

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

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

Médicament	Ribociclib (Kisqali)
Critère de remboursement demandé	À titre d'endocrinothérapie de première intention et en association avec le létrozole dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique exprimant les récepteurs hormonaux (RH ⁺), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), chez la femme ménopausée
Demandeur	Novartis Pharma Canada
Fabricant	Novartis Pharma Canada
Date de l'avis de conformité	2 mars 2018
Date de présentation de la demande	17 octobre 2017
Parution de la recommandation initiale	29 mars 2018
Parution de la recommandation finale	18 avril 2018

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

À l'issue de l'évaluation des commentaires formulés par les intervenants admissibles, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale respecte les critères de conversion rapide en recommandation finale et qu'un nouvel examen ne s'impose pas.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patiente, par mois (28 jours) : Prix soumis Ribociclib : 99,20 \$ par comprimé de 200 mg	Cout du ribociclib : <ul style="list-style-type: none"> 6 249,99 \$ par cycle de 28 jours

Recommandation du CEEP	
	<p>Le CEEP recommande le remboursement du ribociclib (Kisqali) en association avec le létrozole dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique exprimant les récepteurs hormonaux (RH⁺), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), chez la femme ménopausée n'ayant jamais reçu de traitement contre la maladie au stade avancé ou métastatique, mais seulement si les conditions suivantes sont remplies :</p> <ul style="list-style-type: none"> améliorer le rapport cout/efficacité pour en arriver à un niveau acceptable; traiter la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire). <p>Si les conditions mentionnées ci-dessus ne peuvent être remplies, le CEEP ne recommande pas le remboursement du ribociclib en association avec le létrozole. Le traitement devrait 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 présenté de résistance à un traitement antérieur néoadjuvant ou adjuvant par un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) (c.-à-d., exemptes de maladie depuis au moins un an après avoir terminé un traitement adjuvant par un IANS), ni avoir de métastases au système nerveux central dont la prolifération est active ou anarchique.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net modéré du traitement par le ribociclib en association avec le létrozole par rapport au létrozole en monothérapie sur la base d'une amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la survie sans progression (SSP), d'un profil de toxicité gérable, mais non négligeable, et d'une absence de diminution importante de la qualité de vie (QDV). Toutefois, l'évaluation du bénéfice clinique net par le Comité est atténuée par le manque, à ce stade-ci, de données probantes qui démontrent une amélioration statistiquement significative de la survie globale (SG).</p> <p>Le CEEP est d'avis que le ribociclib utilisé en association avec le létrozole s'aligne sur les valeurs des patientes, car il retarde la progression de la maladie, s'administre par voie orale, a des effets secondaires gérables, constitue une option thérapeutique supplémentaire et ne diminue pas la QDV.</p> <p>Le CEEP en arrive à la conclusion qu'au prix indiqué, le traitement combinant le ribociclib et le létrozole n'est pas rentable par rapport au létrozole en monothérapie. Il souligne que l'impact budgétaire potentiel du ribociclib utilisé en association avec le létrozole est sous-estimé et serait important.</p> <p>Le CEEP est très préoccupé par la capacité des provinces et des territoires à mettre en œuvre le remboursement du ribociclib en association avec le létrozole en raison de la possibilité d'un nombre important de patientes admissibles à ce traitement et des</p>

	<p>ressources supplémentaires en soins de santé nécessaires pour assurer la surveillance et la prise en charge des effets toxiques (p. ex., visites fréquentes à la clinique, bilan sanguin, électrocardiogrammes [ECG], soins infirmiers et pharmaceutiques) comparativement au létrozole en monothérapie.</p>
<p>Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes</p>	<p>Ententes sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité et diminuer l'impact budgétaire Étant donné que le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net modéré du ribociclib en association avec le létrozole, les provinces et les territoires voudront peut-être envisager des ententes de prix qui permettraient d'améliorer le rapport cout/efficacité et l'impact budgétaire de ce traitement combiné pour en arriver à un niveau acceptable. Le Comité fait remarquer qu'une réduction importante du prix du ribociclib serait nécessaire pour améliorer le rapport cout/efficacité afin qu'il atteigne un niveau acceptable et diminuer l'impact budgétaire important prévu.</p> <p>Besoin limité dans le temps du ribociclib en association avec le létrozole chez les patientes actuellement en traitement de première intention par le létrozole seulement Au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du ribociclib en association avec le létrozole, les provinces et territoires pourraient envisager d'aborder la question du besoin à court terme et limité dans le temps d'offrir le ribociclib en association avec le létrozole aux patientes ménopausées qui ne présentent pas de résistance à un traitement néoadjuvant ou adjuvant par un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) (c.-à-d., exemptes de maladie depuis au moins un an après avoir terminé un traitement adjuvant par un IANS) et qui ont amorcé récemment une endocrinothérapie de première intention par le létrozole seulement pour le traitement d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique.</p> <p>Possibilité de généralisation des résultats aux hommes atteints d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique Le CEEP fait remarquer que la possibilité de généraliser les résultats de l'essai MONALEESA-2 aux hommes pourrait être plausible, mais comme ils n'ont pas fait partie de cet essai, il manque de données probantes directes à ce stade-ci. Il est peu probable que des essais visant précisément cette population peu nombreuse de patients ne soient réalisés, et aucun fondement biologique ne permet de présumer que les résultats du traitement combiné ribociclib et létrozole seraient différents entre les hommes et les femmes atteints d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique.</p> <p>Choix de l'inhibiteur de l'aromatase en association avec le ribociclib Le CEEP est d'avis que le ribociclib doit être utilisé en association avec le létrozole compte tenu des données probantes disponibles de l'essai clinique comparatif randomisé (ECR). Toutefois, il estime que chez les patientes intolérantes au létrozole, il serait acceptable d'utiliser un autre inhibiteur de l'aromatase en association avec le ribociclib si aucune progression de la maladie n'est survenue au cours du traitement combiné létrozole plus ribociclib.</p> <p>Ordre des traitements du cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique Le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation éclairée sur l'ordre optimal des traitements par le ribociclib en association avec le létrozole et par l'évérolimus en association avec l'exémestane, car il constate qu'à ce jour, il n'existe aucune donnée probante permettant d'éclaircir cette situation clinique. Toutefois, il reconnaît que les provinces devront aborder cette question lors de la mise en œuvre du remboursement du ribociclib en association avec le létrozole et fait remarquer qu'une approche nationale visant à élaborer des lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes serait utile.</p> <p>Administration par voie orale du ribociclib Le Comité fait remarquer que comme il s'agit d'un médicament administré par voie orale, le ribociclib peut être plus facilement administré aux patientes que les traitements par voie intraveineuse, que ce soit dans un contexte rural ou urbain. Toutefois, il constate que dans les provinces où les mécanismes de remboursement des anticancéreux</p>

administrés par voie orale et intraveineuse sont différents, l'accessibilité des patientes aux traitements par voie orale peut être limitée et associée à des quoteparts et à des franchises.

Facteurs qui influent sur l'impact budgétaire et la faisabilité de l'adoption

Le CEEP fait état du coût élevé du ribociclib, du volume prévu de patientes et des ressources supplémentaires en soins de santé nécessaires pour assurer la surveillance et la prise en charge des effets toxiques associés au traitement combiné comme étant des défis majeurs relatifs à la mise en œuvre de la recommandation. Il en arrive à la conclusion que l'impact budgétaire et les répercussions sur les ressources existantes en soins de santé sont sous-estimés et seraient importants.

Perte de médicament associée aux modifications posologiques

Le CEEP constate qu'il se peut que des patientes ne reçoivent pas la dose complète de ribociclib selon le protocole en raison de réductions de dose, comme celles mentionnées dans l'essai MONALEESA-2. Il considère que chaque patiente se verrait remettre un nombre donné de comprimés par mois, ce qui pourrait entraîner une certaine perte, car il est peu probable que les comprimés qui n'auraient pas été pris à cause des réductions de dose soient pris en compte lors de la prochaine remise de médicaments à la patiente.

Garantir une capacité de prise en charge des effets toxiques du ribociclib

Étant donné les risques de toxicité du ribociclib et le volume prévu de patientes, le CEEP note que les provinces et territoires devraient envisager l'élaboration de lignes directrices ou de marches à suivre, de même que des infrastructures comme des lieux de soins cliniques, pour assurer la surveillance et la prise en charge des effets toxiques chez les patientes traitées par le ribociclib.

Choix entre les inhibiteurs sélectifs des kinases dépendantes des cyclines : ribociclib et palbociclib

Le CEEP constate qu'à l'heure actuelle, les données probantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation éclairée concernant le choix entre le ribociclib ou le palbociclib en association avec le létrozole dans le traitement du cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique chez la femme ménopausée n'ayant jamais reçu de traitement contre la maladie au stade avancé ou métastatique. Toutefois, il estime qu'étant donné l'efficacité et les coûts semblables de ces deux schémas thérapeutiques, il est probable que dans les conditions réelles, le rapport coût/efficacité soit relativement semblable pour l'association ribociclib et létrozole et l'association palbociclib et létrozole. Il constate que le choix entre ces deux médicaments dépendra sans doute du coût global relatif, de l'accessibilité au traitement, des valeurs et des préférences des patientes et de facteurs cliniques comme la tolérance aux effets indésirables.

Remarque : Les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le Résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

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 demeure la forme la plus fréquente de tumeur maligne diagnostiquée chez les Canadiennes, alors que quelque 26 300 nouveaux cas et 5 000 décès sont à prévoir en 2017. Environ 75 % des cancers du sein surexpriment les récepteurs des estrogènes ou de la progestérone ou les deux. Le cancer du sein avancé ou métastatique demeure incurable, l'espérance de vie médiane étant de deux à trois ans, et il est traité par voie générale dans une visée palliative, c'est-à-dire que le traitement a pour but de prolonger la vie tout en maintenant ou en améliorant la QDV. L'endocrinothérapie est souvent envisagée comme traitement palliatif de première intention dans les cas de maladie HR⁺ et HER2⁻. Les options thérapeutiques utilisées couramment sont les modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes (p. ex., tamoxifène), les inhibiteurs de l'aromatase (p. ex., anastrozole, létrozole ou exémestane), les antagonistes sélectifs des récepteurs des estrogènes (p. ex., fulvestrant) et, plus rarement, les progestatifs (p. ex., acétate de mégestrol). Le CEEP est d'accord avec le Groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA sur le fait que la plupart des cancers du sein hormonodépendants acquièrent inévitablement une résistance à l'hormonothérapie et que de nouveaux traitements efficaces qui améliorent la survie, présentant des profils de toxicité plus favorables et améliorant la QDV sont nécessaires pour les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique.

Le CEEP a délibéré sur les résultats d'un essai clinique comparatif avec placebo et randomisé de phase III (MONALEESA-2) qui évalue l'efficacité et l'innocuité du ribociclib en association avec le létrozole comparativement au placebo en association avec le létrozole comme traitement de première intention chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique. Les résultats relatifs à la SSP, le critère d'évaluation principal de l'essai, favorisent le ribociclib en association avec le létrozole de façon importante sur les plans statistique et clinique. En outre, les résultats relatifs à la réponse tumorale, dont le taux de réponse globale, sont également statistiquement significatifs en faveur du ribociclib. Les résultats relatifs à la SG (un des critères d'évaluation secondaires) ne sont pas encore définitifs et lorsqu'ils le seront, ils pourraient être faussés par le vaste choix de traitements offerts aux patientes en présence d'une progression de la maladie. Le Comité est d'accord avec le GOC sur le fait que la SSP est un critère d'évaluation principal établi et bien accepté dans le contexte du cancer du sein avancé ou métastatique. Étant donné que les endocrinothérapies de première intention montrent des résultats sur la SSP allant de 5 à 15 mois, une augmentation de neuf mois de la SSP médiane avec le ribociclib en association avec le létrozole comparativement au placebo en association avec le létrozole est importante sur le plan clinique.

Le CEEP a délibéré sur le profil de toxicité du ribociclib en association avec le létrozole et constate que les effets toxiques sont plus fréquents comparativement au létrozole en monothérapie, notamment la neutropénie, la nausée, la diarrhée, l'alopécie, la leucopénie, les vomissements, l'anémie, l'élévation du taux de sérum glutamopyruvique transaminase et de sérum glutamooxalacétique transaminase. Bien que les événements indésirables (EI) nécessitant des interruptions de traitement et des réductions de dose soient plus nombreux dans le groupe de traitement par le ribociclib, ils entraînent rarement l'arrêt du traitement. La plupart des EI sont de gravité faible (grade 1 ou 2); toutefois, des EI de grade 3 ou de grade 4 sont survenus plus souvent dans le groupe de traitement par le ribociclib, la plupart d'entre eux étant attribuables à la neutropénie. Pour limiter le risque d'un allongement important sur le plan clinique de l'intervalle QT, l'administration concomitante de médicaments connus pour allonger cet intervalle doit être évitée. Les patientes recevant un traitement par le ribociclib nécessiteraient beaucoup plus de ressources en soins de santé pour assurer la surveillance et la prise en charge des effets toxiques (p. ex., visites fréquentes à la clinique, bilan sanguin, électrocardiogrammes [ECG], soins infirmiers et pharmaceutiques) comparativement au traitement par le létrozole seulement. Dans l'ensemble, le CEEP est d'accord avec le GOC, de même qu'avec les commentaires des cliniciens inscrits, sur le fait que bien que le ribociclib soit plus toxique que le létrozole, il serait possible en pratique clinique de prendre en charge les EI grâce à une stratégie de surveillance et à des adaptations posologiques appropriées.

Le CEEP a discuté des données relatives aux résultats rapportés par les patientes provenant de l'essai MONALEESA-2 et constate que les scores relatifs à la QDV ne montrent aucune variation importante sur le plan clinique par rapport au début de l'essai ni aucune différence importante entre les groupes de traitement. Étant donné le profil de toxicité du ribociclib en association avec le létrozole, une amélioration importante de la QDV chez cette

population de patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique serait improbable. Dans l'ensemble, le Comité est d'avis que le ribociclib en association avec le létrozole maintient la QDV chez cette population de patientes et que les EI du ribociclib utilisé en association avec le létrozole n'ont pas de répercussions importantes sur la QDV en général.

Le CEEP en arrive à la conclusion d'un bénéfice clinique net modéré pour le ribociclib en association avec le létrozole par rapport au létrozole en monothérapie à titre d'endocrinothérapie de première intention du cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique chez la femme ménopausée. Pour en arriver à cette conclusion, il a considéré les résultats importants sur le plan clinique de la SSP, le profil de toxicité gérable, mais non négligeable, l'absence d'une diminution importante de la QDV et le besoin d'options thérapeutiques qui améliorent la survie et dont le profil de toxicité est plus favorable. Toutefois, à l'heure actuelle, aucune donnée probante ne permet de montrer un bénéfice relatif à la survie avec le traitement combiné ribociclib et létrozole comparativement au létrozole en monothérapie.

Le CEEP a délibéré sur les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patientes et en arrive à la conclusion que le ribociclib s'aligne sur les valeurs des patientes. D'après les patientes, le cancer du sein avancé ou métastatique a des répercussions importantes et invalidantes (autant physiques que sociales) sur leur QDV, notamment des douleurs osseuses, de l'insomnie, de la fatigue, de la faiblesse musculaire, de l'essoufflement, des nausées et une perte d'appétit. Les patientes accordent de l'importance à l'accès à des options thérapeutiques efficaces qui permettent de maîtriser la maladie, de soulager les symptômes, d'apporter d'autres choix thérapeutiques et d'avoir une QDV meilleure que si elles devaient suivre un traitement classique de chimiothérapie dont les effets toxiques sont importants. Les patientes qui ont été traitées par le ribociclib indiquent que le traitement combiné a contribué à stabiliser et à maîtriser la maladie et que les EI étaient minimes et tolérables. Dans l'essai MONALEESA-2, la QDV est maintenue et ne montre aucune différence importante entre les groupes de traitement, et ce, malgré le profil de toxicité moins bon du traitement combiné ribociclib et létrozole par rapport au létrozole en monothérapie. Les répondantes ont également commenté la facilité d'administration du médicament par voie orale qui leur permet de suivre leur traitement à domicile et le fait que le traitement par le ribociclib requiert moins de déplacements. Ainsi, le CEEP en arrive à la conclusion que le ribociclib utilisé en association avec le létrozole s'aligne sur les valeurs des patientes.

Le Comité a délibéré sur les commentaires d'un groupe de cliniciens inscrits. Il est d'accord avec ces commentaires selon lesquels l'incidence et la population prévalente de patientes seraient élevées, soit comparables à la population examinée dans l'évaluation du PPEA au sujet du palbociclib en association avec le létrozole à titre d'endocrinothérapie de première intention du cancer du sein avancé exprimant les récepteurs des œstrogènes (ER) et n'exprimant pas les récepteurs HER2 chez la femme ménopausée. En outre, les cliniciens inscrits ont constaté que bien que le ribociclib en association avec le létrozole soit plus toxique que le létrozole en monothérapie et associé à la neutropénie asymptomatique et à l'élévation du taux de sérum glutamoxalacétique transaminase, il est considéré comme étant bien toléré dans l'ensemble. L'amélioration de la SSP est considérée comme importante, car elle retarde le moment où les patientes devront se tourner vers la chimiothérapie.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du ribociclib en association avec le létrozole et en arrive à la conclusion qu'il n'est pas rentable lorsqu'on le compare au létrozole en monothérapie comme endocrinothérapie de première intention chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique. Dans le scénario de référence soumis par le demandeur, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est plus faible que les limites inférieure et supérieure du RCED du Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA. La majorité des intrants et des hypothèses choisis pour la comparaison avec le létrozole en monothérapie sont acceptables, et le GOE a été en mesure de modifier certains intrants et de remédier aux limites de façon appropriée. Le GOE a apporté les modifications suivantes au modèle pour remédier à certaines de ses limites :

- élimination du bénéfice différentiel de survie après progression de la maladie du ribociclib en association avec le létrozole : le modèle suppose que les gains relatifs à la survie avant que la maladie n'ait progressé se reflètent après que la maladie ait progressé. Toutefois, en raison du caractère fragmentaire des données relatives à la SG et de l'avis du GOC selon lequel il n'y a aucune plausibilité biologique d'un bénéfice après la progression de la maladie, le gain de SG prévu est associé à une incertitude importante. Pour éliminer cette incertitude, le GOE a limité la durée de l'effet du traitement à la fin du suivi de l'essai, éliminant ainsi le bénéfice différentiel de survie après une progression de la maladie du ribociclib en association avec le létrozole;
- utilisation de valeurs d'utilité plus faibles après que la maladie ait progressé : le GOC a indiqué que les valeurs d'utilité observées dans l'essai MONALEESA-2 sont plus élevées que celles attendues dans la

pratique clinique. Pour explorer des valeurs d'utilité plus faibles pour la période correspondant à la progression de la maladie, le GOE a choisi d'utiliser des utilités tirées de sources documentaires et se trouvant dans la limite supérieure de la nouvelle analyse.

De plus, le Comité a discuté du fait que les coûts liés à la surveillance et à la prise en charge des effets toxiques associés au traitement combiné sont probablement sous-estimés dans le modèle économique et qu'ils seraient beaucoup plus élevés. Dans l'ensemble, il est d'accord avec les nouvelles analyses du GOE qui remédient aux limites cernées dans le modèle économique soumis. Par conséquent, il en arrive à la conclusion que le ribociclib utilisé en association avec le létrozole n'est pas rentable au prix indiqué comparativement au létrozole en monothérapie.

Pour évaluer l'efficacité comparative du ribociclib en association avec le létrozole par rapport à des comparateurs autres que celui utilisé dans l'essai MONALEESA-2 (létrozole plus placebo), le demandeur a fourni des comparaisons de traitements indirectes (CTI) qui le comparent au palbociclib en association avec le létrozole, au tamoxifène et à la chimiothérapie. Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait qu'étant donné les limites des données et des méthodes utilisées dans les CTI soumises, le manque d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) directs et l'absence de données à long terme sur la SG, l'efficacité et l'innocuité comparatives du ribociclib en association avec le létrozole par rapport à des comparateurs autres que le létrozole en monothérapie sont très incertaines. Il est d'accord avec le GOE sur le fait que les résultats des CTI sont teintés d'un degré élevé d'incertitude et que, par conséquent, ces estimations n'ont pu être utilisées pour établir des estimations fiables de RCED.

En l'absence de données plus robustes, le choix entre le ribociclib en association avec le létrozole et le palbociclib en association avec le létrozole dépendra sans doute du coût global relatif, de l'accessibilité au traitement, des valeurs et des préférences des patientes et de facteurs cliniques comme la tolérance aux effets indésirables. La comparaison des estimations du RCED utilisées dans la présente recommandation et dans celle formulée par le CEEP en 2016 concernant le palbociclib en association avec le létrozole serait sans doute faussée en raison des différences quant aux intrants et aux structures du modèle, aux hypothèses et aux méthodes utilisées. Les populations de patientes utilisées pour servir de base à la majorité des intrants du modèle de la présente demande et du modèle de la recommandation concernant le palbociclib en association avec le létrozole proviennent d'essais différents (MONALEESA-2 pour le ribociclib en association avec le létrozole; PALOMA-2 pour le palbociclib en association avec le létrozole) et la comparaison croisée des modèles économiques pour les estimations de RCED serait probablement faussée par des différences cliniques et méthodologiques non corrigées dans les essais. Toutefois, le Comité estime qu'étant donné l'efficacité et le coût semblables de ces deux schémas thérapeutiques, il est probable que dans les conditions réelles, le rapport coût/efficacité soit relativement semblable pour l'association ribociclib et létrozole et l'association palbociclib et létrozole.

Le CEEP a examiné la faisabilité de mettre en œuvre une recommandation de remboursement du ribociclib en association avec le létrozole à titre d'endocrinothérapie de première intention du cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique chez la femme ménopausée. Le coût élevé du ribociclib, la population importante de patientes admissibles et les ressources supplémentaires en soins de santé nécessaires pour assurer la surveillance et la prise en charge des effets toxiques associés au traitement combiné représentent des défis majeurs. Le ribociclib, un médicament dont le coût est élevé, doit être ajouté au traitement existant (p. ex., létrozole), et l'on pourrait s'attendre à une augmentation des coûts globaux du traitement s'il était remboursé. L'impact budgétaire soumis tient pour acquis que la majorité de la part de marché du ribociclib en association avec le létrozole proviendra du palbociclib en association avec le létrozole, ce qui semble improbable selon le GOC, car au moment de la présente évaluation, le régime public de plusieurs provinces ne rembourse pas le palbociclib en association avec le létrozole. Par conséquent, la part de marché prévue du ribociclib en association avec le létrozole est probablement sous-estimée. De plus, le nombre de patientes admissibles serait probablement plus élevé, car il y aurait un besoin à court terme et limité dans le temps d'offrir le ribociclib en association avec le létrozole aux patientes ménopausées qui reçoivent actuellement le létrozole en monothérapie pour traiter un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique. Le Comité est très préoccupé par la capacité des provinces et des territoires à mettre en œuvre le remboursement du ribociclib en association avec le létrozole étant donné la possibilité d'un nombre important de patientes admissibles à ce traitement et les ressources (p. ex., visites fréquentes à la clinique, bilan sanguin, électrocardiogrammes [ECG], soins infirmiers et pharmaceutiques) nécessaires pour assurer la surveillance et la prise en charge des effets toxiques pendant le traitement combiné. De plus, la perte de médicament associée aux modifications posologiques n'a pas été prise en compte dans l'impact budgétaire soumis. Il se peut que des patientes ne reçoivent pas la dose complète de ribociclib selon le protocole en raison de réductions de dose, comme celles mentionnées dans

l'essai MONALEESA-2. Chaque patiente se verrait remettre un nombre donné de comprimés par mois, ce qui pourrait entraîner une certaine perte, car il est peu probable que les comprimés qui n'auraient pas été pris à cause des réductions de dose soient pris en compte lors de la prochaine remise de médicaments à la patiente. Le Comité est d'avis que l'impact budgétaire soumis est grandement sous-estimé et en arrive à la conclusion qu'une réduction importante du prix du ribociclib serait nécessaire pour diminuer l'impact budgétaire. En outre, les provinces et territoires devront examiner les répercussions importantes sur les ressources disponibles, notamment le personnel clinicien, infirmier et de pharmacie, lorsqu'ils envisageront la faisabilité de l'adoption.

Le CEEP a discuté de la demande du Groupe consultatif provincial (GCP) concernant des recommandations sur plusieurs scénarios cliniques pour faciliter la mise en œuvre.

- Le Groupe consultatif provincial indique que différents inhibiteurs de l'aromatase sont offerts comme traitement de première intention du cancer du sein métastatique HR⁺ et HER2⁻, dont l'anastrozole, le létrozole et l'exémestane. Le CEEP est d'avis que le ribociclib doit être utilisé en association avec le létrozole compte tenu des données probantes disponibles de l'ECR. Toutefois, il estime que chez les patientes intolérantes au létrozole, il serait acceptable d'utiliser un autre inhibiteur de l'aromatase en association avec le ribociclib si aucune progression de la maladie n'est survenue au cours du traitement combiné létrozole plus ribociclib.
- L'essai MONALEESA-2 a exclu les sous-groupes de patientes suivants : 1) les patientes qui ont fait une rechute plus de 12 mois après avoir terminé un traitement néoadjuvant ou adjuvant par un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien; 2) les patientes ayant des métastases au système nerveux central dont la prolifération est active ou anarchique; 3) les femmes périménopausées ou préménopausées qui ont subi une ménopause chimio-induite. Le CEEP constate que les données présentées sont insuffisantes pour formuler une recommandation éclairée sur l'utilisation du ribociclib en association avec le létrozole chez ces trois sous-groupes de patientes.
- La possibilité de généraliser les résultats de l'essai MONALEESA-2 aux hommes pourrait être plausible, mais comme ils n'ont pas fait partie de cet essai, il manque des données probantes directes à ce stade-ci. Il est peu probable que des essais visant précisément cette population peu nombreuse de patients ne soient réalisés, et aucun fondement biologique ne permet de présumer que les résultats du traitement combiné ribociclib et létrozole seraient différents entre les hommes et les femmes atteints d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique.
- Le ribociclib, qui s'administre par voie orale, peut être plus facilement administré aux patientes que les traitements par voie intraveineuse, que ce soit dans un contexte rural ou urbain. Toutefois, d'après les commentaires des patientes, dans les provinces où les mécanismes de remboursement pour les anticancéreux administrés par voie orale et intraveineuse sont différents, l'accessibilité des patientes aux traitements par voie orale peut être limitée est associée à des quoteparts et à des franchises.
- Le CEEP a discuté de l'ordre des traitements dans les cas de cancer du sein avancé ou métastatique exprimant les récepteurs hormonaux (HR⁺), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2⁻). Plus précisément, il n'est pas en mesure de tirer des conclusions sur l'ordre optimal des traitements concernant le ribociclib en association avec le létrozole et l'évérolimus en association avec l'exémestane, car à ce jour, il n'existe aucune donnée probante permettant d'éclaircir cette situation clinique. Il est d'avis que lors de la mise en œuvre du remboursement du ribociclib en association avec le létrozole, les provinces devraient travailler de concert à l'élaboration de lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes à l'échelle nationale pour éclaircir cette situation clinique.
- Au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du ribociclib en association avec létrozole, les provinces et territoires pourraient envisager d'aborder la question du besoin à court terme et limité dans le temps d'offrir le ribociclib en association avec le létrozole aux patientes ménopausées qui ne présentent pas de résistance à un traitement néoadjuvant ou adjuvant par un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et qui ont amorcé récemment une endocrinothérapie de première intention par le létrozole seulement pour le traitement d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique.

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;
- l'évaluation du modèle économique et de l'analyse de l'impact budgétaire (AIB) du fabricant;
- les conseils des Groupes d'évaluation clinique et économique du PPEA;
- les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients : le Réseau canadien du cancer du sein;

- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- le GCP;
- le demandeur, Novartis Pharma Canada;
- des cliniciens inscrits;
- le Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

La recommandation initiale du CEEP visait à recommander le remboursement du ribociclib (Kisqali) en association avec le létrozole à titre d'endocrinothérapie de première intention du cancer du sein avancé ou métastatique exprimant les récepteurs hormonaux (HR⁺), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2⁻) chez la femme ménopausée, seulement si les conditions suivantes sont remplies :

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

Si les conditions mentionnées ci-dessus ne peuvent être remplies, le CEEP ne recommande pas le remboursement du ribociclib en association avec le létrozole.

Les commentaires sur la recommandation initiale du CEEP indiquent que le GCP, le demandeur, les cliniciens inscrits et le groupe de patientes sont d'accord avec celle-ci. Toutes les parties prenantes appuient la conversion rapide de la recommandation initiale en recommandation finale.

La présidente et les membres du CEEP ont examiné les commentaires et jugent que la recommandation initiale du CEEP est admissible à une conversion rapide en recommandation finale sans qu'elle fasse l'objet d'un réexamen, car le consensus est unanime de la part des parties prenantes sur la population clinique recommandée qui est décrite dans la recommandation initiale du CEEP. Les éclaircissements relatifs aux commentaires des parties prenantes qui renvoient aux délibérations initiales du CEEP sont ajoutés à la recommandation finale.

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 association avec le létrozole comparativement à une endocrinothérapie classique seule comme traitement de première intention chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein avancé ou métastatique exprimant les récepteurs hormonaux (HR⁺), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2⁻).

Étude retenue : un essai clinique comparatif avec placebo et randomisé de phase III

La revue systématique du PPEA comprend un essai clinique comparatif avec placebo et randomisé de phase III, MONALEESA-2. Cet essai évalue l'efficacité et l'innocuité du ribociclib en association avec le létrozole comparativement au placebo en association avec le létrozole comme traitement de première intention chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique.

Au total, 668 patientes ont été réparties au hasard dans l'essai MONALEESA-2, soit 334 dans le groupe du ribociclib en association avec le létrozole et 334 dans celui du placebo en association avec le létrozole. Les patientes du groupe expérimental ont reçu du ribociclib par voie orale (600 mg par jour du 1^{er} au 21^e jour d'un cycle de 28 jours) et du létrozole (2,5 mg par jour de façon continue) et celles du groupe du placebo ont reçu du létrozole à la même posologie que dans le groupe expérimental. Toutes les patientes ont poursuivi leur traitement jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie, apparition d'une toxicité inacceptable, décès ou arrêt du traitement, peu importe la raison. Une réduction de dose était permise pour le ribociclib, mais pas pour le létrozole (dans les deux groupes de traitement). Pour soulager les effets indésirables associés au ribociclib, la dose pouvait passer de 600 mg à 400 mg ou à 200 mg par jour. Les patientes qui ont arrêté le traitement par soit le ribociclib ou le placebo ont pu continuer de prendre le létrozole; toutefois, aucun passage d'un groupe de traitement à un autre n'était permis.

La durée médiane du traitement est comparable entre les groupes de traitement, soit de 13 mois pour le groupe du ribociclib en association avec le létrozole et de 12,4 mois pour le groupe du placebo en association avec le létrozole. L'intensité de dose médiane est de 100 % pour le létrozole dans les deux groupes et de 100 % pour le placebo et de 87,5 % pour le ribociclib.

Les femmes admises à l'étude sont ménopausées et atteintes d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ localement avancé ou métastatique qui ne se prête pas à un traitement curatif. Elles n'ont jamais reçu de traitement systémique contre la maladie au stade avancé et présentent un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. La répartition aléatoire est dans un

rapport 1:1, à l'issue d'une stratification fondée sur la présence ou l'absence de métastases hépatiques ou pulmonaires.

Population étudiée : maladie de stade IV, indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1, âge médian de 62 ans.

L'essai MONALEESA-2 compte 668 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique. Dans l'ensemble, les groupes de traitement sont bien équilibrés quant aux caractéristiques initiales des patientes dans. La plupart des patientes réparties aléatoirement ont été traitées à des centres situés en Europe (44,3 %) et en Amérique du Nord (34,3 %) et peu de patientes ont été traitées en Asie (10,2 %). L'âge médian des patientes est de 62 ans et 44,2 % des patientes sont âgées de 65 ans ou plus. Toutes les patientes ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 ainsi qu'une maladie HR⁺, et toutes les patientes sauf deux (une dans chaque groupe de traitement) sont HER2⁻ (99,7 %). La majorité des patientes sont de race blanche (82,2 %), présentent une maladie de stade IV (99,4 %) et ont eu une période sans récurrence ≥ 24 mois (59,4 %). Environ le tiers (34 %) des patientes sont atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique *de novo*. Les sites de métastases les plus fréquents sont les os (entre autres, 73,4 %; seulement, 22 %) et les organes (58,8 %; poumon et foie ou l'un des deux, 55,8 %), et environ le tiers (34 %) des patientes ont au moins trois sites de métastases. Les pourcentages de patientes ayant des antécédents d'hormonothérapie ou de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante sont respectivement de 51,8 % et de 43,6 %. Toutes les patientes ont déjà subi une intervention chirurgicale contre le cancer du sein (y compris la biopsie) et environ la moitié des patientes (51,6 %) ont déjà reçu de la radiothérapie.

Principaux résultats quant à l'efficacité : survie sans progression importante sur le plan clinique

Le CEEP a délibéré sur les principaux résultats relatifs à l'efficacité de l'essai MONALEESA-2. Le critère d'évaluation principal de l'essai est la survie sans progression (SSP) selon l'évaluation menée par le chercheur local. Les critères d'évaluation secondaires sont la survie globale (SG), le taux de réponse globale, le taux de bénéfice clinique, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et l'innocuité. La durée de la réponse est un résultat exploratoire. L'essai répond au critère d'évaluation principal et démontre une amélioration statistiquement significative de la SSP selon l'évaluation menée par les chercheurs pour le groupe de traitement par le ribociclib en association avec le létrozole après un suivi médian de 15,3 mois; la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe du ribociclib en association avec le létrozole et est de 14,7 mois pour le groupe du placebo en association avec le létrozole (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,56; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,43 à 0,72; $P = 3,29 \times 10^{-6}$). Une mise à jour de l'analyse de SSP, fondée sur un suivi supplémentaire de 11 mois, montre que le bénéfice de SSP est maintenu et que le ribociclib en association avec le létrozole améliore la SSP de 9,3 mois par rapport au placebo en association avec le létrozole (RRI de 0,57; IC à 95 % de 0,46 à 0,70; $P = 9,63 \times 10^{-8}$), la SSP médiane étant de 25,3 mois (IC à 95 % de 23,0 à 30,3) pour le groupe du ribociclib en association avec le létrozole et de 16 mois (IC à 95 % de 13,4 à 18,2) pour le groupe du placebo en association avec le létrozole. Le CEEP est d'accord avec le Groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA sur le fait que la SSP est un critère d'évaluation principal établi et bien accepté dans le contexte du cancer du sein avancé ou métastatique.

À l'analyse intermédiaire et à la deuxième analyse mise à jour, les données sur la SG sont fragmentaires. La SG médiane n'a pas été atteinte dans le groupe du ribociclib en association avec le létrozole et est de 33 mois pour le groupe du placebo en association avec le létrozole (RRI de 0,75; IC à 95 % de 0,52 à 1,08); cette différence sur le plan de la SG entre ces groupes n'a toujours pas atteint le seuil de la signification statistique ($P = 0,059$). Le taux de bénéfice clinique, défini comme étant la somme des réponses complètes et partielles et de la stabilisation de la maladie pendant au moins 24 semaines, pour le groupe du ribociclib en association avec le létrozole et le groupe du placebo en association avec le létrozole est respectivement de 79,9 % et de 73,1 % (différence absolue de 6,8 %; P non mentionnée) à la deuxième analyse mise à jour. L'essai fait état de données sur la durée de la réponse, un critère d'évaluation exploratoire de l'essai, pour un sous-groupe de patientes qui ont obtenu une réponse complète ou partielle confirmée. La durée médiane de la réponse est de 26,7 mois (IC à 95 % de 20,4 à non atteinte) pour le groupe du ribociclib en association avec le létrozole et de 18,6 mois (IC à 95 % de 14,8 à 23,1) pour le groupe du placebo en association avec le létrozole.

Résultats rapportés par les patientes : maintien de la QDV, aucune différence entre les groupes de traitement

L'essai MONALEESA-2 a recueilli des données sur la QDV. Les résultats rapportés par les patientes ont été évalués à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30), version 3.0, ainsi que du module propre au cancer du sein (EORTC QLQ-BR23, version 1.0) et de l'outil EuroQoL 5 -Dimensions (EQ-5D-5L, version 4.0). L'ajout du ribociclib au létrozole ne semble pas avoir entraîné une amélioration ni une diminution de la QVLS. Les scores relatifs à la QDV ne montrent aucune variation importante sur le plan clinique par rapport au début de l'essai ni aucune différence importante entre les groupes de traitement. On observe une légère amélioration des scores dans les deux groupes au cours de la phase de traitement de l'essai. L'évaluation des variations moyennes par rapport au début de l'essai ne démontre aucune

différence importante sur le plan clinique entre les groupes de traitement quant aux scores relatifs à l'état de santé global et à la qualité de vie, et ce, à tout moment (c.-à-d. aucune différence ne franchit le seuil de différence minimale cliniquement importante ≥ 10 points). Les résultats de l'analyse du modèle de régression mixte linéaire ne montrent aucun effet important du traitement, de la durée ou des interactions entre traitement et temps sur les scores relatifs à l'état de santé global et à la qualité de vie; la différence moyenne estimée des variations des scores sur l'échelle de l'état de santé global et de la QDV entre les groupes de traitement est de -1,5 (IC à 95 % de -4,0 à 1,0).

Innocuité : effets toxiques nécessitant beaucoup plus de ressources en soins de santé pour assurer la surveillance

La population évaluée sur le plan de l'innocuité est composée de 334 patientes dans le groupe du ribociclib en association avec le létrozole et de 330 patientes dans le groupe du placebo en association avec le létrozole. La majorité des EI dans les deux groupes de traitement sont de gravité faible (grade 1 ou 2). Les EI les plus fréquents, tous grades confondus, qui sont survenus plus souvent dans le groupe de traitement par le ribociclib en association avec le létrozole que dans le groupe du placebo en association avec le létrozole sont la neutropénie (74,3 % contre 5,2 %), la nausée (51,5 % contre 28,5 %), la diarrhée (35 % contre 22,1 %), l'alopécie (33,2 % contre 15,5 %), la leucopénie (32,9 % contre 3,9 %), les vomissements (29,3 % contre 15,5 %), l'anémie (18,6 % contre 4,5 %), une augmentation du taux de sérum glutamopyruvique transaminase (15,6 % contre 3,9 %) et une augmentation du taux de sérum glutamooxalacétique transaminase (15 % contre 3,6 %). Bien que les EI nécessitant des interruptions de traitement et des réductions de dose soient plus nombreux dans le groupe traité par le ribociclib (par opposition au placebo en association avec le létrozole) (respectivement 68 % contre 13,3 % et 50,6 % contre 4,2 %), ils entraînent rarement l'arrêt du traitement, soit dans 7,5 % des cas (contre 2,1 %). La fréquence des EI de grade 3 ou 4 est plus élevée dans le groupe du ribociclib en association avec le létrozole (81,2 %) que dans le groupe du placebo en association avec le létrozole (32,7 %); la majorité des événements de grade élevé survenus dans le groupe du ribociclib sont attribuables à la neutropénie (59,3 %).

Il y a eu dix décès au cours de la phase de traitement de l'essai : sept (2,1 %) dans le groupe du ribociclib en association avec le létrozole et trois (0,9 %) dans celui du placebo en association avec le létrozole. Parmi ces décès, un cas de mort subite est survenu dans le groupe du ribociclib en association avec le létrozole des suites d'une hypokaliémie de grade 3 et d'un allongement de l'intervalle QTcF (intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque selon la formule de Fridericia) de grade 2 résultant d'une prise concomitante non autorisée de médicaments associés à un risque connu d'allongement de l'intervalle QT. Le CEEP constate que les patientes recevant le ribociclib en association avec le létrozole nécessiteraient des visites beaucoup plus fréquentes à la clinique et des ressources beaucoup plus importantes en soins de santé pour assurer une surveillance et le traitement des EI que celles qui reçoivent le létrozole en monothérapie.

Renseignements sur le comparateur : palbociclib en association avec le létrozole et autres inhibiteurs de l'aromatase

Pour évaluer l'efficacité comparative du ribociclib en association avec le létrozole par rapport à des comparateurs autres que celui utilisé dans l'essai MONALEESA-2 (létrozole plus placebo), le demandeur a fourni une comparaison de traitements indirecte (CTI) et une comparaison indirecte ajustée par appariement entre le ribociclib en association avec le létrozole et le palbociclib en association avec le létrozole ainsi qu'une métaanalyse en réseau comparant le ribociclib en association avec le létrozole aux endocrinotherapies et à la chimiothérapie comme traitement de première intention du cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique chez la femme ménopausée. Les limites mises en lumière par l'évaluation critique des comparaisons indirectes sont la quantité importante de données manquantes et la variation des caractéristiques importantes des patientes à l'inclusion (modificateurs de l'effet du traitement), l'absence d'ajustement pour tenir compte des différences entre les essais quant à des modificateurs importants de l'effet du traitement et l'incapacité d'ajuster l'influence de l'hétérogénéité attribuable aux contraintes dans la structure du réseau de données probantes (p. ex., des liens entre les essais pris isolément ou le nombre peu élevé d'essais). Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait qu'étant donné le manque d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) directs, les limites des CTI soumises et l'absence de données à long terme sur la SG, l'efficacité et l'innocuité comparatives du ribociclib en association avec le létrozole par rapport à des comparateurs autres que le létrozole en monothérapie sont très incertaines. Étant donné le manque de données probantes plus robustes à ce stade-ci, le choix entre le ribociclib en association avec le létrozole et le palbociclib en association avec le létrozole dépendra sans doute du coût global relatif, de l'accessibilité au traitement, des valeurs et des préférences des patientes et de facteurs cliniques comme la tolérance aux effets indésirables. Toutefois, le Comité estime qu'étant donné l'efficacité et les coûts semblables de ces deux schémas thérapeutiques, il est probable que dans des conditions réelles, le rapport coût/efficacité soit relativement semblable pour l'association ribociclib et létrozole et l'association palbociclib et létrozole.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin de retarder la progression de la maladie et de repousser la chimiothérapie toxique

Le cancer du sein demeure la forme la plus fréquente de tumeur maligne diagnostiquée chez les Canadiennes, alors que quelque 26 300 nouveaux cas et 5 000 décès sont à prévoir en 2017. Environ 75 % des cancers du sein surexpriment les récepteurs des estrogènes ou de la progestérone ou les deux. Le cancer du sein avancé ou métastatique demeure incurable et il est traité par voie générale dans une visée palliative. Les options thérapeutiques utilisées couramment sont les modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes (p. ex., tamoxifène), les inhibiteurs de l'aromatase (p. ex., anastrozole, létrozole ou exémestane), les antagonistes sélectifs des récepteurs des estrogènes (p. ex., fulvestrant) et, plus rarement, les progestatifs (p. ex., acétate de mégestrol). Les patientes finiront par voir leur maladie progresser et n'auront d'autre choix que de se tourner vers la chimiothérapie classique, dont les effets toxiques sont importants. Le CEEP considère que de nouveaux traitements efficaces sont nécessaires pour retarder la progression de la maladie, repousser le recours à la chimiothérapie toxique et prolonger le temps de qualité qui est très précieux pour les patientes.

Commentaires des cliniciens inscrits : grande population de patientes, survie sans progression importante sur le plan clinique, effets toxiques plus nombreux, mais gérables

Le Comité a délibéré sur les commentaires d'un groupe de cliniciens inscrits. Il est d'accord avec ces commentaires selon lesquels l'incidence et la population prévalente de patientes seraient élevées, soit comparables à la population examinée dans l'évaluation du PPEA du palbociclib en association avec le létrozole à titre d'endocrinothérapie de première intention du cancer du sein avancé exprimant les récepteurs des estrogènes (ER) et n'exprimant pas les récepteurs HER2 chez la femme ménopausée. En outre, les cliniciens inscrits ont constaté que bien que le ribociclib en association avec le létrozole soit plus toxique que le létrozole en monothérapie et associé à la neutropénie asymptomatique et à l'élévation du taux de sérum glutamoxalacétique transaminase, il est considéré comme étant bien toléré dans l'ensemble. L'amélioration de la SSP est considérée comme importante, car elle retarde le moment où les patientes devront se tourner vers la chimiothérapie. Selon les cliniciens inscrits, les femmes préménopausées ayant une inhibition de l'activité ovarienne seraient également admissibles à recevoir le ribociclib. Le Comité a discuté de cette population de patientes, et constate que les femmes périménopausées ou préménopausées qui ont subi une ménopause chimio-induite n'étaient pas admissibles à l'essai clinique faisant l'objet de l'évaluation. Des essais cliniques à venir tiendront compte de cette population de patientes.

Valeurs et attentes des patientes

Valeurs des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou avancé : maîtrise de la maladie, diminution des symptômes, meilleur profil de toxicité que la chimiothérapie

Le CEEP a délibéré sur les commentaires de deux groupes de défense des intérêts des patients et en arrive à la conclusion que le ribociclib s'aligne sur les valeurs des patientes. Du point de vue de la patiente, il est difficile de gérer un diagnostic de cancer du sein métastatique, car les options thérapeutiques actuelles contre ce type de cancer ne sont efficaces que pour prolonger la survie sans progression; la plupart des cas de maladie avancée vont progresser et les symptômes vont s'aggraver. Le cancer du sein avancé ou métastatique a des répercussions importantes et invalidantes (tant physiques que sociales) sur la QDV des patientes. Les commentaires des patientes indiquent que les douleurs osseuses, la faiblesse musculaire, l'essoufflement, la nausée et la perte d'appétit sont les symptômes les plus souvent ressentis et attribuables au cancer du sein. Des répondantes mentionnent que la maladie a également des répercussions sur leur capacité de travailler, d'effectuer les tâches ménagères, de voyager et de s'adonner à des loisirs et à des activités d'intérêt personnel.

Des répondantes signalent avoir reçu plusieurs traitements, dont le palbociclib, le létrozole, la capécitabine, le paclitaxel, le fulvestrant et l'exémestane. Les patientes accordent de l'importance à l'accès à des options thérapeutiques efficaces qui permettent de maîtriser la maladie, de soulager les symptômes, d'apporter d'autres choix thérapeutiques, et qui leur permettront d'avoir une QDV meilleure que si elles devaient suivre un traitement classique de chimiothérapie dont les effets toxiques sont importants.

Valeurs des patientes au sujet du traitement : maîtrise de la maladie et effets secondaires minimes et gérables

Les répondantes ayant été traitées par le ribociclib mentionnent que le traitement a contribué à la stabilisation et à la maîtrise de la maladie. Elles ont également commenté la facilité d'administration du médicament par voie orale qui leur permet de suivre leur traitement à domicile et le fait que le traitement par le ribociclib requiert moins de déplacements.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout/utilité et analyse cout/efficacité

Le Groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/utilité (effets cliniques mesurés par le gain d'années de vie ajustées en fonction de la qualité) et une analyse cout/efficacité (effets cliniques mesurés par le gain d'années de vie) du ribociclib utilisé en association avec le létrozole comparativement au létrozole en monothérapie dans le traitement du cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique chez la femme ménopausée qui n'a jamais reçu de traitement. Pour évaluer l'efficacité comparative du ribociclib en association avec le létrozole par rapport à des comparateurs autres que celui utilisé dans l'essai MONALEESA-2 (létrozole plus placebo), le demandeur a fourni des comparaisons de traitements indirectes (CTI) qui le comparent au palbociclib en association avec le létrozole, au tamoxifène et à la chimiothérapie.

Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Les principaux résultats cliniques pris en compte dans l'analyse cout/utilité sont la SSP, la SG et les utilités. Des données non comparatives ont été utilisées pour servir de base à la comparaison entre le ribociclib plus létrozole et le palbociclib plus létrozole, le tamoxifène et la chimiothérapie.

Les couts pris en compte dans les analyses comprennent ceux liés à l'obtention du médicament, à la surveillance et à la prise en charge, aux EI, au traitement ultérieur et aux soins palliatifs.

Couts liés au médicament : cout du traitement par le ribociclib et par les comparateurs

Le ribociclib coute 99,20 \$ par comprimé de 200 mg. À la posologie recommandée de 600 mg par jour durant 21 jours consécutifs, suivis de 7 jours sans traitement, le ribociclib coute 223,21 \$ par jour ou 6 249,99 \$ par cycle de 28 jours.

Le létrozole coute 1,37 \$ par comprimé de 2,5 mg. À la posologie recommandée de 2,5 mg par jour pendant tout le cycle de 28 jours, le létrozole coute 1,37 \$ par jour ou 38,58 \$ par cycle de 28 jours.

Le palbociclib coute 297,62 \$ par comprimé de 125 mg. À la posologie recommandée de 125 mg par jour durant 21 jours consécutifs, suivis de 7 jours sans traitement, le palbociclib coute 223,22 \$ par jour ou 6 250,02 \$ par cycle de 28 jours.

Le tamoxifène coute 0,35 \$ par comprimé de 20 mg. À la posologie recommandée de 20 mg par jour pendant tout le cycle de 28 jours, le tamoxifène coute 0,35 \$ par jour ou 9,80 \$ par cycle de 28 jours.

Le traitement combiné ribociclib et létrozole doit se poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables. Dans l'essai MONALEESA-2, la durée médiane du traitement est comparable entre les groupes de traitement, soit de 13 mois pour le groupe du ribociclib en association avec le létrozole et de 12,4 mois pour le groupe du placebo en association avec le létrozole.

Estimation du rapport cout/efficacité : non rentable au prix indiqué

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du ribociclib en association avec le létrozole et en arrive à la conclusion qu'il n'est pas rentable lorsqu'on le compare au létrozole en monothérapie comme endocrinothérapie de première intention chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique. Dans le scénario de référence soumis, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est plus faible que les limites inférieure et supérieure du RCED du GOE du PPEA. Les facteurs qui influent le plus sur le cout sont le choix du comparateur (létrozole en monothérapie contre palbociclib en association avec le létrozole), la fonction paramétrique sur la SG et l'intensité de dose du ribociclib. Les facteurs qui influent le plus sur l'efficacité sont le choix du comparateur, la fonction paramétrique sur la SG et la durée de l'effet du traitement. Le GOE a apporté les modifications suivantes au modèle pour remédier à certaines de ses limites :

- élimination du bénéfice différentiel de survie après une progression de la maladie du ribociclib en association avec le létrozole : le modèle suppose que les gains relatifs à la survie avant que la maladie n'ait progressé se reflètent après que la maladie ait progressé. Toutefois, en raison du caractère fragmentaire des données relatives à la SG et de l'avis du GOC selon lequel il n'y a aucune plausibilité biologique d'un bénéfice après la progression de la maladie, le gain prévu relatif à la SG est associé à une incertitude importante. Pour éliminer cette incertitude, le GOE a défini l'effet du traitement comme étant égal à 1;
- utilisation de valeurs d'utilité plus faibles après que la maladie ait progressé : le GOC a indiqué que les valeurs d'utilité observées dans l'essai MONALEESA-2 semblent élevées. Pour explorer des valeurs d'utilité plus faibles dans la période correspondant à la progression de la maladie, le GOE a choisi d'utiliser des utilités tirées de sources documentaires et se trouvant dans la limite supérieure de la nouvelle analyse.

De plus, les couts liés à la surveillance et à la prise en charge des effets toxiques associés au traitement combiné sont probablement sous-estimés dans le modèle économique et ils seraient en fait beaucoup plus élevés. Dans

l'ensemble, le Comité est d'accord avec les nouvelles analyses du GOE et les limites cernées dans le modèle économique soumis. Par conséquent, il accepte les estimations du GOE relatives au RCED. Il en arrive à la conclusion que le ribociclib utilisé en association avec le létrozole n'est pas rentable au prix indiqué comparativement au létrozole en monothérapie.

Le CEEP est d'accord avec l'approche du GOE qui est de ne pas produire d'estimations dans son analyse pour la comparaison entre le ribociclib en association avec le létrozole et le palbociclib en association avec le létrozole, le tamoxifène et la chimiothérapie, étant donné les limites des CTI soumises. Le CEEP est d'accord avec le GOC sur le fait qu'étant donné le manque d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) directs, les limites des CTI soumises et l'absence de données à long terme sur la SG, l'efficacité et l'innocuité comparatives du ribociclib en association avec le létrozole par rapport à des comparateurs autres que le létrozole en monothérapie sont très incertaines.

Le CEEP a poussé plus loin ses délibérations sur la différence entre les analyses économiques et le rapport cout/efficacité du ribociclib en association avec le létrozole et du palbociclib en association avec le létrozole. Bien qu'il soit difficile de comparer les essais entre eux et les différentes analyses économiques, il estime qu'étant donné la similitude des effets observés dans chacun des essais et les coûts comparables liés à l'obtention du médicament, une différence importante dans le rapport cout/efficacité de ces deux traitements serait improbable.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : population importante, cout élevé du médicament et ressources supplémentaires importantes pour la surveillance et la prise en charge des effets toxiques

Le CEEP a examiné la faisabilité de mettre en œuvre une recommandation de remboursement du ribociclib en association avec le létrozole à titre d'endocrinothérapie de première intention chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique. Le cout élevé du ribociclib, la population importante de patientes admissibles et les ressources supplémentaires en soins de santé nécessaires pour assurer la surveillance et la prise en charge des effets toxiques associés au traitement combiné sont des défis majeurs. Le ribociclib, un médicament dont le cout est élevé, doit être ajouté au traitement existant et l'on peut s'attendre à une augmentation des couts relatifs à l'ensemble du traitement s'il était remboursé. L'impact budgétaire soumis tient pour acquis que la majorité de la part de marché du ribociclib en association avec le létrozole proviendra du palbociclib en association avec le létrozole, ce qui semble improbable selon le GOC, car au moment de la présente évaluation, le régime public de plusieurs provinces ne rembourse pas le palbociclib en association avec le létrozole. Par conséquent, la part de marché prévue du ribociclib en association avec le létrozole est probablement sous-estimée. De plus, le nombre de patientes admissibles serait probablement plus élevé, car il y aurait un besoin à court terme et limité dans le temps d'offrir le ribociclib en association avec le létrozole aux patientes ménopausées qui reçoivent actuellement le létrozole en monothérapie pour traiter un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique. Le Comité est très préoccupé par la capacité des provinces et des territoires à mettre en œuvre le remboursement du ribociclib en association avec le létrozole étant donné la possibilité d'un nombre important de patientes admissibles à ce traitement et les ressources (c.-à-d., visites à la clinique, bilan sanguin, électrocardiogrammes [ECG], soins infirmiers et pharmaceutiques) nécessaires pour assurer la surveillance et la prise en charge des effets toxiques pendant le traitement combiné. De plus, la perte de médicament associée aux modifications posologiques n'a pas été prise en compte dans l'impact budgétaire soumis. Le ribociclib est offert en comprimés de 200 mg, ce qui peut réduire, mais sans toutefois éliminer, les pertes de médicament qui surviennent lors des ajustements posologiques ou des interruptions de doses. Le Comité est d'avis que l'impact budgétaire soumis est grandement sous-estimé et en arrive à la conclusion qu'une réduction importante du prix du ribociclib serait nécessaire pour diminuer l'impact budgétaire. En outre, les provinces et territoires devront examiner les répercussions importantes sur les ressources disponibles, les lieux de soins cliniques et le personnel clinicien, infirmier et de pharmacie lorsqu'ils envisageront la faisabilité de l'adoption.

Le CEEP a discuté de la demande du Groupe consultatif provincial (GCP) concernant des recommandations sur plusieurs scénarios cliniques pour faciliter la mise en œuvre.

- Le Groupe consultatif provincial indique que différents inhibiteurs de l'aromatase sont offerts comme traitement de première intention du cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ métastatique, dont l'anastrozole, le létrozole et l'exémestane. Le CEEP est d'avis que le ribociclib doit être utilisé en association avec le létrozole compte tenu des données probantes disponibles de l'ECR. Toutefois, il estime que chez les patientes intolérantes au létrozole, il serait acceptable d'utiliser un autre inhibiteur de l'aromatase en association avec le ribociclib si aucune progression de la maladie n'est survenue au cours du traitement combiné létrozole plus ribociclib.
- L'essai MONALEESA-2 a exclu les sous-groupes de patientes suivants : 1) les patientes qui ont fait une rechute plus de 12 mois après avoir terminé un traitement néoadjuvant ou adjuvant par un inhibiteur de

l'aromatase non stéroïdien; 2) les patientes ayant des métastases au système nerveux central dont la prolifération est active ou anarchique; 3) les femmes périménopausées ou préménopausées qui ont subi une ménopause chimio-induite. Le CEEP constate que les données présentées sont insuffisantes pour formuler une recommandation éclairée sur l'utilisation du ribociclib en association avec le létrozole chez ces trois sous-groupes de patientes.

- La possibilité de généraliser les résultats de l'essai MONALEESA-2 aux hommes pourrait être plausible, mais comme ils n'ont pas fait partie de cet essai, il manque des données probantes directes à ce stade-ci. Il est peu probable que des essais visant précisément cette population peu nombreuse de patients ne soient réalisés, et aucun fondement biologique ne permet de présumer que les résultats du traitement combiné ribociclib et létrozole seraient différents entre les hommes et les femmes atteints d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique.
- Comme il s'agit d'un médicament administré par voie orale, le ribociclib peut être plus facilement administré aux patientes que les traitements par voie intraveineuse, que ce soit dans un contexte rural ou urbain. Toutefois, selon les commentaires des patientes, dans les provinces où les anticancéreux administrés par voie orale et intraveineuse ont des mécanismes de remboursement différents, l'accessibilité des patientes aux traitements par voie orale peut être limitée et associée à des quoteparts et à des franchises.
- Le CEEP a discuté de l'ordre des traitements dans les cas de cancer du sein avancé ou métastatique exprimant les récepteurs hormonaux (HR⁺), mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2⁻). Plus précisément, il n'est pas en mesure de tirer des conclusions sur l'ordre optimal des traitements concernant le ribociclib en association avec le létrozole et l'évérolimus en association avec l'exémestane, car à ce jour, il n'existe aucune donnée probante permettant d'éclaircir cette situation clinique. Il est d'avis que lors de la mise en œuvre du remboursement du ribociclib en association avec le létrozole, les provinces devraient travailler de concert à l'élaboration de lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes à l'échelle nationale pour éclaircir cette situation clinique.
- Au moment de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du ribociclib en association avec létrozole, les provinces et territoires pourraient envisager d'aborder la question du besoin à court terme et limité dans le temps d'offrir le ribociclib en association avec le létrozole aux patientes ménopausées qui ne présentent pas de résistance à un traitement néoadjuvant ou adjuvant par un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et qui ont amorcé récemment une endocrinothérapie de première intention par le létrozole seulement pour le traitement d'un cancer du sein HR⁺ et HER2⁻ avancé ou métastatique.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> • Le ribociclib est un inhibiteur sélectif des kinases dépendantes des cyclines. • Comprimé pelliculé de 200 mg • Le ribociclib est administré par voie orale à raison de 600 mg (3 comprimés pelliculés x 200 mg), 1 fois par jour durant 21 jours consécutifs, suivis d'une période de 7 jours sans traitement pour un cycle complet de 28 jours. Il doit être administré avec du létrozole, à raison de 2,5 mg, 1 fois par jour tous les jours du cycle de 28 jours.
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Le cancer du sein métastatique ou avancé exprimant les récepteurs hormonaux, mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain. • Le ribociclib comme endocrinothérapie de première intention
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Le cancer du sein demeure la forme la plus fréquente de tumeur maligne diagnostiquée chez les Canadiennes, alors que quelque 26 300 nouveaux cas et 5 000 décès sont à prévoir en 2017. Environ 75 % des cancers du sein surexpriment les récepteurs des estrogènes ou de la progestérone ou les deux. Le cancer du sein avancé ou métastatique demeure incurable et il est traité par voie générale dans une visée palliative.
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes (p. ex., tamoxifène), inhibiteurs de l'aromatase (p. ex., anastrozole, létrozole ou exémestane), antagonistes sélectifs des récepteurs des estrogènes (p. ex., fulvestrant) et, plus rarement, progestatifs (p. ex., acétate de mégésterol).
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> • La plupart des cancers du sein hormonodépendants acquièrent inévitablement une résistance à l'hormonothérapie.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

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

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient substitut
D ^r Matthew Cheung, oncologue	Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	Carole McMahan, patiente
D ^r Craig Earle, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue

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

- D^{rs} Kelvin Chan, Winson Cheung et Craig Earle, qui n'étaient pas présents à la réunion;
- Cameron Lane, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Comme la recommandation initiale du CEEP respecte les critères de conversion rapide en recommandation finale, un nouvel examen par le CEEP ne s'impose pas et les délibérations et le vote sur la recommandation finale du CEEP n'ont pas eu lieu.

Conflits d'intérêts

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

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du CEEP, 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. Dans ce cas-ci, il n'y a pas d'information qui ne pouvait pas être dévoilée.

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 SUR LA MISE EN ŒUVRE DU GCP

Questions du GCP	Recommandations du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Est-il approprié d'ajouter le ribociclib au létrozole chez les patientes traitées par le létrozole et dont la maladie n'a pas progressé? 	<ul style="list-style-type: none"> Au moment de la mise en œuvre de la recommandation de rembourser le ribociclib combiné au létrozole, les provinces et les territoires pourraient envisager d'aborder la question du besoin à court terme et limité dans le temps d'offrir le ribociclib associé au létrozole aux patientes qui ne sont pas résistantes au traitement adjuvant ou néoadjuvant par un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) (c.-à-d., exemptes de maladie depuis au moins un an après avoir terminé un traitement adjuvant par un IANS) et qui ont commencé depuis peu le létrozole en monothérapie en tant qu'endocrinothérapie de première intention d'un cancer du sein avancé ou métastatique exprimant les récepteurs hormonaux, mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain.
<ul style="list-style-type: none"> Est-il approprié d'envisager le ribociclib et le létrozole en traitement de deuxième intention chez les patientes ayant déjà reçu un traitement par un autre inhibiteur de l'aromatase pour la maladie métastatique? 	<ul style="list-style-type: none"> L'essai clinique MONALEESA-2 étudie le traitement combiné ribociclib et létrozole comme option de première intention dans le traitement de la maladie avancée ou métastatique. Le CEEP est du même avis que le Groupe d'orientation clinique, à savoir que les données probantes disponibles sont insuffisantes pour formuler une recommandation éclairée quant au couple ribociclib et létrozole en traitement de deuxième intention ou en traitement adjuvant ou néoadjuvant de la maladie métastatique.
<ul style="list-style-type: none"> L'essai clinique MONALEESA-2 a exclu les patientes qui avaient rechuté moins de 12 mois après avoir terminé un traitement adjuvant ou néoadjuvant par un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, les patientes qui avaient des métastases au système nerveux central dont la prolifération était active ou anarchique, les patientes périménopausées ou préménopausées dont la ménopause était chimio-induite et les hommes atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique exprimant les récepteurs hormonaux, mais n'exprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain. Est-ce que les résultats de l'essai clinique MONALEESA-2 s'appliquent à l'un ou l'autre ou tous ces groupes de patients? 	<ul style="list-style-type: none"> Les données probantes présentées sont insuffisantes pour formuler une recommandation éclairée sur l'utilisation du ribociclib en association avec le létrozole chez les patientes qui ont rechuté moins de 12 mois après avoir terminé un traitement adjuvant ou néoadjuvant par un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, chez les patientes qui ont des métastases au système nerveux central dont la prolifération est active ou anarchique et chez les patientes périménopausées ou préménopausées dont la ménopause est chimio-induite. Généraliser les résultats de l'essai clinique MONALEESA-2 aux hommes apparaît plausible, mais comme ils n'ont pas fait partie de cet essai, il n'y a pas de données probantes directes à ce stade-ci. Il est peu probable que des essais visant précisément cette population peu nombreuse de patients ne soient réalisés, et aucun fondement biologique ne permet de présumer que les résultats du traitement combiné ribociclib et létrozole seraient différents entre les hommes et les femmes atteints d'un cancer du sein HR+ et HER2- avancé ou métastatique.

Questions du GCP	Recommandations du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> Plusieurs inhibiteurs de l'aromatase peuvent être utilisés dans le traitement de première intention du cancer du sein HR+ et HER2- avancé ou métastatique, dont l'anastrozole, l'exémestane et le létrozole. Qu'en est-il du traitement combinant le ribociclib avec un autre inhibiteur de l'aromatase? 	<ul style="list-style-type: none"> Le ribociclib devrait être utilisé avec le létrozole d'après les données probantes disponibles qui proviennent d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR). Cependant, chez les patientes intolérantes au létrozole, l'emploi d'un autre inhibiteur de l'aromatase avec le ribociclib est acceptable si la maladie n'a pas progressé pendant le traitement par létrozole et ribociclib.
<ul style="list-style-type: none"> Quels sont les traitements une fois que la maladie a progressé et quel est leur impact sur le rapport cout/efficacité, particulièrement en ce qui a trait à l'utilisation après le ribociclib de l'évérolimus avec exémestane comparativement à la chimiothérapie? 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP n'est pas en mesure de formuler une recommandation éclairée sur l'ordre optimal des traitements par le ribociclib en association avec le létrozole et par l'évérolimus en association avec l'exémestane, car il n'existe aucune donnée probante permettant d'éclaircir cette situation clinique. Toutefois, les provinces devront aborder cette question lors de la mise en œuvre du remboursement du ribociclib en association avec le létrozole; une approche nationale visant à élaborer des lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes serait utile.
<ul style="list-style-type: none"> Est-ce que la possibilité de perte de médicament s'il y a des modifications de la dose est un problème vu que le médicament est offert en comprimés à une teneur? 	<ul style="list-style-type: none"> Le ribociclib est offert en comprimés de 200 mg, ce qui peut réduire, mais sans toutefois éliminer, les pertes de médicament qui surviennent lors des adaptations posologiques ou des interruptions de doses. Il se peut que des patientes ne reçoivent pas la dose complète de ribociclib selon le protocole en raison de réductions de dose, comme celles mentionnées dans l'essai MONALEESA-2. Chaque patiente se verra remettre un nombre donné de comprimés par mois, ce qui pourrait entraîner une certaine perte, car il est peu probable que les comprimés qui n'auront pas été pris à cause des réductions de dose soient pris en compte à la prochaine remise de médicaments à la patiente.
<ul style="list-style-type: none"> Qu'en est-il de la surveillance et de la prise en charge des effets toxiques propres au traitement combiné ribociclib et létrozole, notamment la neutropénie, dont l'incidence est élevée, et le risque d'allongement de l'intervalle QT? 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP est très préoccupé par la capacité des provinces et des territoires à mettre en œuvre le remboursement du ribociclib en association avec le létrozole en raison de la possibilité d'un nombre important de patientes admissibles à ce traitement et des ressources supplémentaires en soins de santé nécessaires pour assurer la surveillance et la prise en charge des effets toxiques associés au traitement combiné. La mise en œuvre du remboursement de ce traitement combiné pourrait exiger la mobilisation de ressources en soins de santé accrues (p. ex., visites fréquentes à la clinique, bilan sanguin, électrocardiogrammes [ECG], soins infirmiers et pharmaceutiques).
<ul style="list-style-type: none"> Le ribociclib, médicament qui s'administre par la voie orale, est plus facile à administrer que les traitements intraveineux tant en milieu rural qu'urbain, le patient pouvant prendre le médicament à la maison. 	<ul style="list-style-type: none"> Comme il s'agit d'un médicament administré par voie orale, le ribociclib peut être plus facilement administré aux patientes que les traitements par voie intraveineuse, que ce soit dans un contexte rural ou urbain. Toutefois, dans les provinces où les mécanismes de remboursement des anticancéreux administrés par voie orale et intraveineuse sont différents, l'accessibilité des patientes aux traitements par voie orale peut être limitée et associée à des quoteparts et à des franchises.

Questions du GCP	Recommandations du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Qu'en est-il de la comparaison entre ribociclib avec létrozole et palbociclib avec létrozole? • L'un des traitements combinés est-il meilleur que l'autre? • Dans quelles circonstances le ribociclib ou le palbociclib serait-il préférable à l'autre? • Peut-on passer du ribociclib au palbociclib, ou l'inverse (s'il y a intolérance)? 	<ul style="list-style-type: none"> • Pour évaluer l'efficacité comparative du ribociclib en association avec le létrozole par rapport au palbociclib avec le létrozole, le demandeur a fourni des comparaisons de traitements indirectes (CTI). En raison des limites des données et des méthodes d'estimation dans les CTI, le Groupe d'orientation économique n'a pu estimer avec fiabilité les rapports cout/efficacité différentiels. Pour le moment, le choix entre le ribociclib et le palbociclib dépendra probablement du cout global relatif, de la disponibilité du traitement, des valeurs et des préférences des patientes et de facteurs cliniques comme la tolérance aux effets indésirables. Mais comme les deux schémas sont de même efficacité et de cout semblable, il est fort probable que leur rapport cout/efficacité en situation réelle d'utilisation soit sensiblement pareil.