

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

### Recommandation finale au sujet de l'abémaciclib (Verzenio) dans le traitement du cancer du sein métastatique

<b>Médicament</b>	Abémaciclib (VERZENIO)
<b>Critère de remboursement demandé</b>	<p>Le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique exprimant des récepteurs hormonaux (RH positif) et ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 négatif) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>en combinaison avec un inhibiteur de l'aromatase chez la femme ménopausée en tant qu'endocrinothérapie initiale (<b>traitement général de première intention/hormonosensible</b>);</li> <li>en combinaison avec le fulvestrant chez la femme dont la maladie évolue après l'endocrinothérapie (<b>hormonorésistant</b>). Si la femme est en préménopause ou en péri-ménopause, elle doit être traitée aussi par un agoniste de la gonadolibérine.</li> </ul>
<b>Demandeur</b>	Eli Lilly Canada.
<b>Fabricant</b>	Eli Lilly Canada
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 5 avril 2019
<b>Date de présentation de la demande</b>	Le 3 décembre 2018
<b>Parution de la recommandation initiale</b>	Le 3 mai 2019
<b>Parution de la recommandation finale</b>	Le 5 juillet 2019

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

## Recommandation finale du CEEP

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et pris en compte la rétroaction des parties prenantes admissibles. La recommandation finale du CEEP remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament		
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	Cout de l'abémaciclib avec le létrozole	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,19 \$ le mg</li> <li>• 96,58 \$ par jour</li> <li>• 5 408,37 \$ par cycle de 28 jours</li> </ul>
	Cout de l'abémaciclib avec l'anastrozole	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,91 \$ le mg</li> <li>• 96,47 \$ par jour</li> <li>• 5 402,48 \$ par cycle de 28 jours</li> </ul>
	Cout de l'abémaciclib avec le fulvestrant	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,97 \$ le mg</li> <li>• 232,04 \$ par jour</li> <li>• 6 497 \$ par cycle de 28 jours à compter du cycle 2</li> <li>• Cout du cycle 1 (y compris celui de la dose d'attaque de fulvestrant) = 7 662,80 \$</li> </ul>

## Recommandation du CEEP

Rembourser

Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions\*

Ne pas rembourser

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

Le CEEP formule une recommandation distincte pour chacune des deux indications : le traitement général de première intention du cancer du sein avancé ou métastatique hormonosensible et le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique hormonorésistant.

### Traitement général de première intention/hormonosensible (*traitement général de première intention du cancer avancé ou métastatique hormonosensible après 12 mois à tout le moins de la fin de l'hormonothérapie adjuvante*)

Le CEEP recommande le remboursement conditionnel de l'abémaciclib combiné avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH positif HER2 négatif en tant qu'endocrinothérapie initiale (en l'absence de traitement antérieur de la maladie avancée ou métastatique) si et seulement si les conditions ci-dessous sont remplies :

- L'amélioration du rapport cout/efficacité jusqu'à ce qu'il soit acceptable.
- Le cout de l'abémaciclib pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser le cout d'autres inhibiteurs des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines D (CDK4 et CDK6).

Sont admissibles les hommes et les femmes ménopausées dont l'état fonctionnel est bon et qui ne peuvent tolérer les inhibiteurs de CDK4 et CDK6 offerts ou chez qui ces inhibiteurs sont contraindiqués. Les femmes en ménopause provoquée (chimiquement ou chirurgicalement) sont admissibles (c'est-à-dire que les femmes en préménopause ou en périménopause doivent être traitées aussi par un agoniste de la gonadolibérine ou subir une salpingoovariectomie bilatérale). Le traitement se poursuit jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net de l'abémaciclib combiné avec un IANS comparativement au bénéfice du seul IANS comme en témoignent l'allongement de la survie sans progression (SSP) statistiquement significatif et d'importance clinique et le profil de toxicité maîtrisable du médicament quoique les effets toxiques ne soient pas négligeables. Toutefois, l'évaluation du bénéfice clinique net est limitée par l'absence pour l'heure de données probantes démontrant une prolongation de la survie globale (SG) d'importance clinique et statistiquement significative, et la différence de portée clinique favorable à l'IANS seul pour ce qui est de la diarrhée, même si l'état de santé général des deux groupes est similaire.

Le CEEP conclut que le traitement combinant l'abémaciclib et un IANS comble des attentes des patientes en ce qu'il freine la progression de la maladie et constitue une option additionnelle dont les effets secondaires, bien que non négligeables, sont maîtrisables.

D'autre part, il conclut que le traitement combinant l'abémaciclib et un IANS, au prix indiqué, n'est pas rentable comparativement à l'IANS seul. De plus, le traitement combinant l'abémaciclib et un IANS, au prix indiqué, ne peut être considéré comme étant rentable comparativement au palbociclib ou au ribociclib combiné avec un IANS en raison de l'incertitude de la comparaison indirecte entre l'abémaciclib combiné avec un IANS et ces antinéoplasiques.

#### **Hormonorésistant (*maladie évolutive après l'endocrinothérapie au stade métastatique*)**

Le CEEP recommande le remboursement conditionnel de l'abémaciclib dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH positif HER2 négatif, en combinaison avec le fulvestrant, lorsque la maladie a évolué après une endocrinothérapie, si et seulement si la condition ci-dessous est remplie :

- L'amélioration du rapport cout/efficacité jusqu'à ce qu'il soit acceptable.

Les patientes admissibles sont celles dont la maladie a évolué après l'endocrinothérapie et dont l'état fonctionnel est bon. Les femmes en préménopause ou en périménopause doivent être traitées aussi par un agoniste de la gonadolibérine. Le traitement se poursuit jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu du bénéfice clinique net de l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant comparativement au bénéfice du fulvestrant seul comme en témoigne l'allongement de la SSP statistiquement significatif et d'importance clinique et le profil de toxicité maîtrisable du médicament quoique les effets toxiques ne soient pas négligeables. Toutefois, l'évaluation du bénéfice clinique net est limitée par l'absence pour l'heure de données probantes démontrant une prolongation de la SG statistiquement significative, et la différence de portée clinique favorable au fulvestrant seul pour ce qui est de la diarrhée.

Le CEEP conclut que le traitement combinant l'abémaciclib et le fulvestrant comble des attentes des patientes en ce qu'il freine la progression de la maladie et constitue une option additionnelle dont les effets secondaires, bien que non négligeables, sont maîtrisables.

D'autre part, il conclut que le traitement combinant l'abémaciclib et le fulvestrant, au prix indiqué, n'est pas rentable comparativement au fulvestrant seul. De plus, le traitement combinant l'abémaciclib et le fulvestrant, au prix indiqué, ne peut être considéré comme étant rentable comparativement à l'exémestane combiné avec l'évérolimus ou au palbociclib combiné avec le fulvestrant en raison de l'incertitude de la comparaison indirecte entre l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant et ces antinéoplasiques.

#### **Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes**

##### **Traitement général de première intention/hormonosensible**

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

Comme le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net du traitement combinant l'abémaciclib et un IANS dans le traitement général de première intention du cancer du sein avancé hormonosensible, les provinces et les territoires auraient intérêt à envisager une entente sur le prix ou une structure de cout qui permettrait d'améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité du traitement combiné abémaciclib plus IANS. Le cout de l'abémaciclib pour le régime public d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le cout des autres inhibiteurs des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines D (CDK4 et CDK6).

##### **Nécessité d'une surveillance étroite en raison de l'abémaciclib combiné avec un IANS**

Au vu du risque de toxicité du traitement combinant l'abémaciclib et un IANS, les provinces et les territoires devraient envisager l'élaboration de directives ou de processus de pharmacovigilance et de prise en charge des effets toxiques de l'abémaciclib.

##### **Modification de la métaanalyse en réseau et du modèle économique pour étudier la possibilité de rembourser le médicament dans le traitement de première intention sans restriction**

Le CEEP conclut que le traitement combinant l'abémaciclib et un IANS devrait être réservé aux patientes qui ne peuvent tolérer les inhibiteurs de CDK4 et CDK6 offerts en ce moment ou chez qui

ces inhibiteurs sont contraindiqués, étant donné que les résultats de la métaanalyse en réseau (MER) soumise, comparant l'abémaciclib combiné avec un IANS et le palbociclib ou le ribociclib combiné avec un IANS, ne sont pas dignes de confiance à son avis en raison des limites de la MER. Il pourrait étudier une nouvelle demande de remboursement de l'abémaciclib combiné avec un IANS dans le traitement de première intention (sans égard à l'intolérance aux inhibiteurs de CDK4 et CDK6 offerts en ce moment) si :

- Une MER modifiée pallierait les limites que voici : l'hétérogénéité, les données sur la SG incomplètes et l'exclusion de la qualité de vie (QDV) et des paramètres d'innocuité relatifs à la diarrhée;
- un modèle économique modifié tenait compte des limites de la MER, utilisait le traitement combinant l'abémaciclib et un IANS comme analyse de référence dans la MER et utilisait des données provenant d'une seule source (la MER) de préférence à des données provenant de plusieurs sources (MER et MONARCH 3) pour obtenir l'efficacité comparative.

#### **L'abémaciclib combiné avec un inhibiteur de l'aromatase**

Par souci de cohérence dans le remboursement des inhibiteurs de CDK4 et CDK6, le Comité estime acceptable de rembourser l'abémaciclib combiné avec n'importe quel inhibiteur de l'aromatase (IA) plutôt qu'avec seulement le létrozole ou l'anastrozole. Par conséquent, au moment de la mise en œuvre de la recommandation de remboursement de l'abémaciclib combiné avec un IANS, les provinces et les territoires pourraient envisager de rembourser l'abémaciclib combiné avec n'importe quel inhibiteur de l'aromatase.

#### **Hormonorésistant**

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

Comme le CEEP est convaincu du bénéfice clinique net de l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant dans le traitement du cancer du sein avancé hormonorésistant tel qu'il est décrit ci-dessus, les provinces et les territoires auraient intérêt à envisager une entente sur le prix ou une structure de cout qui permettrait d'améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité du traitement combiné abémaciclib plus fulvestrant.

##### **Nécessité d'une surveillance étroite en raison du risque de toxicité de l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant**

Au vu du risque de toxicité du traitement combinant l'abémaciclib et le fulvestrant, les provinces et les territoires devraient envisager l'élaboration de directives ou de processus de pharmacovigilance et de prise en charge des effets toxiques de l'abémaciclib.

#### **Autres inhibiteurs de CDK4 et CDK6 offerts**

Il se peut que tôt ou tard le traitement combinant un autre inhibiteur de CDK4 et CDK6 et le fulvestrant devienne une option de traitement financée et que l'on souhaite choisir de préférence un inhibiteur de CDK4 et CDK6 au profil de toxicité et à la fréquence d'administration plus favorables. La revue systématique fait ressortir une aggravation statistiquement significative de la diarrhée avec l'abémaciclib et une différence d'importance clinique sur ce plan entre lui et le comparateur, que ne rapportent pas les revues systématiques du PPEA portant sur d'autres inhibiteurs de CDK4 et CDK6.

##### **Besoin limité dans le temps pour les patientes ayant amorcé récemment le traitement par le fulvestrant**

Au moment de la mise en œuvre de la recommandation de remboursement de l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant, les provinces et les territoires pourraient se pencher sur la question du besoin limité dans le temps de l'ajout d'abémaciclib chez les patientes qui ont récemment commencé le traitement par le fulvestrant. Cette approche serait indiquée de l'avis du CEEP vu que les patientes ont pu avoir accès au fulvestrant pour des raisons humanitaires.

**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 :

<b>Le bénéfice clinique</b>	<b>Les valeurs et les attentes des patients</b>
<b>L'évaluation économique</b>	<b>La faisabilité de l'adoption</b>

### Traitement général de première intention/cancer hormonosensible

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme au Canada; l'on estime à 26 300 le nombre de nouveaux cas et à 5 000 le nombre de décès en 2017. Alors que dans de nombreux cas, le traitement guérira le cancer du sein diagnostiqué au stade précoce, certaines femmes subiront une récurrence (propagation de métastases dans d'autres organes), tandis que 5 % à 10 % des femmes verront apparaître un cancer du sein métastatique de novo. Le cancer du sein avancé ou métastatique est encore et toujours incurable; il est traité par voie générale dans une intention palliative. Lorsque la maladie est au stade métastatique, l'espérance de vie médiane est d'environ deux à trois ans. Des options thérapeutiques sont offertes dans le traitement de première intention, notamment un autre inhibiteur de CDK4 et CDK6, mais l'intolérance à ces inhibiteurs (toxicité irréductible) peut survenir. Le CEEP conclut donc que le traitement combinant l'abémaciclib et un IANS vient combler un besoin chez les patientes qui ne peuvent tolérer les inhibiteurs de CDK4 et CDK6 offerts sur le marché ou pour qui ces inhibiteurs sont contraindiqués. L'intolérance devrait être établie dans le cadre d'une évaluation commune du médecin traitant et de la patiente. Au réexamen de la recommandation initiale, le Comité discute de la rétroaction du demandeur voulant que cette recommandation laisse peu de place au jugement clinique; d'ailleurs, le Réseau canadien du cancer du sein partage cette préoccupation quant au choix de la patiente. Le Comité maintient que la recommandation offre aux cliniciens une autre option de traitement général en première intention du cancer du sein avancé ou métastatique et qu'elle ne limite pas le choix de la patiente selon lui. L'abémaciclib n'est pas un nouvel inhibiteur de CDK4 et CDK6, d'autres options de traitement sont offertes dans le traitement de première intention, dont un autre inhibiteur de CDK4 et CDK6. Les médicaments sont évalués en fonction de comparateurs pertinents, dont les médicaments de la même classe recommandés ou offerts au moment de l'évaluation. Dans ce contexte, l'abémaciclib ne saurait être vu comme le premier inhibiteur de CDK4 et CDK6 ou un inhibiteur de CDK4 et CDK6 de nouvelle génération. Le Comité rappelle donc que l'abémaciclib comble un besoin chez les patientes qui ne peuvent tolérer les inhibiteurs de CDK4 et CDK6 offerts sur le marché ou pour qui ces inhibiteurs sont contraindiqués.

Le CEEP examine les résultats d'un essai clinique de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparatif avec placebo (MONARCH 3) étudiant l'abémaciclib combiné avec un IANS par comparaison avec un placebo combiné avec un IANS (IANS seul) dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH positif HER2 négatif chez des femmes ménopausées qui n'ont pas reçu de traitement général de la maladie avancée ou métastatique. Le traitement combiné abémaciclib et IANS produit un allongement de la SSP statistiquement significatif et d'importance clinique comparativement à l'IANS seul. Comme les données sur la SG sont incomplètes, les données probantes sont insuffisantes pour démontrer que le traitement combiné abémaciclib et IANS se traduit par une prolongation de la SG statistiquement significative par rapport à l'IANS seul. Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité exprime son désaccord avec le demandeur qui, dans sa rétroaction, soutient que l'abémaciclib doit se conformer à un standard de SG plus strict que celui appliqué au ribociclib. Le Comité rappelle que les médicaments sont évalués en fonction de comparateurs pertinents, dont les médicaments de la même classe recommandés ou offerts au moment de l'évaluation. Nonobstant le fait qu'il n'y avait pas non plus de données complètes sur la SG pour le ribociclib, le Comité convient qu'il n'a pas été établi pour le moment que le traitement combiné abémaciclib et IANS produit un allongement de la SG statistiquement significatif et d'importance clinique.

Pour ce qui est de la qualité de vie (QDV), l'essai clinique MONARCH 3 constate que, dans le groupe du traitement combiné abémaciclib et IANS, les symptômes de diarrhée sont plus graves, dans une mesure statistiquement significative, que dans le groupe de l'IANS seul, et la différence est importante dans la pratique clinique. Il y a également une détérioration statistiquement significative, mais sans portée clinique, pour ce qui est d'autres symptômes, dont la nausée et le vomissement, la perte d'appétit et la fatigue, et de l'état de santé général et de l'état fonctionnel dans l'exercice des rôles et en société. À souligner que les données sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) ne proviennent pas de publications revues par des pairs, mais d'une communication affichée. De plus, ces données se limitent à la comparaison entre l'abémaciclib combiné avec un IANS et l'IANS seul; il n'y a pas de données comparant l'abémaciclib combiné avec un IANS et d'autres inhibiteurs de CDK4 et CDK6. Cependant, dans ses examens d'autres inhibiteurs de CDK4 et CDK6, le Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) ne rapporte pas de scores de diarrhée qui revêtent de l'importance dans la pratique clinique.

Pour ce qui est de l'innocuité, la diarrhée est l'évènement indésirable (EI) le plus fréquent chez les femmes recevant le traitement combiné abémaciclib et IANS. Elle survient tôt durant le traitement, elle est de grade 1 ou 2 chez la plupart des patients et elle est

probablement maîtrisable dans la majorité des cas. L'arrêt du traitement combiné abémaciclib et IANS pour cause de diarrhée est peu fréquent (2 %); cependant, 25 % des patientes de ce groupe cessent le traitement pour cause d'EI comparativement à 4 % dans le groupe de l'IANS seul. De plus, dans le groupe du traitement combiné abémaciclib et IANS, il y a eu une réduction de la dose pour cause d'EI chez 47 % des patientes comparativement à 6 % des patientes du groupe de l'IANS seul. Somme toute, le CEEP conclut qu'en comparaison avec l'IANS seul, l'abémaciclib combiné à l'IANS a un profil de toxicité maîtrisable, mais pas négligeable. Toutefois, il rappelle que les effets toxiques et les résultats en matière de QDV rapportés par les patientes traitées par l'abémaciclib combiné avec un IANS sont notables. Alors, même si d'autres options de traitement sont offertes dans le traitement de première intention de la maladie avancée (y compris un autre inhibiteur de CDK4 et CDK6), le Comité conclut que le traitement combinant l'abémaciclib et un IANS vient combler un besoin chez les patientes qui ne peuvent tolérer les autres inhibiteurs de CDK4 et CDK6 ou pour qui ces inhibiteurs sont contraindiqués. Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP manifeste respectueusement son désaccord avec le demandeur qui, dans sa rétroaction, juge que la recommandation en mettant l'accent de manière indue sur la diarrhée donne l'impression fautive que le profil de toxicité de l'abémaciclib est plus mauvais que celui d'autres inhibiteurs de CDK4 et CDK6. Les médicaments sont évalués en fonction de comparateurs pertinents, dont les médicaments de la même classe recommandés ou offerts au moment de l'évaluation. Le groupe d'orientation clinique (GOC) et des cliniciens inscrits (dans leur rétroaction) soulignent des différences dans le profil de toxicité des inhibiteurs de CDK4 et CDK6 (p. ex., moins de neutropénie et plus de diarrhée avec l'abémaciclib, moins d'hépatotoxicité et plus de neutropénie avec le palbociclib, possibilité d'allongement de l'intervalle QT avec le ribociclib). La diarrhée est un effet toxique important et il y a une différence importante en pratique clinique sur ce plan entre l'IANS en monothérapie et le traitement combiné abémaciclib et IANS, défavorable à ce dernier. Même si le score d'état de santé général est similaire dans les deux groupes, il importe de ne pas passer sous silence la différence notable sur le plan clinique, favorable à l'IANS en monothérapie, pour ce qui est de la diarrhée.

Au réexamen de la recommandation initiale, le Comité aborde l'analyse ultérieure de données regroupées mentionnée par le demandeur (qui donne à penser que le bénéfice de l'abémaciclib est manifeste, même dans les cas où le pronostic est mauvais). L'équipe de spécialistes de la méthodologie a elle aussi recensé cette référence lors de la recherche documentaire, mais l'a exclue à la sélection initiale parce qu'il s'agit d'une analyse des données combinées des essais cliniques MONARCH 2 et MONARCH 3, différents quant aux critères d'inclusion et aux combinaisons avec l'abémaciclib. Le Comité soutient l'équipe de méthodologie dans sa décision d'exclure sur ce motif l'analyse par sous-groupes combinée ultérieure de la revue systématique.

Outre l'essai clinique MONARCH 3, le CEEP discute également d'une métaanalyse en réseau (MR) qui compare de nombreux traitements, dont l'abémaciclib avec un IANS, le palbociclib avec un IANS et le ribociclib avec un IANS. La MR étudie des critères d'évaluation de l'efficacité (p. ex., SSP, SG), mais fait peu de cas de la QDV ou de l'innocuité en raison des données limitées sur ces aspects, alors qu'ils sont des résultats pertinents et importants dans cette population de patientes en raison de la toxicité considérable de l'abémaciclib par rapport à d'autres inhibiteurs de CDK4 et CDK6, particulièrement en ce qui a trait à la diarrhée. Alors que la MR fait ressortir que l'abémaciclib combiné avec un IANS, le palbociclib combiné avec un IANS et le ribociclib combiné avec un IANS sont sur un pied d'égalité pour ce qui est de la SSP, du taux de réponse globale et du taux de bénéfice clinique, l'on ne peut rien conclure quant à la SG en raison du caractère incomplet des données à ce sujet. La population de patientes que couvre la MR est très hétérogène en ce qui a trait à des caractéristiques importantes comme le statut RH positif HER2 négatif, l'intervalle sans maladie, le siège de la maladie, la chimiothérapie antérieure, l'endocrinothérapie antérieure et l'atteinte viscérale au début des essais cliniques; cette hétérogénéité rend les résultats de la MR incertains. Aucune analyse par sous-groupes n'est effectuée pour étudier l'incidence de cette hétérogénéité, mais un modèle de régression a été écarté en raison du caractère limité des données disponibles. Quoiqu'il en soit, le Comité estime que des analyses par sous-groupes destinées à examiner l'effet de l'hétérogénéité auraient permis de réduire l'incertitude des résultats de la MR. Bien qu'il ait conclu au bénéfice clinique net du traitement combinant l'abémaciclib et un IANS comparativement à l'IANS en monothérapie sur la foi des résultats de l'essai clinique MONARCH 3, il soutient à la lumière des résultats de la MR soumise que le bénéfice clinique net de l'abémaciclib comparativement aux autres inhibiteurs de CDK4 et CDK6 offerts à l'heure actuelle demeure incertain. Au réexamen, le Comité se dit en désaccord avec le demandeur qui, dans sa rétroaction, prétend que les critères d'évaluation de la MR présentée à l'appui de la demande d'examen de l'abémaciclib sont plus stricts que ceux appliqués dans le cadre d'autres examens du PPEA portant sur des populations de patientes similaires. Le Comité rappelle qu'il est préoccupé par le profil de toxicité de l'abémaciclib et la différence statistiquement significative et d'importance clinique sur le plan de la diarrhée avec le comparateur, défavorable à l'abémaciclib. Il ajoute que dans d'autres examens du PPEA portant sur une même population de patientes, la MR englobe habituellement les paramètres d'innocuité. Si la MR évaluant l'abémaciclib avait tenu compte de la QDV et des aspects de l'innocuité, notamment en ce qui a trait à la diarrhée, cela aurait pu dissiper les préoccupations du CEEP au sujet de la diarrhée et de la qualité de vie.

À l'instar des cliniciens inscrits qui ont transmis des commentaires, le CEEP convient que l'abémaciclib couplé à un IANS pourrait constituer une option supplémentaire utile particulièrement en cas d'intolérance au palbociclib combiné avec un IANS dans le traitement de première intention. Certains cliniciens sont d'avis que le palbociclib serait préférable à l'abémaciclib en raison de sa fréquence d'administration unique quotidienne, du moins grand nombre d'interactions médicamenteuses, de la surveillance cardiaque moins étroite et de l'incidence de diarrhée moindre. Au réexamen de la recommandation initiale, le Comité se penche sur le souhait



des cliniciens d'une plus grande uniformité des recommandations au sujet des médicaments de la classe des inhibiteurs de CDK4 et CDK6; force est de constater que les différents critères d'admissibilité à ces traitements sèment la confusion chez les cliniciens et les patients. À l'heure actuelle, l'Ontario rembourse le palbociclib utilisé avec le létrozole, l'anastrozole ou l'exémestane. Dans une optique d'uniformité dans le remboursement des inhibiteurs de CDK4 et CDK6, le CEEP partage l'avis des cliniciens inscrits pour qui il serait acceptable de couvrir l'abémaciclib combiné avec n'importe quel IA, non pas seulement avec le létrozole et l'anastrozole. En outre, les cliniciens inscrits demandent de préciser que les patientes en préménopause ou périménopause traitées par un agoniste de la gonadolibérine sont admissibles au traitement général de première intention du cancer avancé hormonosensible. Le Comité accède à leur demande par souci de clarté et de conformité avec la recommandation au sujet du cancer hormonorésistant.

Après avoir passé en revue les commentaires de deux groupes de défense des intérêts des patients, le CEEP conclut que l'abémaciclib combiné avec un IANS correspond à des attentes des patientes en ce qu'il freine la progression de la maladie et représente un choix de traitement additionnel dont le profil de toxicité est maîtrisable. Les patientes accordent de l'importance à une survie prolongée, mais l'on ne sait pas précisément si le médicament allonge la SG dans une mesure statistiquement significative, car les données sur la SG provenant de l'essai clinique MONARCH 3 sont incomplètes. Le Comité estime que le traitement combiné abémaciclib et IANS constitue un choix de traitement supplémentaire, particulièrement pour les patientes intolérantes aux autres inhibiteurs de CDK4 et CDK6. Au réexamen de la recommandation initiale, il se penche sur la demande de Rethink Breast Cancer qui souhaiterait que soit précisée l'admissibilité au traitement des patientes jamais traitées à ce stade de la maladie; le Comité concède que cela peut sembler contradictoire pour les patientes de parler en même temps d'intolérance ou de contreindication aux inhibiteurs de CDK4 et CDK6 et du fait de ne pas avoir été traitées. Il a donc modifié la formulation de la recommandation pour indiquer le traitement par voie générale de première intention.

Quant au rapport cout/efficacité du traitement combinant l'abémaciclib et un IANS comparativement à l'IANS seul et au palbociclib ou au ribociclib combiné avec un IANS, et aux estimations des limites supérieure et inférieure de ce rapport par le groupe d'orientation économique (GOE), le Comité note que la limite supérieure estimée est remarquablement plus haute que celle des antinéoplasiques évalués par le PPEA dans le traitement de première intention du cancer du sein avancé. Il comprend pourquoi le GOE a raccourci l'horizon temporel pour le ramener à la durée de la période de suivi de l'essai clinique, mais il n'est pas d'accord avec cette méthode qu'il juge extrême pour tenir compte de l'incertitude dans le modèle économique. En outre, dans l'analyse du GOE qui estime la limite inférieure du rapport cout/efficacité, l'abémaciclib couplé à un IANS produit moins d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) que l'IANS seul (dans les états de santé libre de progression et après progression). Le Comité voit ceci comme étant possiblement une diminution des AVAQ associées à l'abémaciclib qui refléterait l'étendue de l'incertitude dans l'analyse économique, mais aussi peut-être la conséquence de la différence importante en pratique clinique et statistiquement significative sur le plan de la diarrhée. Enfin, l'estimation la plus plausible du GOE est fondée sur l'efficacité relative telle qu'elle est illustrée dans l'essai clinique MONARCH 3 et sur un horizon temporel de 15 ans; le CEEP conclut que l'abémaciclib combiné à un IANS n'est pas rentable comparativement à un IANS seul.

L'analyse de référence dans la métaanalyse en réseau (MR) utilisée pour appuyer le modèle économique du demandeur examine l'anastrozole ou le létrozole, non pas l'abémaciclib couplé à un IANS. Ainsi, il n'y a pas d'estimation par paire de l'effet relatif de l'abémaciclib couplé à un IANS et de comparateurs d'intérêt (p. ex., palbociclib ou ribociclib plus IANS) dans le modèle économique. Néanmoins, quelle que soit l'analyse de référence dans la métaanalyse en réseau utilisée dans le modèle économique, une incertitude persiste au sujet de l'efficacité clinique comparative du palbociclib combiné avec un IANS, du ribociclib combiné avec un IANS et de l'abémaciclib combiné avec un IANS en raison de l'hétérogénéité dans la métaanalyse en réseau. De plus, l'efficacité comparative dans le modèle économique est établie à la lumière de plusieurs sources (MR et MONARCH 3); par exemple, le délai de progression avec l'abémaciclib couplé avec un IANS et avec l'IANS provient de l'essai clinique MONARCH 3, alors que ce paramètre avec les comparateurs est représenté par les rapports de risques instantanés provenant de la MR. De l'avis du Comité, il est plus approprié de ne choisir qu'une seule source (c.-à-d. la MR) de préférence à plusieurs sources pour obtenir l'efficacité comparative. Par conséquent, la prudence s'impose dans l'interprétation des résultats du rapport cout/efficacité de l'abémaciclib combiné avec un IANS comparativement au palbociclib ou au ribociclib combiné avec un IANS. Le CEEP est d'accord avec le GOE qui, dans ses nombreuses analyses comparant l'abémaciclib combiné avec un IANS et le palbociclib ou le ribociclib combiné avec un IANS, effectuées pour pallier les limites de la MR, se concentre sur l'abémaciclib couplé avec un IANS comparativement à l'IANS seul. Enfin, un modèle économique revu qui tiendrait compte dans les règles des limites de la MR (p. ex., exécution d'analyses par sous-groupes pour traiter l'hétérogénéité, prise en compte de données complètes sur la SG, de la QDV et des paramètres d'innocuité se rapportant à la diarrhée), dont l'analyse de référence de la MR porterait sur l'abémaciclib combiné avec un IANS (par opposition à un IANS seul) et qui s'en remettrait à une seule source (soit, la MR) pour obtenir l'efficacité comparative pourrait dissiper l'incertitude ayant trait au rapport cout/efficacité et offrir un aperçu plus précis de la comparaison entre l'abémaciclib couplé à un IANS et les autres endocrinotherapies offertes dans le traitement de première intention. Le Comité pourrait envisager d'examiner une nouvelle demande d'évaluation du traitement combiné abémaciclib et IANS dans le traitement de première intention, sans égard à l'intolérance aux inhibiteurs de CDK4 et CDK6 offerts à l'heure actuelle, si un tel modèle économique était soumis.

Pour ce qui est de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'abémaciclib couplé à un IANS dans le traitement de première intention de la maladie hormonosensible, les facteurs qui ont la plus grande influence sur l'impact budgétaire sont le nombre de cycles de traitement, le rapport entre l'intensité de dose réelle et l'intensité de dose prévue et la variation du taux d'adoption du traitement combinant l'abémaciclib et un IANS. Ainsi, l'analyse d'impact budgétaire postule que le traitement combiné accaparerait une part de marché au détriment des inhibiteurs de CDK4 et CDK6 concurrents; toutefois, si sa part de marché venait diminuer celle de l'IANS, l'incidence budgétaire serait beaucoup plus importante. Bien que l'essai clinique MONARCH 3 ait recruté essentiellement des patientes ayant un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou de 1, la décision de restreindre le traitement en fonction de l'indice fonctionnel devrait relever de l'oncologue traitant. Donc, le Comité conclut que les patientes au bon indice fonctionnel devraient être admissibles au traitement par l'abémaciclib combiné avec un IANS. De plus, il est raisonnable selon lui d'inclure les hommes atteints d'un cancer du sein RH positif et HER2 négatif avancé ou métastatique. Par ailleurs, la fréquence d'administration biquotidienne de l'abémaciclib comparativement à la fréquence d'administration unquotidienne d'autres inhibiteurs de CDK4 et CDK6 constitue un obstacle à la mise en œuvre et pourrait être défavorable pour ce qui est de l'observance thérapeutique.

Enfin, le CEEP se penche sur les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) portant notamment sur des aspects relatifs aux traitements remboursés à l'heure actuelle, à la population admissible, aux facteurs liés à la mise en œuvre et à l'ordre et à la priorité des traitements. Ces questions sont abordées en détail dans le tableau récapitulatif figurant à l'annexe 1.

### **Hormonorésistant**

À l'heure actuelle, un traitement est remboursé dans la prise en charge de la maladie qui a évolué après l'endocrinothérapie (exémestane plus évérolimus). Dernièrement, le CEEP a recommandé le remboursement d'un traitement composé d'un inhibiteur de CDK4 et CDK6 (palbociclib et fulvestrant) dans la même indication, qui n'est pas encore financé par les régimes publics. Il y a donc un besoin en matière de traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH positif HER2 négatif qui a progressé après une endocrinothérapie, que pourrait combler l'abémaciclib couplé au fulvestrant.

Le CEEP examine les résultats d'un essai clinique de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparatif avec placebo (MONARCH 2) étudiant l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant par comparaison avec un placebo combiné avec le fulvestrant (fulvestrant seul) dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH positif HER2 négatif qui a évolué pendant une endocrinothérapie. Le traitement combiné abémaciclib et fulvestrant produit un allongement de la SSP statistiquement significatif et d'importance clinique comparativement au fulvestrant seul. Comme les données sur la SG sont incomplètes, les données probantes sont insuffisantes pour démontrer que le traitement combiné abémaciclib et fulvestrant se traduit par une prolongation de la SG statistiquement significative par rapport au fulvestrant seul.

Pour ce qui est de la qualité de vie (QDV), l'essai clinique MONARCH 2 constate que, dans le groupe du traitement combiné abémaciclib et fulvestrant, les symptômes de diarrhée sont plus graves, dans une mesure statistiquement significative, que dans le groupe du fulvestrant seul, et la différence est importante dans la pratique clinique. Il y a également une détérioration statistiquement significative, mais sans portée clinique, pour ce qui est d'autres symptômes, dont la nausée et le vomissement, la perte d'appétit et des effets secondaires du traitement général dont la sécheresse buccale, des symptômes oculaires, l'alopécie et les bouffées vasomotrices. À souligner que les données sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) ne proviennent pas de publications revues par des pairs, mais d'une communication affichée. De plus, ces données se limitent à la comparaison entre l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant et le fulvestrant seul; il n'y a pas de données comparant l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant et des traitements comparateurs pertinents. Cependant, dans ses examens portant sur la même indication, le PPEA ne rapporte pas de scores de diarrhée qui revêtent de l'importance dans la pratique clinique.

Pour ce qui est de l'innocuité, la diarrhée est l'évènement indésirable (EI) le plus fréquent chez les femmes recevant le traitement combiné abémaciclib et fulvestrant. Elle survient tôt durant le traitement, elle est de grade 1 ou 2 chez la plupart des patientes et elle est probablement maîtrisable dans la majorité des cas. L'EI de grade 3 ou plus le plus fréquent avec le traitement combinant l'abémaciclib et le fulvestrant est la neutropénie (27 % contre 2 %). L'arrêt du traitement pour cause d'EI est plus fréquent dans le groupe du traitement combiné abémaciclib et fulvestrant (16 %) que dans le groupe du fulvestrant seul (3 %). De plus, la réduction de dose en raison d'EI est plus fréquente dans le groupe du traitement combiné abémaciclib et fulvestrant (43 %) que dans le groupe du fulvestrant seul (1 %). Somme toute, le CEEP conclut qu'en comparaison avec le fulvestrant seul, l'abémaciclib combiné au fulvestrant a un profil de toxicité maîtrisable, mais pas négligeable. Toutefois, il rappelle que les effets toxiques et les résultats en matière de QDV rapportés par les patientes traitées par l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant sont notables. Alors, comme il n'y a pas d'autres options de traitement comprenant un inhibiteur de CDK4 et CDK6 offertes dans cette indication, le Comité conclut que le traitement combinant l'abémaciclib et le fulvestrant vient combler un besoin chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH positif HER2 négatif qui a progressé pendant une endocrinothérapie.



Outre l'essai clinique MONARCH 2, le CEEP discute également d'une métaanalyse en réseau (MR) qui compare de nombreux traitements, dont l'abémaciclib avec le fulvestrant, le palbociclib avec le fulvestrant et l'exémestane avec l'évérolimus. La MR étudie des critères d'évaluation de l'efficacité (p. ex., SSP, SG), mais fait peu de cas de la QDV ou de l'innocuité en raison des données limitées sur ces aspects, alors qu'ils sont des résultats pertinents et importants dans cette population de patientes en raison de la toxicité possiblement accrue de l'abémaciclib par rapport aux autres traitements, particulièrement en ce qui a trait à la diarrhée. Alors que la MR fait ressortir que l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant, le palbociclib combiné avec le fulvestrant et l'exémestane combiné avec l'évérolimus sont sur un pied d'égalité pour ce qui est de la SSP, du taux de réponse globale et du taux de bénéfice clinique, l'on ne peut rien conclure quant à la SG en raison du caractère incomplet des données à ce sujet. La population de patientes que couvre la MR est très hétérogène en ce qui a trait à des caractéristiques importantes comme le statut RH positif HER2 négatif, la chimiothérapie ou l'endocrinothérapie antérieure; cette hétérogénéité rend les résultats de la MR incertains. Certaines analyses par sous-groupes sont effectuées pour étudier l'incidence de cette hétérogénéité, mais un modèle de régression a été écarté en raison du caractère limité des données disponibles. Bien que le Comité conclue au bénéfice clinique net du traitement combinant l'abémaciclib et le fulvestrant comparativement au fulvestrant en monothérapie sur la foi des résultats de l'essai clinique MONARCH 2, il soutient à la lumière des résultats de la MR soumise que le bénéfice clinique net de l'abémaciclib couplé au fulvestrant comparativement au fulvestrant seul demeure incertain.

À l'instar des cliniciens inscrits qui ont transmis des commentaires, le CEEP convient que l'abémaciclib couplé au fulvestrant constitue une option supplémentaire dans le traitement du cancer du sein métastatique RH positif HER2 négatif qui a progressé pendant une endocrinothérapie. Il se peut que le traitement combinant le palbociclib et le fulvestrant soit financé dans un avenir rapproché et certains sont d'avis que le palbociclib serait préférable à d'autres inhibiteurs de CDK4 et CDK6 en raison de sa fréquence d'administration unique quotidienne. À souligner également la diarrhée statistiquement et cliniquement plus grave avec l'abémaciclib qu'avec les autres inhibiteurs de CDK4 et CDK6, comme en témoignent les évaluations du PPEA portant sur ces antinéoplasiques.

Après avoir passé en revue les commentaires de deux groupes de défense des intérêts des patients, le CEEP conclut que l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant correspond à des attentes des patientes en ce qu'il freine la progression de la maladie et représente un choix de traitement additionnel dont le profil de toxicité est maîtrisable. Les patientes accordent de l'importance à une survie prolongée, mais l'on ne sait pas précisément si le médicament allonge la SG dans une mesure statistiquement significative, car les données sur la SG provenant de l'essai clinique MONARCH 2 sont incomplètes. Enfin, le Comité estime que le traitement combiné abémaciclib et fulvestrant constitue un choix de traitement supplémentaire.

Quant au rapport cout/efficacité du traitement combinant l'abémaciclib et le fulvestrant comparativement au fulvestrant seul, au palbociclib combiné avec le fulvestrant et à l'exémestane combiné avec l'évérolimus, et aux estimations par le GOE des limites supérieure et inférieure du rapport cout/efficacité de l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant par comparaison avec le fulvestrant seul, le Comité note que la limite supérieure estimée est remarquablement plus haute que celle des antinéoplasiques évalués par le PPEA dans cette même indication. Il comprend pourquoi le GOE a raccourci l'horizon temporel pour le ramener à la durée de la période de suivi de l'essai clinique, mais il n'est pas d'accord avec cette méthode qu'il juge extrême pour tenir compte de l'incertitude dans le modèle économique. En outre, dans l'analyse du GOE qui estime les limites inférieure et supérieure du rapport cout/efficacité, l'abémaciclib couplé au fulvestrant produit moins d'AVAQ que le fulvestrant seul (dans l'état de santé après progression). Le Comité voit ceci comme étant possiblement une diminution des AVAQ associées à l'abémaciclib qui reflèterait l'étendue de l'incertitude dans l'analyse économique. Enfin, l'estimation la plus plausible du GOE est fondée sur l'efficacité relative telle qu'elle est illustrée dans l'essai clinique MONARCH 2 et sur un horizon temporel de 5 ans; le CEEP conclut que l'abémaciclib combiné au fulvestrant n'est pas rentable comparativement au fulvestrant seul.

Le demandeur a choisi le fulvestrant comme analyse de référence dans le cadre de la MR sur laquelle repose le modèle économique, de préférence à l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant. Ainsi, il n'y a pas d'estimation par paire de l'effet relatif de l'abémaciclib couplé au fulvestrant et de comparateurs d'intérêt (p. ex., palbociclib avec fulvestrant ou exémestane avec évérolimus) dans le modèle économique. Néanmoins, quelle que soit l'analyse de référence dans la MR, une incertitude persiste au sujet de l'efficacité clinique comparative du palbociclib combiné au fulvestrant, de l'exémestane combiné avec l'évérolimus et de l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant en raison de l'hétérogénéité dans la MR. De plus, l'efficacité comparative dans le modèle économique est établie à la lumière de plusieurs sources (MR et MONARCH 2); par exemple, le demandeur s'inspire de l'essai clinique MONARCH 2 pour établir l'efficacité comparative de l'abémaciclib couplé au fulvestrant, alors qu'il tire de la MR l'information sur l'effet thérapeutique relatif de l'exémestane combiné avec l'évérolimus, du palbociclib combiné avec le fulvestrant et du fulvestrant. Ce faisant, il tient pour acquis que les caractéristiques des patientes participant à l'essai clinique MONARCH 2 et celles des patientes participant aux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) faisant l'objet de la comparaison de traitements indirecte sont comparables, qu'il n'y a aucun écart qui aurait une incidence sur les constatations quant au rapport cout/efficacité. De l'avis du Comité, il est plus approprié de ne choisir qu'une seule source (c.-à-d. la MR) de préférence à plusieurs sources pour obtenir l'efficacité comparative. Par conséquent, la prudence s'impose dans l'interprétation des résultats au sujet du rapport cout/efficacité

de l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant comparativement au palbociclib combiné avec le fulvestrant ou à l'exémestane couplé à l'évérolimus. Le CEEP est d'accord avec le GOE qui, dans ses nombreuses analyses comparant l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant, le palbociclib combiné avec le fulvestrant et l'exémestane combiné avec l'évérolimus, effectuées pour pallier les limites de la MR, se concentre sur l'abémaciclib couplé avec le fulvestrant comparativement au fulvestrant seul. Enfin, un modèle économique revu qui tiendrait compte dans les règles des limites de la MR et qui ferait appel à une seule source (soit, la MR) pourrait dissiper l'incertitude ayant trait au rapport cout/efficacité et offrir un aperçu plus précis de la comparaison entre l'abémaciclib couplé au fulvestrant et les autres endocrinothérapies offertes dans cette indication.

Pour ce qui est de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'abémaciclib couplé au fulvestrant dans le traitement de la maladie hormonorésistante, les facteurs qui ont la plus grande influence sur l'impact budgétaire sont le nombre de cycles de traitement, le rapport entre l'intensité de dose réelle et l'intensité de dose prévue et la variation du taux d'adoption du traitement combinant l'abémaciclib et le fulvestrant. Ainsi, l'analyse d'impact budgétaire postule que le traitement combiné accaparerait une part de marché au détriment des inhibiteurs de CDK4 et CDK6 concurrents non financés à l'heure actuelle; toutefois, si sa part de marché venait diminuer celle d'autres endocrinothérapies, l'incidence budgétaire serait beaucoup plus importante. Bien que l'essai clinique MONARCH 2 ait recruté essentiellement des patientes ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1, la décision de restreindre le traitement en fonction de l'indice fonctionnel devrait relever de l'oncologue traitant. Donc, le Comité conclut que les patientes au bon indice fonctionnel devraient être admissibles au traitement par l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant. De plus, il est raisonnable selon lui d'inclure les rares hommes atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH positif et HER2 négatif. Par ailleurs, lorsque d'autres inhibiteurs de CDK4 et CDK6 seront offerts sur le marché, les autorités sanitaires devraient s'assurer que le cout de l'abémaciclib pour les régimes publics d'assurance médicaments ne dépasse pas le cout des autres inhibiteurs de protéines kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines.

Enfin, le CEEP se penche sur les commentaires du GCP portant notamment sur des aspects relatifs aux traitements remboursés à l'heure actuelle, à la population admissible, aux facteurs liés à la mise en œuvre et à l'ordre et à la priorité des traitements. Ces questions sont abordées en détail dans le tableau récapitulatif figurant à l'annexe 1.

## 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 patientes, le Réseau canadien du cancer du sein et Rethink Breast Cancer;
- les commentaires de cliniciens inscrits, soit un exposé commun de quatre cliniciens d'Action Cancer Ontario (trois oncologues et un pharmacien spécialisé en oncologie) ainsi que les commentaires d'un oncologue;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- deux groupes de défense des intérêts des patientes, le Réseau canadien du cancer du sein et Rethink Breast Cancer;
- un groupe de quatre cliniciens d'Action Cancer Ontario (trois oncologues et un pharmacien spécialisé en oncologie);
- le GCP;
- le demandeur (Eli Lilly).

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement de l'abémaciclib combiné avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) (soit, l'anastrozole ou le létrozole) dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH positif HER2 négatif en tant qu'endocrinothérapie de première intention sous réserve de l'amélioration du rapport cout/efficacité dans une mesure acceptable. Il préconise également le remboursement de l'abémaciclib combiné au fulvestrant dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH positif HER2 négatif lorsque la maladie a évolué après une endocrinothérapie sous réserve de l'amélioration du rapport cout/efficacité dans une mesure acceptable. Le GCP a appuyé les deux volets de la recommandation initiale et la conversion rapide en recommandation finale. Il a demandé des précisions au sujet du critère de remboursement demandé et de la population admissible dans les deux indications. Le demandeur a été partiellement favorable à la recommandation initiale et n'a pas soutenu sa conversion rapide en recommandation finale. Il est en désaccord avec le CEEP sur la recommandation à propos de l'abémaciclib combiné avec un IANS, mais il appuie la recommandation à propos de l'abémaciclib couplé au fulvestrant et demande son maintien dans la recommandation finale. Les cliniciens inscrits sont partiellement favorables à

la recommandation initiale et appuie sa conversion rapide en recommandation finale. Le Réseau canadien du cancer du sein a adopté la même position, mais il n'est pas d'accord avec le Comité pour ce qui est du critère voulant qu'il y ait intolérance ou contraindication aux inhibiteurs de CDK4 et CDK6 offerts sur le marché pour que les patientes jamais traitées par une endocrinothérapie ou dont la maladie est hormonosensible aient accès à l'abémaciclib combiné avec un IANS. Le groupe Rethink Breast Cancer appuie en partie la recommandation initiale, mais n'appuie pas sa conversion rapide en recommandation finale. Il a demandé des précisions au sujet de la population admissible jamais soumise à une endocrinothérapie. Donc, le Comité s'est penché sur la rétroaction des parties prenantes lors du réexamen de la recommandation au sujet de l'abémaciclib couplé à un IANS (anastrozole ou létrozole) dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH positif HER2 négatif en tant qu'endocrinothérapie de première intention et au sujet de l'abémaciclib combiné au fulvestrant dans le traitement de la maladie qui a évolué après une endocrinothérapie.

## Bénéfice clinique global

### Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'abémaciclib dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique exprimant des récepteurs hormonaux (RH positif) et ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 négatif) :

- en combinaison avec un inhibiteur de l'aromatase chez la femme ménopausée en tant qu'endocrinothérapie initiale (traitement général de première intention/hormonosensible);
- en combinaison avec le fulvestrant chez la femme dont la maladie évolue après l'endocrinothérapie.  
La femme en préménopause ou en périménopause doit être traitée aussi par un agoniste de la gonadolibérine.

La revue systématique du PPEA offre également de l'information contextuelle sur d'autres questions pertinentes à la fois pour le PPEA et le GCP :

- Synthèse et évaluation critique de la MR soumise par le fabricant portant sur des interventions effectuées chez des femmes atteintes d'un cancer du sein locorégional récidivant ou métastatique, population comparable à celle de l'essai clinique MONARCH 3 (traitement général de première intention/hormonosensible).
- Synthèse et évaluation critique de la MR soumise par le fabricant portant sur des interventions effectuées chez des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, population comparable à celle de l'essai clinique MONARCH 2 (maladie hormonorésistante).

## Traitement général de première intention/cancer hormonosensible

### Étude retenue : MONARCH 3 (traitement général de première intention/hormonosensible)

La revue systématique du PPEA porte sur l'étude MONARCH 3, essai clinique de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparatif avec placebo étudiant l'abémaciclib combiné avec un IANS par comparaison avec un placebo combiné avec un IANS dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH positif HER2 négatif chez des femmes ménopausées qui n'ont pas reçu de traitement général de la maladie avancée ou métastatique. Les participantes sont réparties de manière aléatoire dans deux groupes : abémaciclib et IANS (anastrozole ou létrozole au choix du médecin) et placebo et IANS.

L'essai clinique compte 493 participantes, dont 328 sont réparties dans le groupe abémaciclib et IANS et 165 dans le groupe placebo et IANS.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité est la SSP évaluée par l'investigateur en fonction des critères de réponse tumorale RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Les principaux critères d'évaluation secondaires sont le taux de réponse objective (TRO), la durée de la réponse, la SG et le taux de bénéfice clinique.

### Population étudiée : femmes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH positif HER2 négatif

Principaux critères d'admissibilité :

- âge de 18 ans ou plus;
- femme ménopausée âgée de 60 ans ou plus; femme de moins de 60 ans en aménorrhée depuis 12 mois ou plus dont les taux de FSH et d'estradiol sont dans l'écart prévu à la ménopause; femme qui subira une salpingoovariectomie bilatérale;
- cancer du sein avancé ou métastatique RH positif HER2 négatif;
- indice ECOG  $\leq$  1;
- maladie mesurable conformément aux critères RECIST 1.1 ou maladie uniquement osseuse non mesurable;
- maladie locorégionale récidivante ou métastatique qui ne se prête pas à la chirurgie ou à la radiothérapie curative.

Critère d'exclusion :

- intervalle sans maladie de 12 mois ou moins après la fin d'une endocrinothérapie adjuvante ou néoadjuvante (p. ex., antiestrogène ou inhibiteur de l'aromatase).

### Principaux résultats quant à l'efficacité : données sur la SG incomplètes, allongement de la SSP statistiquement significatif et d'importance clinique

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité examinés par le CEEP sont la SSP et la SG.

**SSP** : à l'analyse des données collectées jusqu'au 31 janvier 2017, 108 patientes (32,9 %) du groupe abémaciclib et IANS et 86 patientes (52,1 %) du groupe placebo et IANS ont subi un événement relatif à la SSP après un suivi médian de 17,8 mois. La SSP médiane n'est pas atteinte dans le groupe abémaciclib et IANS, alors qu'elle est de 14,7 mois dans le groupe placebo et IANS (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,54; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,41 à 0,72;  $P = 0,000021$ ). Les résultats de l'analyse centrale à l'insu concordent avec ceux de l'analyse principale (RRI = 0,51; IC à 95 % de 0,36 à 0,72;  $P < 0,000102$ ). Le bénéfice quant à la SSP s'observe dans tous les sous-groupes de patientes déterminés au préalable.

À l'analyse des données collectées jusqu'au 7 novembre 2017, après un suivi médian de 26,73 mois, 246 événements relatifs à la SSP se sont produits selon les investigateurs : 138 (42,1 %) dans le groupe abémaciclib et IANS et 108 [65,5 %] dans le groupe placebo et IANS. La SSP médiane est de 28,18 mois dans le groupe abémaciclib et IANS et de 14,76 mois dans le groupe placebo et IANS (RRI = 0,540; IC à 95 % de 0,418 à 0,698;  $P = 0,000002$ ). Les analyses par sous-groupes constatent le même bénéfice de SSP dans tous les sous-groupes de patientes déterminés au préalable.

**SG** : À l'analyse des données collectées jusqu'au 31 janvier 2017, les résultats à propos de la SG n'étaient pas complets; l'on dénombrait 49 décès : 32 (9,8 %) dans le groupe abémaciclib et IANS et 17 (10,3 %) dans le groupe placebo et IANS. La SG médiane n'était pas atteinte dans ni l'un ni l'autre des groupes. L'analyse de SG définitive est prévue une fois que 315 décès seront survenus.

### Résultats rapportés par les patientes : différence d'importance clinique et statistiquement significative pour ce qui est de la diarrhée

Le PPEA n'a pas repéré de publications revues par des pairs rapportant des données sur la QDV provenant de l'essai clinique MONARCH 3. Les données dont il est question ci-dessous sont tirées d'un résumé de conférence et de la communication affichée connexe, fournis par le demandeur.

Dans le groupe abémaciclib et IANS, la diarrhée est plus grave dans une mesure statistiquement significative et importante en pratique clinique ( $\geq 10$  points) que dans l'autre groupe. L'on observe une détérioration statistiquement significative et d'importance clinique du score du symptôme de la diarrhée au questionnaire QIQ-C30 de l'EORTC dans le groupe de l'abémaciclib (variation moyenne = 18,68; IC à 95 % de 15,13 à 22,22;  $P < 0,001$ ). Il y a également une différence statistiquement significative (mais pas importante en pratique clinique) de variation du score d'autres symptômes entre les deux groupes, différence favorable au groupe du placebo : nausée et vomissement (variation moyenne = 2,77; IC à 95 % de 0,58 à 4,97;  $P = 0,013$ ), perte d'appétit (variation moyenne = 4,03; IC à 95 % de 0,31 à 7,74;  $P = 0,034$ ) et fatigue (variation moyenne = 4,96; IC à 95 % de 1,58 à 8,35;  $P = 0,004$ ). En outre, il y a une aggravation statistiquement significative de l'état de santé global, de l'exercice des rôles, du fonctionnement social, de l'image corporelle et du score composé des symptômes du traitement général dans le groupe de l'abémaciclib.

### Limites : données sur la SG incomplètes, comparaison directe avec l'IANS seulement, limites de la comparaison de traitements indirecte

- À l'analyse intermédiaire, les données sur la SG n'étaient pas complètes encore. Un suivi plus long est nécessaire pour déterminer l'effet de l'adjonction de l'abémaciclib à un IANS sur la SG.
- Les résultats des analyses par sous-groupes dans l'essai clinique MONARCH 3 sont à interpréter avec prudence, car l'étude n'a pas la puissance nécessaire pour détecter des différences dans des sous-groupes en particulier. Donc, les analyses par sous-groupes du principal critère d'évaluation de l'efficacité sont considérées comme étant descriptives.
- Pour un nombre de patientes relativement élevé ( $> 80$  %), il y a une déviation notable du protocole. La proportion est plus grande dans le groupe abémaciclib et IANS (84,1 %) que dans le groupe placebo et IANS (77,6 %). Toutefois, les écarts sont en général du même ordre dans les deux groupes de l'étude et il semble peu probable qu'ils influent sur les indicateurs de résultat de l'étude.
- Le CEEP ne prête pas foi aux résultats de la MR en raison de ses limites : hétérogénéité des populations à l'étude, données sur la SG incomplètes et exclusion de la QDV et des paramètres d'innocuité relatifs à la diarrhée.

### Innocuité : toxicité considérable, mais maîtrisable

À l'analyse des données collectées jusqu'au 31 janvier 2017, après un suivi médian de 17,8 mois, 98,8 % des patientes du groupe abémaciclib et IANS et 94,4 % des patientes du groupe placebo et IANS ont rapporté au bas mot un événement indésirable appar

au traitement (EIAT). Dans le groupe abémaciclib et IANS, les EI les plus fréquents (tous grades confondus subis par  $\geq 30$  % des patientes) sont la diarrhée, la neutropénie, la fatigue, la nausée, l'anémie, la douleur abdominale et le vomissement. Des EIAT de grade 3 ou 4 sont rapportés par 61,8 % des patientes traitées par l'abémaciclib et 26,1 % des patientes du groupe placebo. La proportion de patientes subissant des EI graves dans les groupes abémaciclib et IANS et placebo et IANS est respectivement de 31,2 % et de 16,8 %. Le taux d'abandons pour cause d'EI est plus élevé dans le groupe abémaciclib et IANS (16,5 %) que dans le groupe placebo et IANS (3,1 %). Les décès pour cause d'EI sont au nombre de 8 (2,4 %) dans le groupe abémaciclib et IANS et de 1 (0,4 %) dans le groupe placebo et IANS.

Au moment de la mise à jour trimestrielle sur l'innocuité (11 août 2017), l'on comptait 16 décès : 13 dans le groupe abémaciclib et IANS et 3 dans le groupe placebo et IANS. Les résultats mis à jour n'indiquent pas de nouvelles préoccupations en matière d'innocuité.

Au 7 novembre 2017, 323 patientes (98,8 %) du groupe abémaciclib et IANS et 152 patientes (94,4 %) du groupe placebo et IANS avaient subi un EI à tout le moins. La diarrhée était l'EI le plus fréquent dans le groupe abémaciclib et IANS (82,3 % contre 32,3 % dans le groupe placebo). La proportion de patientes en neutropénie dans les groupes abémaciclib et IANS et placebo et IANS est respectivement de 43,7 % et de 1,9 %. La dose du médicament est réduite pour cause d'EI chez 46,5 % des patientes du groupe abémaciclib et IANS et chez 6,2 % des patientes du groupe placebo et IANS. En tout et pour tout, 25,1 % des patientes du groupe abémaciclib et IANS et 4,3 % des patientes du groupe placebo et IANS abandonnent un médicament à l'étude pour cause d'EI; 18 décès sont rapportés : 15 dans le groupe abémaciclib et IANS (11 des suites d'EI) et 3 (1,9 %) dans le groupe placebo et IANS (2 des suites d'EI).

### Besoin et fardeau de la maladie : besoin à combler pour les patientes intolérantes au traitement

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme au Canada; l'on estime à 26 300 le nombre de nouveaux cas et à 5 000 le nombre de décès en 2017. Alors que dans de nombreux cas, le traitement guérira le cancer du sein diagnostiqué au stade précoce, certaines femmes subiront une récurrence (propagation de métastases dans d'autres organes), tandis que 5 % à 10 % des femmes verront apparaître un cancer du sein métastatique de novo. Le cancer du sein avancé ou métastatique est encore et toujours incurable; il est traité par voie générale dans une intention palliative. Lorsque la maladie est au stade métastatique, l'espérance de vie médiane est d'environ deux à trois ans. Des options thérapeutiques sont offertes dans le traitement de première intention, notamment un autre inhibiteur de CDK4 et CDK6 financé (palbociclib et létrozole), mais l'intolérance à ces inhibiteurs (toxicité irréductible) peut survenir. Le CEEP convient donc que le traitement combinant l'abémaciclib et un IANS viendrait combler un besoin chez les patientes qui ne peuvent tolérer les inhibiteurs de CDK4 et CDK6 offerts sur le marché.

### Commentaires de cliniciens inscrits : une autre option financée

Même si à l'heure actuelle le palbociclib couplé au létrozole est une option dans le traitement du cancer du sein RH positif HER2 négatif métastatique chez la femme ménopausée, l'abémaciclib avec le létrozole ou l'anastrozole pourrait constituer une autre option financée particulièrement utile en cas d'intolérance au palbociclib dans le traitement de première intention.

## Hormonorésistant

### Étude retenue : MONARCH 2 (hormonorésistant)

La revue systématique du PPEA porte sur l'étude MONARCH 2, essai clinique de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparatif avec placebo étudiant l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant par comparaison avec un placebo combiné avec le fulvestrant dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH positif HER2 négatif qui a évolué pendant une endocrinothérapie de la maladie métastatique. Les patientes admissibles sont réparties de manière aléatoire dans un rapport de 2:1 dans les groupes abémaciclib et fulvestrant et placebo et fulvestrant (cycles de 28 jours). Les femmes en préménopause ou en périménopause reçoivent également un agoniste de la gonadolibérine.

L'essai clinique a admis 669 patientes atteintes d'un cancer du sein hormonorésistant.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité est la SSP évaluée par les investigateurs en fonction des critères RECIST 1.1. Les principaux critères d'évaluation secondaires sont le TRO, la durée de la réponse, la SG et le taux de bénéfice clinique.

### Population étudiée : femmes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH positif HER2 négatif

Principaux critères d'admissibilité :

- âge de 18 ans ou plus;
- femme ménopausée ou pas;



- cancer du sein avancé ou métastatique RH positif HER2 négatif;
- indice ECOG  $\leq 1$ ;
- maladie mesurable conformément aux critères RECIST 1.1 ou maladie uniquement osseuse non mesurable;
- maladie qui évolue pendant une endocrinothérapie prescrite pour traiter la maladie avancée.

### Principaux résultats quant à l'efficacité : données sur la SG incomplètes, allongement de la SSP statistiquement significatif et d'importance clinique

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité examinés par le CEEP sont la SSP et la SG.

**SSP** : à l'analyse des données collectées jusqu'au 14 février 2017, 222 patientes (49,8 %) du groupe abémaciclib et fulvestrant et 157 patientes (70,4 %) du groupe placebo et fulvestrant ont subi un événement relatif à la SSP après un suivi médian de 19,5 mois. La SSP médiane est de 16,4 mois dans le groupe abémaciclib et fulvestrant, alors qu'elle est de 9,3 mois dans le groupe placebo et fulvestrant (RRI = 0,55; IC à 95 % de 0,45 à 0,68;  $P = 0,001$ ). Les résultats de l'analyse centrale à l'insu concordent avec ceux de l'analyse principale (RRI = 0,460; IC à 95 % de 0,363 à 0,584;  $P < 0,001$ ). Le bénéfice quant à la SSP s'observe dans tous les sous-groupes de patientes déterminés au préalable.

**SG** : À l'analyse des données collectées jusqu'au 14 février 2017, les résultats à propos de la SG n'étaient pas complets; l'on dénombrait 133 décès : 85 (19,1 %) dans le groupe abémaciclib et fulvestrant et 48 (21,5 %) dans le groupe placebo et fulvestrant. La SG médiane n'était pas atteinte dans ni l'un ni l'autre des groupes. L'analyse de SG définitive est prévue une fois que 441 décès seront survenus.

### Résultats rapportés par les patients : différence d'importance clinique et statistiquement significative pour ce qui est de la diarrhée

Le PPEA n'a pas repéré de publications revues par des pairs rapportant des données sur la QDV provenant de l'essai clinique MONARCH 2. Les données dont il est question ci-dessous sont tirées d'un résumé de conférence et de la communication affichée connexe, fournis par le demandeur.

Par comparaison avec le fulvestrant seul, le traitement combinant l'abémaciclib et le fulvestrant allonge le délai médian d'aggravation de la douleur d'environ cinq mois (16,8 mois dans le groupe abémaciclib contre 11,9 mois dans le groupe placebo). Toutefois, la différence n'est pas statistiquement significative (RRI = 0,900; IC à 95 % de 0,707 à 1,145;  $P = 0,40$ ). Par comparaison avec le placebo couplé au fulvestrant, l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant entraîne une aggravation statistiquement significative des symptômes de nausée et vomissement (variation moyenne = 3,42; IC à 95 % de 1,68 à 5,15;  $P < 0,001$ ), de perte d'appétit (variation moyenne = 5,31; IC à 95 % de 2,49 à 8,13;  $P < 0,001$ ) et de diarrhée (variation moyenne = 24,64; IC à 95 % de 21,58 à 27,71;  $P < 0,001$ ). Il y a également une différence d'importance clinique ( $\geq 10$  points) entre les deux groupes, favorable au placebo, pour ce qui est de la variation du score de diarrhée dans la période à l'étude.

### Limites : données sur la SG incomplètes, comparaison directe avec le fulvestrant seulement, limites de la comparaison de traitements indirecte

Les principales limites de l'essai clinique MONARCH 2 sont :

- L'absence de données sur la SG complètes au moment de l'analyse intermédiaire.
- Après la modification b apportée au protocole (le 30 mars 2015), l'essai clinique MONARCH 2 a exclu les femmes jamais traitées par une endocrinothérapie (c.-à-d. patientes ayant reçu un traitement par voie générale en première intention) de l'analyse de la population en intention de traiter et s'est concentré sur l'objectif consistant à évaluer l'effet thérapeutique chez les patientes hormonorésistantes. Par conséquent, l'effet de l'abémaciclib associé au fulvestrant chez les patientes n'ayant pas reçu d'endocrinothérapie (traitement par voie générale en première intention) ne peut être évalué dans cet essai clinique.
- Le traitement est plus long dans le groupe expérimental que dans le groupe témoin (13 mois contre 9 mois); le nombre médian de cycles d'abémaciclib reçus par patiente est de 15, alors que le nombre médian de cycles dans le groupe témoin est de 9. L'intensité de dose est plus basse dans le groupe abémaciclib et fulvestrant (médiane de 273 mg/jour et moyenne de 261 mg/jour) que dans le groupe placebo et fulvestrant (médiane de 298 mg/jour et moyenne de 309 mg/jour).
- Pour un nombre de patientes relativement élevé ( $> 80$  %), il y a déviation notable du protocole. Les écarts les plus fréquents étant « un manquement dans la collecte des données sur des indicateurs de résultat importants » et « des facteurs de stratification incorrects dans l'utilisation du système de réponse vocale/Web interactif ». Toutefois, les écarts sont en général de même proportion dans les deux groupes de l'étude et il semble peu probable qu'ils influent sur les indicateurs de résultat de l'étude.
- Le CEEP ne prête pas foi aux résultats de la MR en raison de ses limites : hétérogénéité des populations à l'étude, données sur la SG incomplètes et exclusion de paramètres de QDV et d'innocuité relatifs à la diarrhée.

### Innocuité : toxicité considérable, mais maîtrisable

À l'analyse des données collectées jusqu'au 14 février 2017, après un suivi médian de 19,5 mois, 98,6 % des patientes du groupe abémaciclib et fulvestrant et 89,2 % des patientes du groupe placebo et fulvestrant ont rapporté au bas mot un évènement indésirable apparu au traitement (EIAT). Dans le groupe abémaciclib et fulvestrant, les EI les plus fréquents (tous grades confondus subis par  $\geq 10$  % des patientes) sont la diarrhée, la neutropénie, la nausée, la fatigue, la douleur abdominale, l'anémie, la leucopénie, le vomissement, la céphalée, la dysgueusie et l'alopécie. Des EIAT de grade 3 ou 4 sont rapportés par 62,6 % des patientes traitées par l'abémaciclib et 23,8 % des patientes du groupe placebo. La proportion de patientes subissant des EI graves dans les groupes abémaciclib et fulvestrant et placebo et fulvestrant est respectivement de 22,4 % et de 10,8 %. Le taux d'abandons pour cause d'EI est de 8,6 % dans le groupe abémaciclib et fulvestrant et de 3,1 % dans le groupe placebo et fulvestrant. Les décès pour cause d'EI sont au nombre de 6 (1,4 %) dans le groupe abémaciclib et fulvestrant et de 1 (0,4 %) dans le groupe placebo et fulvestrant.

### Besoin et fardeau de la maladie : besoin à combler pour les patientes intolérantes au traitement

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme au Canada; l'on estime à 26 300 le nombre de nouveaux cas et à 5 000 le nombre de décès en 2017. Alors que dans de nombreux cas, le traitement guérira le cancer du sein diagnostiqué au stade précoce, certaines femmes subiront une récurrence (propagation de métastases dans d'autres organes), tandis que 5 % à 10 % des femmes verront apparaître un cancer du sein métastatique de novo. Le cancer du sein avancé ou métastatique est encore et toujours incurable; il est traité par voie générale dans une intention palliative. Lorsque la maladie est au stade métastatique, l'espérance de vie médiane est d'environ deux à trois ans. Des options thérapeutiques sont offertes dans le traitement de la maladie qui a évolué après une endocrinothérapie, notamment un autre inhibiteur de CDK4 et CDK6 (palbociclib et fulvestrant), qui a fait l'objet d'une recommandation récente du CEEP, mais l'intolérance à ces inhibiteurs (toxicité irréductible) peut survenir. Le CEEP convient donc que le traitement combinant l'abémaciclib et le fulvestrant pourrait combler un besoin chez les patientes qui ne peuvent tolérer les inhibiteurs de CDK4 et CDK6 offerts sur le marché.

### Commentaires de cliniciens inscrits : une autre option financée

Selon les cliniciens, le traitement combinant l'abémaciclib et le fulvestrant constitue une option dans le traitement du cancer du sein RH positif HER2 négatif métastatique qui a évolué après une endocrinothérapie. Les cliniciens inscrits estiment que ce traitement combiné serait plus efficace que le passage à une autre endocrinothérapie seule.

### Valeurs et attentes des patients

#### Valeurs des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique : allongement de la SG et de la SSP, QDV et choix

Rethink Breast Cancer et le Réseau canadien du cancer du sein ont transmis des observations. Pour les patientes ayant participé au sondage de Rethink Breast Cancer, la maîtrise de la maladie et l'allongement de l'espérance de vie sont les résultats les plus importants; pour elles, les résultats sur la santé l'emportent sur les objectifs immédiats comme l'atténuation des symptômes de la maladie ou la prise en charge des effets indésirables. Dans la même veine, les participantes au sondage du Réseau canadien du cancer du sein se disent prêtes à essayer de nouveaux traitements ne serait-ce que pour une prolongation de six mois de la SSP. De plus, le Réseau précise que les patientes souhaitent avoir accès à des traitements qui leur procurent une bonne qualité de vie et il conclut que, sur la foi des résultats des essais cliniques, les patientes traitées par l'abémaciclib ont bien toléré le traitement. En général, les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique accordent de l'importance au ralentissement de la progression de la maladie, à l'allongement de l'espérance de vie, à la maîtrise des effets secondaires, au choix d'options de traitement, à l'absence de détérioration de la qualité de vie et à moins de déboursés de leur part.

#### Valeurs des patients au sujet du traitement : le traitement entraîne de la diarrhée, mais les patientes le recommandent

Deux femmes ménopausées ont été traitées par l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant après que la maladie a progressé. Une femme ménopausée a été traitée par l'abémaciclib combiné avec un inhibiteur de l'aromatase comme endocrinothérapie de première intention. Les trois rapportent que l'effet secondaire le plus fréquent de l'abémaciclib est la diarrhée. Elles mentionnent d'autres effets secondaires, dont la perte d'appétit, la douleur abdominale, la nausée et la flatulence. Les trois s'entendent pour recommander l'abémaciclib dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique.

Même si le Réseau canadien du cancer du sein n'a pu communiquer avec des patientes canadiennes traitées par l'abémaciclib, des sondages et des dossiers de demande d'examen antérieurs révèlent que les patientes atteintes de la maladie à ce stade devraient avoir accès à de nombreuses options de traitement, car la maladie est hétérogène. Les traitements qui procurent une bonne qualité de vie sont également importants et les données d'essais cliniques indiquent que l'abémaciclib semble bien toléré.

## ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

### Traitement général de première intention/hormonosensible

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

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité et une analyse cout/efficacité comparant les traitements combinant l'abémaciclib et un IANS (anastrozole ou létrozole), et le ribociclib ou le palbociclib combiné avec un IANS avec l'IANS seul dans le traitement de première intention du cancer du sein avancé dans un horizon temporel de 15 ans.

#### Fondement du modèle économique : modèle de Markov

Le modèle présenté est un modèle de Markov comprenant trois états de santé, la SSP en traitement de première intention, la survie après la progression et le décès. Les couts et les résultats après la progression sont appliqués au moment de la récurrence selon le principe d'un « recouvrement fixe ». Les principales sources de données sont l'essai clinique MONARCH 3 et un rapport de MR fourni par le demandeur.

#### Couts liés au médicament : cout de l'abémaciclib et de l'IANS durant un cycle de 28 jours : 5 000 \$

Cout de l'abémaciclib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,63 \$ le mg (comprimés de 150 mg)</li> <li>• 190,40 \$ par jour</li> <li>• 5 331,20 \$ par cycle de 28 jours</li> </ul>
Cout du ribociclib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,50 \$ le mg (comprimés de 200 mg)</li> <li>• 223,20 \$ par jour</li> <li>• 6 249,60 \$ par cycle de 28 jours</li> </ul>
Cout du palbociclib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,03 \$ le mg (comprimés de 125 mg)</li> <li>• 190,43 \$ par jour</li> <li>• 5 332,11 \$ par cycle de 28 jours</li> </ul>
Cout de l'IANS : létrozole	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,55 \$ le mg (comprimés de 2,5 mg)</li> <li>• 1,33 \$ par jour</li> <li>• 38,58 \$ par cycle de 28 jours</li> </ul>
Cout de l'IANS : anastrozole	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,27 \$ le mg (comprimés de 1 mg)</li> <li>• 1,27 \$ par jour</li> <li>• 35,64 \$ par cycle de 28 jours</li> </ul>
<i>*Source des prix : Quintiles IMS Delta PA consulté en mars 2018</i>	
Cout de l'abémaciclib plus l'IANS (létrozole)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,19 \$ le mg</li> <li>• 96,58 \$ par jour</li> <li>• 5 408,37 \$ par cycle de 28 jours</li> </ul>
Cout de l'abémaciclib plus l'IANS (anastrozole)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,91 \$ le mg</li> <li>• 96,47 \$ par jour</li> <li>• 5 402,48 \$ par cycle de 28 jours</li> </ul>

#### Estimation du rapport cout/efficacité : centrée sur la comparaison entre l'abémaciclib combiné avec un IANS et l'IANS seul

La principale analyse du GOE est centrée sur l'abémaciclib couplé à un IANS comparativement à l'IANS seul en raison des limites de la MR. Le CEEP appuie ce choix et conclut que les résultats au sujet du rapport cout/efficacité comparatif de l'abémaciclib couplé à un IANS et du palbociclib ou du ribociclib combiné avec un IANS devraient être interprétés avec prudence.

### Hormonorésistant

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

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité et une analyse cout/efficacité qui comparent le traitement combinant l'abémaciclib et le fulvestrant, l'exémestane et l'évérolimus et le palbociclib et le fulvestrant au fulvestrant dans le traitement du cancer du sein qui a progressé pendant ou après une endocrinothérapie dans un horizon temporel de cinq ans.

## Fondement du modèle économique : modèle à survie partitionnée

Le modèle soumis est un modèle à survie partitionnée comprenant trois états de santé, soit la SSP, la survie après la progression et le décès. Les principales sources de données sont l'essai clinique MONARCH 2 et le rapport de MR fournis par le demandeur.

## Couts liés au médicament : cout de l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant durant un cycle de 28 jours : 6 500 \$ à compter du deuxième cycle

Cout de l'abémaciclib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,63 \$ le mg (comprimés de 150 mg)</li> <li>• 190,40 \$ par jour</li> <li>• 5 331,20 \$ par cycle de 28 jours</li> </ul>
Cout de l'exémestane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,05 \$ le mg (comprimés de 25 mg)</li> <li>• 1,33 \$ par jour</li> <li>• 37,24 \$ par cycle de 28 jours</li> </ul>
Cout de l'évérolimus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20,13 \$ le mg (comprimés de 10 mg)</li> <li>• 201,25 \$ par jour</li> <li>• 5 635 \$ par cycle de 28 jours</li> </ul>
Cout du palbociclib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,03 \$ le mg (comprimés de 125 mg)</li> <li>• 190,43 \$ par jour</li> <li>• 5 332,11 \$ par cycle de 28 jours</li> </ul>
Cout du fulvestrant	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 33 \$ le mg (250 mg par ml)</li> <li>• 41,64 \$ par jour</li> <li>• 1 165,80 \$ par cycle de 28 jours à compter du deuxième cycle</li> <li>• Cout du premier cycle (y compris le cout de la dose d'attaque) = 2 331,60 \$</li> </ul>
<i>*Source des prix : Quintiles IMS Delta PA consulté en mars 2018</i>	
Cout de l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,97 \$ le mg</li> <li>• 232,04 \$ par jour</li> <li>• 6 497 \$ par cycle de 28 jours à compter du deuxième cycle</li> <li>• Cout du premier cycle (y compris le cout de la dose d'attaque du fulvestrant) = 7 662,80 \$</li> </ul>

## Estimation du rapport cout/efficacité : centrée sur la comparaison entre l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant et le fulvestrant seul

La principale analyse du GOE est centrée sur l'abémaciclib couplé au fulvestrant comparativement au fulvestrant seul en raison des limites de la MR. Le CEEP appuie ce choix et conclut que les résultats au sujet du rapport cout/efficacité comparatif de l'abémaciclib couplé au fulvestrant, du palbociclib combiné avec le fulvestrant et de l'exémestane combiné avec l'évérolimus devraient être interprétés avec prudence.

## FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

### Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire variant selon le taux d'adoption de l'abémaciclib entre autres facteurs

#### Traitement général de première intention/cancer hormonosensible

Les facteurs qui ont la plus grande incidence budgétaire sont le nombre de cycles de traitement, le rapport entre l'intensité de dose réelle et l'intensité de dose prévue et la variation du taux d'adoption du traitement combinant l'abémaciclib et un IANS. Si l'on remplace le nombre de cycles de traitement par la survie sans progression moyenne, l'impact budgétaire diminue. Si le rapport entre l'intensité de dose réelle et l'intensité de dose prévue est de 100 % pour tous les médicaments, l'impact budgétaire augmente du fait de la hausse des dépenses en médicaments dans tous les traitements. La variation du taux d'adoption de l'abémaciclib combiné avec un IANS a peu d'impact sur les résultats de l'analyse de référence. Toutefois, une variation de la part de marché du palbociclib ou du ribociclib combiné avec un IANS entraîne un impact important sur le budget triennal en raison de leur cout d'acquisition substantiel. Plus la part de marché dévolue au palbociclib ou au ribociclib combiné avec un IANS qui va à l'abémaciclib combiné avec un IANS est grande, plus l'impact budgétaire de ce traitement combiné sur le système de soins de santé diminue.

### **Cancer hormonorésistant**

Les facteurs qui ont la plus grande incidence budgétaire sont le nombre de cycles de traitement, le rapport entre l'intensité de dose réelle et l'intensité de dose prévue et la variation du taux d'adoption de l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant. Si l'on remplace le nombre de cycles de traitement par la survie sans progression moyenne, l'impact budgétaire diminue. Si l'on applique dans le modèle le rapport entre l'intensité de dose réelle et l'intensité de dose prévue observée dans chaque ECR principal, l'impact budgétaire diminue pour la peine. La variation du taux d'adoption de l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant a peu d'impact sur les résultats de l'analyse de référence. Toutefois, une variation de la part de marché du palbociclib combiné avec le fulvestrant par suite de l'adoption du traitement combiné abémaciclib et fulvestrant entraîne un impact important sur le budget triennal. Plus la part de marché dévolue au palbociclib combiné avec le fulvestrant qui va à l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant est grande, plus l'impact budgétaire de ce traitement combiné sur le système de soins de santé diminue.

Pour plus de renseignements sur la mise en œuvre, veuillez consulter le tableau récapitulatif à l'annexe 1.



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

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale au sujet de l'abémaciclib combiné avec un IANS, à l'exception des personnes suivantes :

- Christine Kennedy, qui n'était pas présente à la réunion.
- Maureen Trudeau, qui a été exclue de la présidence de la réunion et du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Anil Abraham et Lauren Flay Charbonneau, qui ont été exclus du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale au sujet de l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant, à l'exception des personnes suivantes :

- Henry Conter et Christine Kennedy, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Maureen Trudeau, qui a été exclue de la présidence de la réunion et du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Anil Abraham et Lauren Flay Charbonneau, qui ont été exclus du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale au sujet de l'abémaciclib combiné avec un IANS, à l'exception des personnes suivantes :

- Henry Conter et Avram Denburg, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Maureen Trudeau, qui a été exclue de la présidence de la réunion et du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Anil Abraham et Lauren Flay Charbonneau, qui ont été exclus du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale au sujet de l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant, à l'exception des personnes suivantes :

- Henry Conter et Avram Denburg, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Maureen Trudeau, qui a été exclue de la présidence de la réunion et du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Anil Abraham et Lauren Flay Charbonneau, qui ont été exclus du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

### Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de l'abémaciclib combiné avec un IANS ou avec le fulvestrant, cinq membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, trois d'entre eux ont été exclus du vote.

## Sources d'information consultées

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

## Consultation d'information du domaine public

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

## Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

## Avis de non-responsabilité

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

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

Question ou observation du GCP	Réponse ou recommandation du CEEP
<p><b>Traitements financés à l'heure actuelle</b></p> <p><i>Traitement général de première intention/cancer du sein avancé hormonosensible</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qu'en est-il de l'abémaciclib par rapport au ribociclib ou au palbociclib — l'un est-il meilleur que les autres et dans quelles circonstances l'abémaciclib serait-il préférable au ribociclib ou au palbociclib, ou ceux-ci préférables à l'abémaciclib?</li> <li>• L'abémaciclib peut-il être utilisé avec d'autres inhibiteurs de l'aromatase outre le létrozole et l'anastrozole?</li> </ul> <p><i>Cancer du sein avancé hormonorésistant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le fulvestrant dans le traitement du cancer du sein métastatique n'est pas remboursé par les régimes publics d'assurance médicaments des provinces et des territoires. Y a-t-il des données comparant l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant et les traitements offerts à l'heure actuelle?</li> </ul> <p>Le traitement combiné palbociclib et fulvestrant fait l'objet d'un examen par le PPEA. Comment se compare le traitement combiné abémaciclib et fulvestrant au traitement combiné palbociclib et fulvestrant — l'un est-il meilleur que l'autre et dans quelles circonstances l'abémaciclib serait-il préférable au palbociclib, ou celui-ci préférable à l'abémaciclib?</p>	<p><b>Traitements financés à l'heure actuelle</b></p> <p><i>Traitement général de première intention/cancer du sein avancé hormonosensible</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'abémaciclib combiné avec un IANS est recommandé en cas d'intolérance aux autres inhibiteurs de CDK4 et CDK6 offerts sur le marché, soit le ribociclib et le palbociclib.</li> <li>• D'après les données probantes disponibles, l'abémaciclib devrait être combiné avec l'anastrozole ou le létrozole. Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité, après avoir passé en revue les commentaires de cliniciens inscrits et par souci de conformité avec les modalités d'utilisation de l'inhibiteur de CDK4 et CDK6 financé, estime qu'il serait acceptable de couvrir l'abémaciclib combiné avec n'importe quel IA, sans qu'il s'agisse forcément du létrozole ou de l'anastrozole.</li> </ul> <p><i>Cancer du sein avancé hormonorésistant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En effet, le fulvestrant dans le traitement du cancer du sein métastatique n'est pas remboursé par les régimes publics d'assurance médicaments des provinces et des territoires. Le Comité a formulé dernièrement une recommandation au sujet du palbociclib associé au fulvestrant dans cette indication; cependant, le médicament n'est pas couvert en ce moment par les régimes publics d'assurance médicaments au Canada.</li> </ul> <p>Dans la MR, la SSP avec la combinaison palbociclib et fulvestrant et celle avec la combinaison abémaciclib et fulvestrant sont du même ordre. Les données probantes sont insuffisantes pour se prononcer quant à la SG avec ces deux traitements.</p>
<p><b>Population admissible</b></p> <p><i>Traitement général de première intention/cancer du sein avancé hormonosensible</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les résultats au sujet de l'abémaciclib seraient-ils applicables aux femmes en préménopause ou en périménopause si elles étaient traitées par un agoniste de la gonadolibérine pour induire la ménopause?</li> <li>• L'essai clinique MONARCH 3 a exclu les patientes ayant reçu ou recevant une chimiothérapie dans le traitement d'un cancer du sein locorégional récidivant ou métastatique; est-il vrai que ces patientes ne seraient pas admissibles au traitement par l'abémaciclib?</li> </ul>	<p><b>Population admissible</b></p> <p><i>Traitement général de première intention/cancer du sein avancé hormonosensible</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oui, les femmes ménopausées par suite d'une intervention chimique ou chirurgicale seraient admissibles au traitement. Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP a accédé à la demande du GCP qui souhaitait que soit précisée l'admissibilité des femmes en ménopause induite chimiquement ou chirurgicalement.</li> <li>• En effet, les patientes dont la maladie a progressé pendant une endocrinothérapie ou un traitement général antérieur ne seraient pas admissibles. De plus, il devait y avoir eu un intervalle sans maladie minimal de 12 mois après une endocrinothérapie adjuvante.</li> <li>• Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP se penche sur la demande du GCP à propos de l'admissibilité au traitement. Les patientes traitées antérieurement par une chimiothérapie, qu'elles n'aient jamais été traitées par une endocrinothérapie ou que leur maladie soit hormonosensible, ne seraient pas admissibles à l'abémaciclib, car l'étude MONARCH 3 a exclu les</li> </ul>

Question ou observation du GCP	Réponse ou recommandation du CEEP
<p><i>Cancer du sein avancé hormonorésistant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Qu'en est-il si les oncologues ou les patientes souhaitent utiliser l'abémaciclib associé à un inhibiteur de l'aromatase (létrozole ou anastrozole) dans le traitement de deuxième intention du cancer du sein avancé même s'il n'y a pas de données à l'appui de cette utilisation?</li> </ul> <p><i>En général (traitement général de première intention/cancer du sein avancé hormonorésistant)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les essais cliniques MONARCH 2 et 3 ont exclu les patients atteints d'un cancer du sein inflammatoire. Les résultats au sujet de l'abémaciclib seraient-ils applicables aux hommes?</li> <li>Si la recommandation est favorable au remboursement, qu'en est-il : <ul style="list-style-type: none"> <li>De l'ajout de l'abémaciclib à une endocrinothérapie en cours (p. ex., anastrozole ou létrozole si c'est la première ou fulvestrant si le cancer est hormonorésistant) lorsque la maladie n'a pas progressé encore?</li> <li>Du passage de l'endocrinothérapie en cours à l'abémaciclib si la maladie n'a pas progressé?</li> <li>Du passage du ribociclib ou du palbociclib à l'abémaciclib, dans leurs indications respectives, en cas d'intolérance à l'un ou l'autre?</li> <li>De la poursuite du traitement s'il y a oligoprogression?</li> </ul> </li> </ul>	<p>patientes ayant reçu une chimiothérapie pour traiter un cancer du sein avancé.</p> <p><i>Cancer du sein avancé hormonorésistant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Il n'y a pas de données probantes qui appuieraient une recommandation d'utilisation de l'abémaciclib combiné à un IANS dans le traitement de deuxième intention ou subséquent du cancer du sein avancé.</li> </ul> <p><i>En général (traitement général de première intention/cancer du sein avancé hormonorésistant)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les résultats de l'essai clinique MONARCH 3 ne sont pas applicables aux personnes atteintes d'un cancer du sein inflammatoire ou ayant des métastases au système nerveux central non maîtrisées. Toutefois, dans certains cas de maladie métastatique, il pourrait être indiqué d'utiliser l'abémaciclib combiné au fulvestrant en traitement d'intention subséquente.</li> <li>Les résultats de l'essai clinique sont applicables aux hommes atteints d'un cancer du sein avancé RH positif et HER2 négatif.</li> <li>Si la recommandation est favorable au remboursement : <ul style="list-style-type: none"> <li>L'ajout de l'abémaciclib à une endocrinothérapie en cours (p. ex., anastrozole ou létrozole si c'est la première [traitement général de première intention du cancer avancé hormonosensible] ou fulvestrant si le cancer est hormonorésistant) lorsque la maladie n'a pas progressé : la recommandation se limite aux patientes intolérantes aux inhibiteurs de CDK4 et CDK6 (en première intention) vu que le fulvestrant n'est pas une option de traitement financée.</li> <li>Au réexamen de la recommandation, le Comité, en réponse à la question du GCP au sujet d'une recommandation limitée dans le temps pour les patientes en traitement par le fulvestrant, obtenu dans le cadre de l'accès pour motif humanitaire, estime que cela serait approprié étant donné que ces patientes ont pu avoir accès au fulvestrant.</li> <li>Le passage de l'endocrinothérapie en cours à l'abémaciclib si la maladie n'a pas progressé : oui pour les patientes intolérantes aux inhibiteurs de CDK4 et CDK6.</li> <li>Le passage du ribociclib ou du palbociclib à l'abémaciclib, dans leurs indications respectives, en cas d'intolérance à l'un ou l'autre.</li> <li>La poursuite du traitement s'il y a oligoprogression — rien n'est établi dans la documentation médicale au sujet de la poursuite du traitement par l'abémaciclib s'il y a oligoprogression.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Quels sont les traitements une fois que la maladie progresse et quelle est l'incidence de ces traitements sur le rapport cout/efficacité, en particulier pour ce qui est de l'utilisation de l'évérolimus et de l'exémestane après l'abémaciclib comparativement au recours à une chimiothérapie après l'abémaciclib?</p>	<p>En raison des limites de la MR et du modèle économique, le Comité n'est pas en mesure de se prononcer quant à l'incidence des traitements de la maladie qui a progressé sur le rapport cout/efficacité.</p>

Question ou observation du GCP	Réponse ou recommandation du CEEP
<p><b>Mise en œuvre</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les patientes prenant un inhibiteur de l'aromatase ne consultent pas forcément leur oncologue tous les mois. Mais, une surveillance mensuelle pourrait être nécessaire en raison de l'incidence élevée de neutropénie, d'effets toxiques gastro-intestinaux et d'interactions médicamenteuses.</li> </ul>	<p><b>Mise en œuvre</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Au vu des effets toxiques possibles de l'abémaciclib combiné avec un IANS, les autorités sanitaires devraient songer à élaborer des lignes directrices ou des processus de pharmacovigilance et de prise en charge des effets toxiques de l'abémaciclib.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>En raison de sa fréquence d'administration biquotidienne, l'abémaciclib est probablement moins avantageux que le palbociclib ou le ribociclib qui s'administrent une fois par jour. Toutefois, le patient pourrait trouver plus facile le calendrier d'administration quotidienne sans pause de l'abémaciclib.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le Comité est bien au fait du calendrier d'administration différent de l'abémaciclib comparativement aux autres traitements offerts (deux fois par jour comparativement à une fois par jour).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Au moment où le GCP fait part de ses commentaires, aucune province ne couvre le fulvestrant, ce qui constitue un obstacle à la mise en œuvre. Le fulvestrant est offert en seringues préremplies de 250 mg, ce qui facilite la mise en œuvre, car il n'est pas nécessaire de le préparer en pharmacie et il n'y a pas de gaspillage. Le médicament doit être conservé au réfrigérateur et comme il vient dans un grand contenant, l'espace libre au réfrigérateur peut être un sujet de préoccupation. Son administration (2 injections intramusculaires de 250 mg) nécessite des ressources infirmières et est complexe en raison du volume et la viscosité du fulvestrant. La patiente devra consulter tous les mois pour recevoir le traitement, de sorte que plus de ressources devront être mobilisées comparativement à la patiente en endocrinothérapie orale.</li> </ul> <p>Comme l'abémaciclib peut venir s'ajouter à des traitements en place, l'incidence budgétaire pourra être importante notamment en raison du grand nombre de patients, du coût élevé du traitement combiné comparativement au coût de l'inhibiteur de l'aromatase seul et des ressources pharmaceutiques supplémentaires nécessaires.</p>	<p>Le Comité est conscient de l'incidence de l'abémaciclib sur l'utilisation des ressources et sur le budget. Ce sujet est abordé dans le résumé de ses délibérations.</p>
<p><b>Ordre et priorité des traitements</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Quelle est la séquence appropriée de tous les traitements offerts dans le cancer du sein avancé RH positif HER2 négatif?             <ul style="list-style-type: none"> <li>Quels sont les traitements offerts après l'abémaciclib combiné avec un inhibiteur de l'aromatase ou après l'abémaciclib combiné avec le fulvestrant?</li> </ul> </li> </ul> <p>Quelle est la place de l'évérolimus avec exémestane?</p>	<p><b>Ordre et priorité des traitements</b></p> <p>Aucune donnée probante tirée d'un essai clinique ne vient éclairer la question de la séquence optimale des traitements après l'abémaciclib avec IANS ou après l'abémaciclib avec fulvestrant.</p>

CDK = kinase dépendante des cyclines; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); GCP = groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; HER2 négatif = ne surexprimant pas les récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain; IA = inhibiteur de l'aromatase; IANS = inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien; MR = métaanalyse en réseau; RH positif = exprimant des récepteurs hormonaux.