude. Cette patiente est décédée d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë et avait des métastases au poumon au début de l'étude. Les données sur les effets néfastes mises à jour d'après un suivi plus long montrent que les EI concordent avec ceux de l'analyse primaire.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin d'options de traitement additionnelles

Le cancer du sein est la forme la plus fréquente de tumeur maligne diagnostiquée chez les Canadiennes : on estime que 26 300 nouveaux cas et 5 000 décès sont survenus en 2019. Même les femmes guéries d'un cancer du sein précoce seront toujours vulnérables à l'apparition de métastases malgré les 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 patients est d'environ deux à trois ans. En l'absence de progression rapide de la maladie ou de dysfonctionnement important d'un organe, le TE est habituellement considéré comme le traitement palliatif de première intention contre le cancer RH-positif et HER2-négatif, 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 (comme le tamoxifène), les IA (comme l'anastrozole, le létrozole et l'exémestane), les antagonistes sélectifs des récepteurs des estrogènes (comme le fulvestrant), et la combinaison de ces traitements

avec un inhibiteur des CDK 4 et 6 (comme le palbociclib, le ribociclib et l'abémaciclib). Pour les patients qui ne reçoivent pas de traitement à base d'inhibiteurs des CDK en première intention, les principaux TE de deuxième intention sont l'exémestane avec ou sans évérolimus, le tamoxifène, ou le fulvestrant seul. Actuellement, le fulvestrant n'est pas remboursé partout au Canada et est donc seulement accessible s'il est payé par une assurance privée ou par le patient dans la plupart des provinces et territoires. Malheureusement, tous les cancers du sein hormonosensibles développent inévitablement une résistance acquise au TE, ce qui requiert un changement de traitement systémique, d'où le besoin d'avoir des options de traitement additionnelles.

Commentaires de cliniciens inscrits : préférence pour le ribociclib par rapport aux autres inhibiteurs des CDK 4 et 6

Deux cliniciens ont soumis un document conjoint au nom d'Action Cancer Ontario (ACO) sur l'utilisation du ribociclib en combinaison avec le fulvestrant dans le traitement des femmes postménopausées atteintes d'un CSA RH-positif et HER2-négatif. Ils ont indiqué qu'en deuxième intention, les inhibiteurs des CDK 4 et 6 ne sont actuellement pas financés. D'après l'essai MONALEESA-3, les cliniciens affirment que la combinaison du ribociclib et du fulvestrant est supérieure au fulvestrant seul et possède un profil d'innocuité et de tolérabilité acceptable. De plus, ils la préfèrent à l'abémaciclib et au palbociclib chez les patientes n'ayant jamais suivi de traitement endocrinien. L'abémaciclib entraîne plus d'effets toxiques et, bien que le palbociclib détienne le profil de toxicité le plus acceptable, les données probantes appuient l'utilisation du ribociclib. Les cliniciens d'ACO sont d'avis qu'il n'y a pas assez de données probantes pour élargir l'utilisation du ribociclib combiné au fulvestrant aux patients atteints d'un cancer HER2-positif; cependant, ils notent que les hommes atteints d'un cancer du sein devraient y avoir accès malgré les données probantes très limitées sur l'utilisation du fulvestrant chez les hommes. Ils ont souligné que les hommes n'étaient pas exclus de l'essai MONALEESA-3, mais qu'aucun n'y a participé. Les cliniciens ont mentionné que le ribociclib est contraindiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au médicament ou à un ingrédient qui le compose et chez les patients présentant une prolongation de l'intervalle QT pathologique ou y étant vulnérables. Le fulvestrant est quant à lui contraindiqué chez les patients ayant des hypersensibilités au médicament ou à ses excipients et chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Expérience des patients atteints d'un CSA RH-positif, HER2-négatif : les symptômes de fatigue et de douleur nuisent à la QV, et les répercussions financières influencent la QV et les décisions thérapeutiques

Le RCCS et Rethink Breast Cancer ont fourni des commentaires de patients. 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 patients présentait des métastases aux os, au foie et aux poumons, et une petite proportion présentait des métastases au cerveau. Les patients du RCCS ont indiqué avoir subi une chirurgie, une chimiothérapie, de la radiothérapie ou une hormonothérapie pour traiter leur cancer. Rethink Breast Cancer a indiqué que les traitements les plus courants en ce moment sont le létrozole, suivi du tamoxifène, de la goséréline et de l'anastrozole. La fatigue, la numération globulaire faible et l'insomnie sont les effets secondaires les plus couramment déclarés des traitements actuels, la fatigue étant citée comme le plus difficile à tolérer. Une large proportion de patients a aussi mentionné les répercussions financières de leur cancer et des traitements, et la majorité a indiqué 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 patients par rapport à leur cancer sont la gestion de la douleur et la gestion des effets secondaires de la chimiothérapie. Les patients 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 de traitement). Les patients ont exprimé un fort désir de ne pas suivre de chimiothérapie.

Valeurs, expériences et attentes des patients 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 patients 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 patients se sont dits prêts à tolérer certains impacts ou un impact modéré des effets secondaires sur leur QV afin de prolonger leur espérance de vie. De plus, les patients ont souligné l'importance de l'accès à de multiples options de traitement afin de pouvoir faire un choix personnel selon leurs préférences.

Rethink Breast Cancer et le RCCS n'ont pas trouvé de patients ayant une expérience concrète du ribociclib combiné au fulvestrant, mais ont rapporté l'expérience de patients ayant pris le ribociclib en TE initial. Certains patients ont indiqué que le ribociclib avait atténué leurs symptômes du cancer (fatigue, perte d'appétit et dyspnée) et amélioré leur QV. Les patients ont déclaré ressentir des effets secondaires (fatigue, douleur au dos et aux articulations, neutropénie et diarrhée) qui étaient toutefois gérables. Les patients ont également mentionné que le traitement avait permis de stabiliser et de maîtriser leur maladie.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : les analyses du rapport cout/efficacité et du rapport cout/utilité du ribociclib combiné au fulvestrant comparativement à ceux du fulvestrant seul dans l'ensemble de la population de l'étude ont été 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 combiné au fulvestrant comparativement à ceux du fulvestrant seul dans le traitement des femmes postménopausées atteintes d'un CSA RH-positif et HER2-négatif ayant reçu au maximum un TE pour traiter leur cancer avancé. Le modèle a la capacité d'estimer le rapport cout/efficacité du ribociclib combiné au fulvestrant pour l'ensemble de la population de l'essai MONALEESA-3 ainsi que pour les sous-groupes de patientes le recevant en première intention (sensibilité au TE) et en deuxième intention (résistance au TE).

Pour comparer le rapport cout/efficacité du ribociclib combiné au fulvestrant à celle d'autres traitements comparateurs pertinents, le promoteur a fourni à la demande du PPEA un modèle mis à jour qui comprend des traitements à base d'inhibiteurs des CDK 4 et 6 (palbociclib et abémaciclib combiné à un IA ou au fulvestrant).

Fondement du modèle économique : données cliniques et économiques

Le promoteur a soumis un modèle de cohorte de semi-Markov formé de trois états de santé (SSP, survie postprogression et décès) comprenant 66 états temporaires dits « tunnels » afin de 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 est fondée sur des données de deux différentes dates de collecte de données de l'essai MONALEESA-3; les données sur l'efficacité clinique (SSP et SG) et la durée du traitement sont basées sur la date de fin de collecte du 3 juin 2019, alors que les données sur l'utilité de la santé et l'innocuité sont basées sur la date de fin de collecte du 30 novembre 2017. Les estimations de l'efficacité relative des traitements comparateurs sont tirées de la CTI mise à jour 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 postprogression, 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 milligramme et 253,95 \$ par jour. À la dose 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.

Le fulvestrant coûte 1,98 \$ le milligramme et 990,92 \$ par jour. À la dose recommandée de 500 mg (deux injections de 5 ml) le premier jour de chaque cycle de 28 jours en plus d'une dose au jour 15 du premier cycle, le fulvestrant coûte 1 981,84 \$ par cycle de 28 jours pour le premier cycle et 990,92 \$ par la suite.

Le cout du ribociclib en combinaison avec le fulvestrant est de :

- 2 235,79 \$ le premier cycle
- 1 244,87 \$ les cycles subséquents
- 8 305,71 \$ le traitement de 28 jours

Estimation du rapport cout/efficacité : incertitude élevée face au rapport cout/efficacité du ribociclib combiné au fulvestrant, besoin d'une réduction du prix

Selon l'analyse de référence (probabiliste) du promoteur, laquelle tient compte de l'ensemble de la population de l'essai MONALEESA-3, la combinaison du ribociclib et du fulvestrant entraînerait des couts différentiels de 151 324 \$ et des bénéfices différentiels de 1,19 année de vie supplémentaire et 0,96 AVAQ sur un horizon temporel de 15 ans, ce qui donne un rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de 157 293 \$ par AVAQ. Les analyses de sensibilité et de cas effectuées par le promoteur démontrent que les résultats sont principalement 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 et du fulvestrant soit rentable à un seuil de disposition à payer de 100 000 \$ par AVAQ est de 0 %.

À la demande du GOE, le promoteur a fourni une analyse de cas qui tient compte de tous les inhibiteurs des CDK 4 et 6, dont le palbociclib et l'abémaciclib, et de leur combinaison avec un IA ou le fulvestrant. Selon l'analyse séquentielle, l'exémestane et le fulvestrant sont dominés par le létrozole, puisqu'ils sont plus dispendieux et procurent un gain d'AVAQ moindre; et le ribociclib combiné au fulvestrant et l'abémaciclib combiné au fulvestrant sont fortement dominés (c.-à-d. qu'ils avaient un RCUD plus élevé que le deuxième traitement le plus efficace) par le palbociclib combiné au fulvestrant. De plus, la combinaison de l'évérolimus et de l'exémestane est rentable comparativement au létrozole si le seuil de disposition à payer est de moins de 28 137 \$ l'AVAQ; le

tamoxifène est rentable si le seuil de disposition à payer se situe entre 28 137 \$ et 157 665 \$ l'AVAQ; et la combinaison du palbociclib et du fulvestrant est rentable si le seuil de disposition à payer se situe entre 157 665 \$ et 251 367 \$ l'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 est fondée sur une CTI comprenant des essais menés auprès de populations de patients très hétérogènes.

Le GOE a relevé plusieurs limites de l'évaluation économique soumise, dont les suivantes :

- Efficacité comparative du ribociclib combiné au fulvestrant et du fulvestrant seul dans les sous-groupes de patientes présentant une sensibilité et une résistance au TE : bien que le modèle soumis ait la capacité d'estimer le rapport cout/efficacité du ribociclib combiné au fulvestrant par rapport à celui des traitements comparateurs pour l'ensemble de la population et pour les sous-groupes de patientes présentant une sensibilité et une résistance au TE de l'essai MONALEESA-3, le GOE considère que les analyses par sous-groupes sont de nature exploratoire puisque l'essai n'a pas été conçu avec la puissance statistique nécessaire pour déceler les effets du traitement dans les sous-groupes, ce qui augmente l'incertitude des estimations du rapport cout/efficacité différentiel pour les sous-groupes de patientes présentant une sensibilité et une résistance au TE.
- Incertitude élevée concernant l'extrapolation à long terme de l'efficacité du traitement : les données de l'essai fondées sur un suivi de 27 mois ont été utilisées pour prévoir la SSP et le laps de temps écoulé avant l'interruption du traitement ou le décès sur un horizon temporel de 15 ans; de plus, le GOE craint que les modèles de survie paramétriques utilisés pour prévoir la SSP et le laps de temps écoulé avant l'interruption du traitement soient mal adaptés aux données observées, ce qui rend la prévision de la survie hautement incertaine.
- Préoccupation relative à la méthode utilisée pour établir les probabilités de transition d'un patient de la SSP au 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 être dépendantes de la SSP.
- Hypothèses inadéquates quant au cout des soins de fin de vie : selon le modèle, le cout des soins de fin de vie pour les patients atteints d'un CSA est équivalent à celui des patients atteints d'un cancer de l'œsophage; cependant, étant donné les différences de traitement et de cheminement des soins entre chaque cancer, un cout beaucoup plus élevé devrait être utilisé pour le CSA.
- On suppose que le décrétement de l'utilité de la santé et les couts associés à la baisse de la leucocytémie sont équivalents à ceux associés à la neutropénie fébrile : selon le GOC, cette hypothèse est inadéquate et surestime probablement l'effet de la réduction de la leucocytémie.
- Le GOE partage la préoccupation du promoteur concernant la CTI à l'origine des estimations du rapport cout/efficacité du ribociclib combiné au fulvestrant par rapport aux traitements comparateurs pertinents : les rapports cout/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 cout/efficacité ne soient pas fiables.

À l'exception des préoccupations relatives à la CTI, le GOE a été en mesure d'apporter des changements au modèle économique dans les réanalyses afin de pallier les limites. Ces changements sont les suivants :

- Le GOE a évalué l'incertitude quant à l'efficacité à long terme du ribociclib combiné au fulvestrant en raccourcissant l'horizon temporel et en variant le modèle de survie paramétrique utilisé pour prévoir les données sur la SSP à long terme, la survie postprogression et le laps de temps écoulé avant l'interruption du traitement.
- Le GOE suppose que la probabilité de transition de la SSP au décès est la même pour tous les traitements comparateurs.
- Le GOE suppose que le cout et le décrétement de l'utilité de la santé causés par la baisse de la leucocytémie sont les mêmes que ceux causés par l'augmentation du SGPT ou du SGOT.
- Le cout des soins de fin de vie des patients atteints d'un cancer du sein a été utilisé sous forme de cout unique dans les réanalyses.
- Des analyses de cas ont été effectuées afin de déterminer les limites supérieure et inférieure des réanalyses du GOE, et des analyses de cas pour la réduction du prix ont été effectuées à partir de l'estimation du meilleur scénario du promoteur et du GOE.

Dans l'estimation du meilleur scénario du GOE (portant sur l'ensemble de la population de l'étude), le cout différentiel du ribociclib combiné au fulvestrant est de 137 857 \$ et le bénéfice différentiel obtenu est de 0,98 année de vie et de 0,80 AVAQ sur un horizon temporel de 10 ans comparativement au fulvestrant seul, ce qui donne un RCUV de 171 723 \$ l'AVAQ, avec une marge allant de 157 226 \$ à 370 710 \$ l'AVAQ. Les principaux facteurs qui influencent les couts additionnels et l'effet clinique sont l'horizon temporel et l'extrapolation des données sur la SSP après la fin du suivi de l'étude. Les analyses de cas sur la réduction du prix montrent qu'une réduction d'au moins 50 % serait nécessaire pour que le RCUV descende sous la barre des 100 000 \$ l'AVAQ.

Le GOE conclut que les résultats du rapport cout/efficacité sont hautement incertains et dépendants du maintien du bénéfice clinique prévu du ribociclib combiné au fulvestrant au-delà du suivi de l'étude. Le rapport cout/efficacité du ribociclib combiné au fulvestrant comparé à celui d'autres inhibiteurs des CDK 4 et 6 et des traitements inclus dans la CTI devrait être interprété avec prudence puisque les résultats font l'objet de limites importantes tenant à l'hétérogénéité clinique entre les essais compris 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; incidence budgétaire possiblement sous-estimée

Le GCP a ciblé les facteurs suivants qui pourraient influencer la mise en œuvre de la recommandation de remboursement du ribociclib combiné au fulvestrant : le fardeau associé aux comprimés, puisque la dose recommandée se prend en trois comprimés; le fait que le fulvestrant n'est souvent pas financé dans les provinces; des ressources de soins de santé additionnelles seront nécessaires pour surveiller et traiter les toxicités (c.-à-d. la neutropénie et le risque de prolongation 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. Le GCP a indiqué que dans certaines provinces, les médicaments administrés par voie orale ne sont pas financés de la même manière que les médicaments administrés par voie intraveineuse, ce qui peut limiter l'accessibilité du traitement et nécessiter le recours à des programmes d'assurance médicaments qui peuvent poser un fardeau financier aux patients prenant la forme de quote-parts et de franchises. Le GCP a aussi demandé des précisions sur les facteurs associés aux traitements actuellement financés, la population de patients admissibles et la séquence des traitements. Veuillez consulter l'annexe 1 pour voir les recommandations du CEEP concernant ces questions.

Le promoteur a fourni une analyse d'impact budgétaire (AIB), d'après une approche fondée sur l'incidence, du point de vue des payeurs des soins de santé nationaux et provinciaux afin de montrer l'incidence budgétaire potentielle sur trois ans du ribociclib combiné au fulvestrant chez les femmes postménopausées atteintes d'un CSA RH-positif et HER2-négatif ayant reçu au maximum un TE pour leur cancer avancé. L'AIB comprend les patients qui deviendraient admissibles au traitement par le ribociclib combiné au fulvestrant soit en première ou en deuxième intention et tient compte des coûts associés à l'achat et à l'administration du médicament et aux frais d'exécution d'ordonnance. Selon l'AIB du promoteur, les facteurs ayant la plus grande influence sur l'AIB sont le coût du médicament, le pourcentage de patients atteints d'un CSA RH-positif, et la part de marché du ribociclib combiné au fulvestrant. Cependant, le GOE a effectué des analyses exploratoires pour évaluer l'impact d'une variété de paramètres sur l'incidence budgétaire, selon lesquelles en supposant une intensité relative de la dose de 100 % pour le ribociclib, le gaspillage des deux médicaments et la durée de traitement jouent un rôle déterminant dans l'incidence budgétaire totale sur trois ans en l'augmentant de 39,5 %, 27,5 % et 19,6 %, respectivement. Le GOE croit que l'incidence budgétaire soumise est hautement incertaine puisque le fulvestrant n'est pas couvert par la plupart des régimes d'assurance médicaments au Canada. Ainsi, l'absence de couverture publique risque de limiter la part de marché et l'incidence budgétaire du ribociclib combiné au fulvestrant.

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 ^{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 Winson Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Michael Crump, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
	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 :

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

Comme la recommandation initiale satisfait les critères de conversion rapide en recommandation finale, il n'y a pas eu de reconsidération, de délibération et de vote en vue de la recommandation finale.

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 combiné au fulvestrant dans le traitement du CSA chez les femmes postménopausées, deux membres ont déclaré avoir un conflit réel, probable ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, un de ces membres 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"> • Les résultats sur le ribociclib combiné à un IA peuvent-ils être généralisés aux : <ul style="list-style-type: none"> ○ patients atteints d'un cancer du sein inflammatoire? ○ hommes atteints d'un CSA? ○ patients atteints d'un CSA RH-positif et HER2-positif qui ne sont pas admissibles à d'autres traitements anti-HER2? ○ patients qui ont déjà été traités pour leur CSA par la chimiothérapie, le fulvestrant ou tout inhibiteur des CDK 4 et 6? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Les patients atteints d'un cancer du sein inflammatoire ont été exclus de l'essai MONALEESA-3. Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel il est cliniquement adéquat de suivre la méthodologie de l'essai MONALEESA-3 et de ne pas généraliser les données probantes aux patients atteints d'un cancer du sein inflammatoire primaire. ○ Les hommes étaient admissibles à l'essai MONALEESA-3, mais aucun n'y a participé. Comme 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-3 aux hommes atteints d'un CSA est acceptable pour cette indication. • 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 au fulvestrant aux patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif qui ne sont pas admissibles à d'autres traitements anti-HER2; par conséquent, la combinaison ne devrait pas être utilisée chez ces patients. • Aucune donnée probante n'appuie le bénéfice clinique du ribociclib combiné au fulvestrant chez les patients ayant déjà été exposés à un IA combiné à un inhibiteur des CDK 4 et 6 pour traiter un CSA. On ne sait pas si en changeant l'agent principal du TE et en poursuivant avec un traitement à base d'inhibiteurs des CDK 4 et 6 (c.-à-d. changer un IA pour le fulvestrant), on peut obtenir un bénéfice clinique en deuxième intention ou au-delà du traitement. Le CEEP n'est pas d'accord avec le GOC et ne recommanderait pas l'utilisation du ribociclib et du fulvestrant chez les patients atteints d'un CSA dont la maladie a progressé lors d'une monothérapie par le fulvestrant. Bien que l'essai MONALEESA-3 n'acceptait pas les patients ayant déjà reçu de la chimiothérapie pour traiter un cancer avancé, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel il serait raisonnable d'envisager le ribociclib combiné au fulvestrant comme option de traitement après une chimiothérapie de première intention.
<ul style="list-style-type: none"> • Recommandation sur le bienfondé des mesures suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ○ l'ajout du ribociclib chez les patients qui suivent déjà un TE (p. ex. par le fulvestrant), mais dont la maladie n'a pas encore progressé; ○ le remplacement du TE par le ribociclib chez les patients dont la maladie n'a pas encore progressé; ○ le remplacement du ribociclib par l'abémaciclib ou le palbociclib pour l'indication respective si un patient est intolérant à l'un des traitements; ○ la poursuite du traitement en cas d'oligoprogression. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Le CEEP convient qu'il serait raisonnable, dans la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement, d'ajouter le ribociclib au TE chez les patients qui prenaient le fulvestrant et dont la maladie n'a pas progressé (mesure acceptable à court terme pour une durée limitée). ○ Le CEEP convient qu'un changement de TE pourrait être envisagé; cependant, il serait aussi raisonnable de poursuivre le traitement de première intention, et de réserver le ribociclib combiné au fulvestrant au traitement de deuxième intention lors de la progression de la maladie. ○ Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel le changement d'un inhibiteur des CDK 4 et 6 (abémaciclib ou palbociclib) pour le ribociclib (ou l'inverse) serait raisonnable si un patient est intolérant au médicament; le choix de l'inhibiteur des CDK 4 et 6 dépendra probablement de la cause de l'intolérance. ○ Comme le GOC, le CEEP croit que si un patient présente une oligoprogression, mais tire un bénéfice clinique général de l'avis du clinicien traitant, la poursuite du traitement par le ribociclib combiné au fulvestrant serait raisonnable.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Y a-t-il une préférence pour un inhibiteur des CDK 4 et 6 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? 	<ul style="list-style-type: none"> • Le promoteur a effectué une CTI pour estimer les effets relatifs du traitement par des combinaisons d'inhibiteurs des CDK 4 et 6 chez différents groupes de patientes de l'essai MONALEESA-3 (l'ensemble de la population de patientes, patientes présentant une sensibilité au TE [première intention], et patientes présentant une résistance au TE [deuxième intention]), mais selon une évaluation critique de cette analyse, les résultats devraient être interprétés avec prudence en raison de l'hétérogénéité des populations de patients entre les essais inclus, qui pourrait jouer sur leur comparabilité à l'essai MONALEESA-3 et mener à des estimations faussées de l'effet relatif du traitement. Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel bien que la plupart des cliniciens considèrent que les inhibiteurs des CDK 4 et 6 sont équivalents sur leur 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 médicament est préférable à un autre pour certains patients. Le palbociclib ne requiert pas d'EGC régulier ou 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.
<ul style="list-style-type: none"> • Recommandation sur la séquence adéquate de tous les traitements disponibles pour les patients atteints d'un CSA RH-positif et HER2-négatif : <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 patients n'ayant jamais suivi de TE? ○ Quels traitements les patients peuvent-ils recevoir après un traitement par le ribociclib combiné au fulvestrant? ○ 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 patients dont la maladie a progressé durant la prise du ribociclib ou par après? ○ Quelle est la séquence recommandée pour l'évérolimus et l'exémestane? 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 patients ayant une sensibilité au TE, et, chez cette population de patients, la décision relative au traitement clinique peut dépendre partiellement de l'accès au fulvestrant ainsi que d'autres facteurs comme la préférence du patient ou l'intention du traitement. • Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel les options de traitement après la progression de la maladie durant la prise du ribociclib combiné au fulvestrant peuvent inclure un IA en monothérapie (IA non stéroïdien ou stéroïdien), le tamoxifène, l'évérolimus combiné à l'exémestane, ou une chimiothérapie cytotoxique en monothérapie ou en combinaison, ainsi que les options des essais cliniques selon la disponibilité. • Aucune donnée probante n'appuie actuellement 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. • Le CEEP appuie la recommandation du GOC concernant la séquence de l'évérolimus combiné à l'exémestane : l'évérolimus combiné à l'exémestane demeure une option de traitement pour cette population de patients après la progression de la maladie durant la prise d'un inhibiteur des CDK 4 et 6; cependant, on ne sait pas si le bénéfice clinique procuré par cette combinaison est maintenu dans le cas d'une exposition antérieure aux inhibiteurs des CDK 4 et 6. Puisque les données cliniques qui appuient l'utilisation des inhibiteurs des CDK 4 et 6 en traitement de première intention sont rigoureuses, et que la majorité des patients de l'essai contrôlé randomisé BOLERO 2 qui prenaient l'évérolimus combiné à l'exémestane ont été traités en deuxième intention, la plupart des cliniciens favoriseraient la séquence de l'évérolimus et de l'exémestane après une combinaison avec un inhibiteur des CDK 4 et 6.

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