

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Abémaciclib (Verzenio)

**Indication** : L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Verzenio en combinaison avec une endocrinothérapie en traitement d'appoint du cancer du sein de stade précoce avec expression du récepteur hormonal (RH+), sans surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2-), avec atteinte ganglionnaire, chez l'adulte présentant un risque élevé de récurrence de la maladie, évalué en fonction de caractéristiques anatomopathologiques à l'examen clinique et d'un indice Ki-67 d'au moins 20 %.

**Promoteur** : Eli Lilly Canada

**Recommandation finale** : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Verzenio?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Verzenio en combinaison avec une endocrinothérapie en traitement d'appoint du cancer du sein de stade précoce avec expression du récepteur hormonal (RH+), sans surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2-), avec atteinte nodale, chez l'adulte présentant un risque élevé de récurrence de la maladie, évalué en fonction de caractéristiques anatomopathologiques à l'examen clinique et d'un indice Ki-67 d'au moins 20 %, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Verzenio, en combinaison avec une endocrinothérapie, ne doit être remboursé que dans le traitement du cancer du sein qui présente des récepteurs hormonaux de l'estrogène ou de la progestérone, produit des résultats négatifs au test du taux de protéine HER2, a été retiré par intervention chirurgicale et comporte un risque élevé de récurrence, d'après l'évaluation de certaines caractéristiques de risque et les résultats du test de détection des biomarqueurs (indice Ki-67  $\geq$  20 %).

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Le traitement par Verzenio en combinaison avec une endocrinothérapie ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un clinicien ayant une expertise dans l'administration de traitements à action générale, et si son coût est réduit.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique donnent à penser que les patients ayant reçu un traitement par Verzenio en combinaison avec une endocrinothérapie voient la récurrence du cancer retardée. Verzenio en combinaison avec une endocrinothérapie répond au besoin des patients de disposer d'un traitement efficace qui réduit le risque que le cancer du sein revienne, préserve la qualité de vie, a des effets toxiques maîtrisables et pourrait être plus accessible, en raison de la voie d'administration orale de Verzenio.
- Verzenio en combinaison avec une endocrinothérapie n'est pas considéré comme rentable par rapport à l'endocrinothérapie seule. Selon les données probantes économiques, une réduction de prix de 24 % est nécessaire pour que Verzenio soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Verzenio devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 30 066 951 \$ sur trois ans.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que le cancer du sein?

Le cancer du sein prend naissance dans les cellules du sein. Le cancer du sein invasif de stade précoce sans métastases s'est propagé aux tissus mammaires environnants, mais pas à d'autres parties du corps. Environ 94 % des patients atteints de cancer du sein de stade précoce HR+, HER2- survivent au moins 5 ans.

## Besoins non comblés en contexte de cancer du sein

Les patients atteints de cancer du sein de stade précoce retiré par intervention chirurgicale et comportant un risque élevé de récurrence ont besoin d'options thérapeutiques qui préviennent ou retardent une récurrence du cancer et prolongent la survie tout en ayant un profil de toxicité acceptable et en préservant la qualité de vie.

## Combien coûte Verzenio?

Le traitement par Verzenio devrait coûter environ 5 514 \$ pour 28 jours.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser l'abémaciclib (ABE) en combinaison avec une endocrinothérapie (ET, ABE-ET) en traitement d'appoint du cancer du sein de stade précoce avec expression du récepteur hormonal (RH+), sans surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2-), avec atteinte ganglionnaire, chez l'adulte présentant un risque élevé de récurrence de la maladie, évalué en fonction de caractéristiques anatomopathologiques à l'examen clinique et d'un indice Ki-67 d'au moins 20 %, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

## Justification

Un essai clinique randomisé (ECR) de phase III, multicentrique et mené en mode ouvert (monarchE; n = 2 003, patients de la cohorte 1 ayant un indice Ki-67  $\geq$  20 %) a montré que le traitement d'appoint par la combinaison ABE-ET procure un bénéfice clinique additionnel lorsqu'on le compare à une ET d'appoint seule dans le traitement du cancer du sein de stade précoce HR+, HER2-, avec atteinte nodale chez les adultes présentant un risque élevé de récurrence de la maladie, en fonction de caractéristiques clinicopathologiques et d'un indice Ki-67 d'au moins 20 %. Les résultats de l'essai monarchE révèlent une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans maladie invasive (SSMI) pour le traitement par la combinaison ABE-ET comparativement à l'ET seule, pour un rapport des risques instantanés de 0,64 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,48 à 0,87). Bien qu'en général, la combinaison ABE-ET semble entraîner plus d'événements indésirables (EI) que l'ET seule, le CEEP remarque qu'aucune nouvelle préoccupation en matière d'innocuité n'est observée et il reconnaît que la plupart des EI sont maîtrisables en modifiant la posologie et en offrant un traitement symptomatique optimal. Les patients expriment le besoin d'avoir accès à des traitements efficaces qui réduisent le risque de récurrence de la maladie, préservent la qualité de vie, ont des effets secondaires maîtrisables et sont abordables et accessibles. Le CEEP conclut que la combinaison ABE-ET comble certains besoins des patients, car elle réduit le risque de récurrence, a des effets secondaires maîtrisables et pourrait être plus accessible en raison de l'administration par voie orale de l'ABE. Les patients expriment le besoin d'avoir des traitements qui préservent la qualité de vie. Toutefois, aucune conclusion définitive sur les effets de l'ABE-ET sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) n'a pu être formulée en raison de la diminution importante du nombre de patients pouvant fournir des évaluations de la QVLS au fil du temps et du mode ouvert de l'essai.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'ABE et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) de l'ABE-ET est de 78 438 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement à l'ET seule. À ce RCED, la combinaison ABE-ET n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients atteints d'un cancer du sein de stade précoce HR+, HER2-, avec atteinte nodale présentant un risque élevé de récurrence de la maladie et d'un indice Ki-67 d'au moins 20 %. Pour qu'il soit rentable à ce seuil, il faudrait réduire son prix.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
<p>1. Le traitement par l'ABE-ET n'est amorcé que chez la personne qui satisfait les critères suivants :</p> <p>1.1. confirmation de cancer du sein de stade précoce HR+, HER2-, réséqué et invasif sans métastases;</p> <p>1.2. indice Ki-67 <math>\geq</math> 20 %;</p> <p>1.3. l'un des critères de cette sous-catégorie :</p> <p>1.3.1. atteinte nodale d'au moins 4 nœuds lymphatiques axillaires ipsilatéraux;</p> <p>1.3.2. atteinte nodale de 1 à 3 nœuds lymphatiques axillaires ipsilatéraux et au moins un des critères suivants :</p> <p>1.3.2.1. maladie de grade 3;</p> <p>1.3.2.2. taille de la tumeur principale <math>\geq</math> 5 cm;</p> <p>1.4. tumeur principale retirée par intervention chirurgicale définitive dans les 16 mois suivant le début du traitement.</p>	<p>Les données probantes issues de l'essai monarchE montrent que le traitement par l'ABE-ET procure une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la survie sans maladie invasive chez les patients présentant ces caractéristiques.</p>	<p>Le CEEP reconnaît que les régimes d'assurance médicaments devront régler la question de l'accès aux tests de marquage de Ki-67 pour mettre en œuvre le remboursement de la combinaison ABE-ET; il souligne l'utilité d'une stratégie à l'échelle nationale pour établir des protocoles normalisés de marquage de Ki-67.</p>
<p>2. Les patients ne correspondent pas à l'un des cas de figure suivants :</p> <p>2.1. maladie métastatique;</p> <p>2.2. cancer du sein inflammatoire</p> <p>2.3. traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6.</p>	<p>Les patients dont la maladie était métastatique ou inflammatoires, et ceux ayant déjà reçu un traitement par inhibiteur de CDK4/6 étaient exclus de l'essai monarchE. Rien n'indique que ces patientes tireraient profit d'un traitement par l'ABE-ET.</p>	—
<b>Arrêt du traitement</b>		
<p>3. Le traitement par la combinaison ABE-ET est arrêté si l'une des situations suivantes se présente :</p> <p>3.1. récurrence de la maladie;</p> <p>3.2. apparition d'effets toxiques inacceptables.</p>	<p>Tout comme dans la pratique clinique, les patientes de l'essai monarchE abandonnent le traitement lorsqu'il y a progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.</p>	—
<p>4. Les patients sont évalués pour déceler toute récurrence de la maladie conformément aux normes de pratique clinique.</p>	<p>Conformément à l'avis du clinicien expert.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
<p>5. L'ABE est remboursé pendant une période maximale de 2 ans (à la posologie de 150 mg deux fois par jour, par voie orale).</p> <p>5.1. L'endocrinothérapie peut se poursuivre au-delà de cette période.</p>	<p>Dans l'essai monarchE, les patients étaient traités par l'ABE pendant une période maximale de deux ans. L'ET s'est poursuivie pendant 5 ans ou plus (jusqu'à 10 ans) si c'est approprié sur le plan médical.</p>	<p>Si le traitement par l'ABE est interrompu ou retardé en l'absence de progression de la maladie, il serait raisonnable de reprendre l'ET et d'administrer les doses restantes d'ABE pour obtenir deux ans de traitement. Il faudrait laisser à la discrétion du médecin traitant la décision de reprendre le traitement.</p>
<b>Prescription</b>		
<p>6. Le traitement est prescrit par un clinicien possédant une expertise et une expérience du traitement du cancer du sein de stade précoce. Le traitement est administré en consultation externe par un praticien qualifié ayant une expertise dans l'administration de traitements à action générale.</p>	<p>Cette condition vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes pour qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.</p>	—
<p>7. Une surveillance continue de l'état du patient est nécessaire pour évaluer les effets toxiques du médicament.</p>	<p>Selon le clinicien expert, une surveillance continue de l'état du patient est nécessaire pour évaluer la diarrhée, les effets toxiques hématologiques et les autres effets toxiques.</p>	—
<p>8. L'ABE-ET n'est remboursé que s'il est administré en combinaison.</p>	<p>Aucune donnée ne vient appuyer l'efficacité et l'innocuité de l'ABE-ET lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres anticancéreux ou lorsque l'ABE est utilisé en monothérapie au départ.</p>	<p>L'ET peut se poursuivre en monothérapie après les deux années de traitement par l'ABE.</p>
<b>Prix</b>		
<p>9. Le prix est réduit.</p>	<p>Le RCED de l'ABE-ET est de 78 438 \$ comparativement à l'ET. Une réduction du prix de l'ABE de 24 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au prix de l'ET. Toutefois, compte tenu de la forte incertitude entourant le rapport coût/efficacité, une réduction de prix supplémentaire pourrait être justifiée.</p>	—
<b>Faisabilité de l'adoption</b>		
<p>10. La faisabilité de l'adoption de l'ABE est étudiée.</p>	<p>Au prix indiqué, il faut s'attaquer à l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.</p>	—

ABE = abémaciclib; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CDK4/6 = kinase dépendante des cyclines 4 et 6; CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS; ET = endocrinothérapie; HER2 = récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2; HR = récepteur hormonal; SSMI = survie sans maladie invasive

## Points de discussion

- Les patients atteints de cancer du sein de stade précoce HR+, HER2-, avec atteinte nodale présentant des caractéristiques clinicopathologiques conformes à celles de la population de patients de la cohorte 1 de l'essai monarchE et présentant un indice Ki-67 d'au moins 20 % sont plus vulnérables à l'apparition de métastases. Il existe un besoin de traitements d'appoints qui préviennent la récurrence du cancer et qui pourraient guérir les patients présentant un risque élevé de récurrence de la maladie.
- La population visée par le remboursement est limitée au sous-groupe de patients de la cohorte 1 de l'essai monarchE ayant un indice Ki-67 d'au moins 20 %, conformément à l'indication approuvée par Santé Canada. Bien que l'essai monarchE inclue des sous-groupes de patients présentant d'autres caractéristiques clinicopathologiques que celles figurant à l'indication approuvée par Santé Canada, ces sous-groupes dépassent la portée de cet examen.
- Le sous-groupe de patients de la cohorte 1 de l'essai monarchE ayant un indice Ki-67 d'au moins 20 % était inclus dans le plan établi d'analyse hiérarchique de l'essai monarchE pour ce qui est du critère d'évaluation principal, la SSMI. La pertinence d'évaluer la SSMI en contexte de traitement d'appoint du cancer du sein précoce est examinée. Bien que la SSMI ne se soit pas révélée fiable pour prédire l'effet du traitement quant à la survie globale (SG) dans la population visée ici, elle est définie en fonction de critères standards dans les essais cliniques sur le traitement d'appoint du cancer du sein; le CEEP, à l'instar des cliniciens experts, estime que l'amélioration de la SSMI par la combinaison ABE-ET comparativement à l'ET seule, comme elle a été observée dans l'essai monarchE, est d'importance clinique chez les patients vulnérables à l'apparition de métastases.
- Les résultats de SG ont fait l'objet d'une analyse statistique en bonne et due forme dans la population générale de l'essai monarchE (N = 5 637) et étaient incomplets après un suivi médian de 27 mois, ce qui entraîne une incertitude concernant le bénéfice de survie à long terme de la combinaison ABE-ET dans la population visée par le remboursement. Même quand la période de suivi est suffisante, les résultats de SG pourraient être faussés en raison de la possibilité pour les patients de recevoir des traitements anticancéreux ultérieurs.
- Il est nécessaire de déterminer l'indice Ki-67 au moyen d'un test validé avant l'instauration du traitement par la combinaison ABE-ET. Actuellement, le recours au marquage de Ki-67 en pratique clinique au Canada est limité en raison de la variabilité de l'accès aux analyses et du manque d'analyses normalisées en laboratoire. Toutefois, les régimes d'assurance médicaments devront aborder cette question lors de la mise en œuvre du remboursement de l'ABE-ET et il serait utile d'adopter une stratégie nationale pour établir des protocoles normalisés de marquage de Ki-67.
- Quant au profil de toxicité de l'ABE-ET, ses effets toxiques sont plus fréquents que pour l'ET seule. Les EI les plus fréquents dans le groupe recevant la combinaison ABE-ET sont la diarrhée, la neutropénie, la fatigue, la leucopénie, la douleur abdominale, la nausée et l'anémie; toutefois, l'arrêt du traitement en raison de ces EI est plutôt rare. Ces EI sont prévisibles et maîtrisables chez la plupart des patients.

## Contexte

Le cancer du sein est la forme de cancer la plus courante au Canada chez les femmes, et il figure au deuxième rang des cancers les plus fréquents, tant chez les femmes que chez les hommes. En 2020, 27 700 femmes ont reçu un diagnostic de cancer du sein, soit environ 25 % des nouveaux cas au pays. C'est la deuxième cause de mortalité féminine par cancer, représentant 14 % de tous les décès liés au cancer. Le taux de survie globale net à 5 ans associé à ce cancer est de plus de 85 % quand le diagnostic chez la femme est posé avant 85 ans, il chute à 73 % par la suite.

Les patients atteints de cancer du sein font l'objet d'une stratification et reçoivent un traitement en fonction de l'expression de certains récepteurs tumoraux qui sont d'importants biomarqueurs prédictifs et pronostiques, notamment des récepteurs de l'estrogène (ER) et des récepteurs de la progestérone (PR). Les cancers du sein HR+ exprimant le récepteur hormonal (soit ER, PR ou les deux) sont les formes les plus fréquentes de cancer du sein et comptent pour 70 % à 80 % de tous les cancers du sein. La surexpression de l'oncogène *HER2*, de la famille du récepteur du facteur de croissance épidermique (*EGFR/HER*), mène à l'activation constitutive des voies de signalisation de facteurs de croissance, ce qui peut mener à la survie et à la prolifération des cellules de cancer du sein et leur invasion tissulaire, associés à un pronostic sombre. Environ 85 % des personnes atteintes de cancer du sein ne présentent pas de tumeurs surexprimant *HER2*; leur cancer est donc *HER2*-. Les tumeurs HR+ ou *HER2*- sont les sous-types les plus courants de cancer du sein et comptent pour 70 % des cancers du sein. Plus de 90 % des personnes atteintes de cancer du sein reçoivent un diagnostic alors que leur maladie est de stade précoce, c'est-à-dire qu'elle ne s'est pas propagée au-delà du tissu mammaire ou des nœuds lymphatiques à proximité. Contrairement à un cancer comportant des métastases à distance, un cancer du sein précoce peut être guéri. Chez les personnes atteintes de cancer du sein de stade précoce HR+, *HER2*-, le taux de survie à 5 ans est de 94,3 %.

Même si chez de nombreux patients atteints de cancer du sein HR+, *HER2*-, il n'y a pas de récurrence ou de métastases à distance après un traitement de référence en monothérapie, principalement l'ET, chez environ 7 % à 11 % des patients atteints de cancer du sein précoce apparaît une récurrence locale dans les 5 ans après le traitement, et chez près de 30 % d'entre eux, la maladie est en rechute et est métastatique par suite d'un traitement à visée curative et, souvent, elle présente des métastases à distance; dans ces cas, le pronostic est sombre. Les facteurs de risque de récurrence sont notamment la grande taille des tumeurs, l'atteinte importante des nœuds lymphatiques axillaires, le grade histologique élevé, l'atteinte de la marge ou tout près, l'âge, l'expression de HR et la surexpression de *HER2*, de même que le taux de prolifération tumoral élevé (Ki-67). Le marquage immunohistochimique de Ki-67 est un facteur pronostique du risque de récurrence. Cependant, le recours à ce marquage en pratique clinique au Canada est actuellement limité en raison de la variabilité de l'accès aux analyses et du manque d'analyses normalisées en laboratoire.

## Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- un examen d'une étude randomisée menée en mode ouvert chez des patients atteints de cancer du sein de stade précoce HR+, HER2-, avec atteinte nodale qui ont subi un traitement locorégional définitif et présentent un risque élevé de récurrence;
- les observations de patients recueillies par deux groupes de défense des intérêts des patients : Rethink Breast Cancer et le Réseau canadien du cancer du sein (RCCS);
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du cancer du sein;
- les observations d'un groupe de cliniciens : le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du sein de Santé Ontario – Action Cancer Ontario (SO-ACO);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section résume les commentaires fournis par les groupes de défense des intérêts des patients et le groupe de cliniciens qui ont répondu à la demande de rétroaction de l'ACMTS, et par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins du présent examen.

### Observations des patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, le RCCS et Rethink Breast Cancer, ont soumis des observations de patients dans le cadre de cet examen. Les personnes ayant répondu à Rethink Breast Cancer déclarent qu'un diagnostic de cancer du sein et le traitement qui s'ensuit peuvent avoir des effets dévastateurs dans la vie des jeunes et les traumatiser. De nombreux parents expriment la volonté de suivre tout traitement nécessaire pour réduire le risque de récurrence. Les personnes ayant déjà reçu l'ABE indiquent qu'elles sont prêtes à subir les effets secondaires supplémentaires d'un traitement plus vigoureux, car elles veulent être certaines de faire tout ce qu'il faut pour traiter leur cancer du sein, qu'elles savent agressif. Les personnes ayant répondu au RCCS nomment les facteurs suivants sont les plus importants dans la prise en compte des options de traitements : l'efficacité du traitement, la réduction du risque de récurrence qu'il entraîne, le maintien de la qualité de vie, ses effets secondaires maîtrisables, de même que son abordabilité et son accessibilité. Préserver la mobilité, la productivité et la capacité à continuer de s'occuper des enfants comptent également aux yeux des personnes ayant répondu questionnaire au moment de choisir un traitement. Les personnes ayant répondu au questionnaire du RCCS font remarquer que les patients s'attendent à ce que l'ABE offre la possibilité d'améliorer leur SSMI et de réduire le risque de récurrence, ce qui leur procure une meilleure qualité de vie.

## Observations de cliniciens

### Clinicien expert consulté par l'ACMTS

D'après les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, très peu de traitements mis au point récemment ont permis d'améliorer la survie ou la qualité de vie en traitement d'appoint du cancer du sein; il existe donc un besoin de traitements qui réduisent le risque de récurrence et améliorent la survie. Des problèmes de tolérabilité comme des arthralgies ou des troubles de l'humeur sont fréquents chez les personnes traitées par l'ET, en particulier chez les jeunes femmes et les femmes préménopausées. Des médicaments pouvant prolonger le délai de récurrence sans compromettre la qualité de vie sont attendus avec espoir. Les cliniciens experts font remarquer que l'ABE s'inscrit dans une nouvelle indication dans ce contexte. Chez les patients admissibles, l'ABE serait ajouté à l'ET de référence d'appoint, avec ou sans inhibition de l'activité ovarienne.

### Groupe de cliniciens

Un groupe de cliniciens, le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du sein de SO-ACO, a présenté des observations formulées par trois cliniciens du groupe. Il avance que jusqu'à 30 % des patients présentant des caractéristiques clinico-pathologiques de risque élevé pourraient connaître une récurrence avec des métastases à distance. Le groupe souligne un besoin de meilleures options thérapeutiques pour prévenir une récurrence précoce et prolonger la survie. Les personnes les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par l'ABE seraient celles atteintes d'un cancer du sein de stade précoce HR+, HER2-, avec atteinte nodale, présentant un risque élevé de récurrence de la maladie, conformément aux critères d'inclusion de l'essai monarchE. Les patients auxquels l'ABE conviendrait le moins seraient ceux qui ont été exclus de l'essai monarchE, car ils ne remplissaient pas les critères d'admissibilité. L'abémaciclib serait ajouté à l'ET chez les patients présentant un risque élevé, après une intervention chirurgicale et une chimiothérapie (le cas échéant). La recommandation du groupe de cliniciens s'oppose fortement à l'inclusion d'un indice Ki-67 élevé comme seul critère d'admissibilité au traitement, car l'indice Ki-67 est un facteur pronostique et non prédictif, en plus de ne pas faire partie des tests de référence dans la détection du cancer du sein en Ontario.

## Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS.

**Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics**

Questions de mise en œuvre	Réponses
<b>Amorce du traitement</b>	
<p>Dans l'essai, les patients devaient être répartis aléatoirement dans les 16 mois suivant la résection définitive du cancer du sein. Quel est le délai maximal après la résection chirurgicale pour être admissible au traitement par l'ABE?</p>	<p>Conformément aux critères d'inclusion de l'essai monarchE, les patients devaient être répartis aléatoirement dans les 16 mois suivant la résection définitive du cancer du sein. À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime que les critères d'inclusion de l'essai étaient raisonnables.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponses
Les patients peuvent-ils être traités à nouveau par des inhibiteurs de CDK4/6 si la maladie est métastatique? Si c'est le cas, quel est l'intervalle minimal sans maladie exigé?	Dans l'essai monarchE, █ patients du groupe ABE-ET ont reçu un a inhibiteur de CDK4/6 (le palbociclib) en traitement ultérieur. À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime que les inhibiteurs de CDK4/6 ont actuellement une autorisation et sont remboursé dans le traitement de la maladie métastatique; un nouveau traitement par un inhibiteur de CDK4/6 pourrait être raisonnable si la récurrence de la maladie survient 6 mois ou plus après la fin du traitement d'appoint par l'ABE.
<b>Cessation du traitement</b>	
Si le traitement est interrompu dans les deux ans suivant son amorce, faut-il administrer l'ABE durant deux ans pour compléter la période totale de traitement de deux ans?	Dans l'essai monarchE, les patients recevaient 150 mg d'ABE par voie orale, deux fois par jour, jusqu'à deux ans. À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime que si le traitement par l'ABE était interrompu ou retardé, en l'absence de progression de la maladie, il serait raisonnable de le reprendre et d'administrer les doses restantes d'ABE pour obtenir une période totale de traitement de deux ans. Il faudrait laisser à la discrétion du médecin traitant la décision de reprendre le traitement.
<b>Prestation de soins</b>	
Le marquage de Ki-67 n'est pas couramment effectué sur des échantillons de cancer du sein. Faut-il effectuer un marquage de Ki-67 chez les patients pouvant être admissibles au traitement par l'ABE?	Un indice Ki-67 d'au moins 20 % est un des critères précisés dans l'indication approuvée par Santé Canada. Des données probantes issues de l'essai monarchE montrent un bénéfice clinique chez les patients de la cohorte 1 présentant un indice Ki-67 d'au moins 20 %. Le CEEP est d'avis qu'il faut déterminer l'indice Ki-67 au moyen d'un test validé avant d'amorcer le traitement par la combinaison ABE-ET.
<b>Aspects systémique et économique</b>	
L'ajout de la combinaison ABE-ET pourrait avoir une forte incidence sur le budget.	Pour examen par le CEEP.

ABE = abémaciclib; CDK4/6 = kinase dépendante des cyclines 4 et 6; CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS; ET = endocrinothérapie

## Données probantes cliniques

### Études pivots et études de protocole acceptable

#### Description de l'étude

La revue systématique porte sur une seule étude pivot présentée par le promoteur, l'essai monarchE. Il s'agit d'un essai clinique randomisé (ECR) de phase III mené en mode ouvert, en cours, comparant l'efficacité et l'innocuité de la combinaison ABE-ET et de l'ET seule dans le traitement d'appoint du cancer du sein de stade précoce HR+, HER2-, avec atteinte nodale, chez les patients qui ont subi un traitement locorégional définitif et présentent un risque élevé de récurrence, risque évalué en fonction de caractéristiques clinicopathologiques ou d'un indice Ki-67 élevé (de 20 % ou plus). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité est la SSMI et les critères d'évaluation secondaires sont la survie sans récurrence avec des métastases à distance et la SG. En tout, 5 637 patients de 38 pays, dont 44 patients du Canada, ont été répartis aléatoirement dans des groupes de traitement par la combinaison

ABE-ET ou l'ET seule. Les patients ayant au moins un nœud lymphatique atteint ont été répartis dans 2 cohortes; les patients de la cohorte 1 (n = 5 120) étaient admissibles en raison des caractéristiques clinico-pathologiques à risque élevé qu'ils présentaient (atteinte de  $\geq 4$  nœuds lymphatiques axillaires ou de 1 à 3 nœuds lymphatiques axillaires et au moins un des critères suivants : taille de la tumeur  $\geq 5$  cm ou grade histologique de 3); les patients de la cohorte 2 (n = 517) présentaient une atteinte de 1 à 3 nœuds lymphatiques axillaires et un indice Ki-67 élevé ( $\geq 20$  %). Dans la cohorte 1, 3 917 (76 %) patients avaient des résultats du marquage de Ki-67; 2 003 (51 %) d'entre eux avaient un indice Ki-67 élevé. Cette population est en conformité avec l'indication approuvée par Santé Canada et avec la demande de remboursement du promoteur. La plupart des patients de la cohorte 1 dont l'indice Ki-67 était d'au moins 20 % étaient de sexe féminin (99,2 %), leur âge moyen était de 51,6 ans (écart type [ÉT] = 11,1) et leur indice fonctionnel ECOG (de l'anglais *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score*) de 0 (86,3 %); 54,4 % des patientes étaient ménopausées.

## Efficacité

### Survie globale

À l'analyse intermédiaire 1 de la SG (1<sup>er</sup> avril 2021), les données de SG étaient incomplètes. Il y a eu 95 décès (42 dans le groupe de la combinaison ABE-ET et 53 dans le groupe de l'ET) chez les patients de la cohorte 1 à l'indice Ki-67 élevé. Le rapport des risques instantanés (RRI) entre les groupes de traitement était de 0,767 (IC à 95 % de 0,511 à 1,152).

### Survie sans maladie invasive

À l'analyse intermédiaire (16 mars 2020), ■ événements de SSMI avaient été observés (■ dans le groupe de la combinaison ABE-ET et ■ dans le groupe de l'ET). Le rapport des risques instantanés entre les groupes était de ■ (IC à 95 % de ■ à ■;  $p = \blacksquare$ ).

Au moment de l'analyse finale de la SSMI (8 juillet 2020), pour un suivi médian de 19,1 mois, ■ événements de SSMI avaient été observés (■ dans le groupe de la combinaison ABE-ET et ■ dans le groupe de l'ET). Le RRI entre les groupes de traitement était de 0,643 (IC à 95 % de 0,475 à 0,872,  $p = 0,0042$ ). La SSMI à deux ans était de 91,3 % des patients du groupe de la combinaison ABE-ET et de 86,1 % des patients du groupe de l'ET.

À l'analyse supplémentaire de suivi (1<sup>er</sup> avril 2021) pour un suivi médian de 27 mois, 262 événements de SSMI avaient été observés (104 dans le groupe de la combinaison ABE-ET et 158 dans le groupe de l'ET). Le RRI entre les groupes de traitement était de 0,63 (IC à 95 % de 0,49 à 0,80). La SSMI à trois ans était de 86,1 % des patients du groupe de la combinaison ABE-ET et de 79,0 % des patients du groupe de l'ET.

### Survie sans récurrence avec métastases à distance

À l'analyse intermédiaire (16 mars 2020), un total de ■ événements avaient été observés, (■ dans le groupe de la combinaison ABE-ET et ■ dans le groupe de l'ET). Le RRI entre les groupes est de ■ (IC à 95 % de ■ à ■). La survie sans récurrence avec des métastases à distance était de ■ des patients du groupe de la combinaison ABE-ET et de ■.

Au moment de l'analyse finale du principal critère d'évaluation, la SSMI (8 juillet 2020), un total de ■ événements avaient été observés (■ dans le groupe de la combinaison ABE-ET et ■ dans le groupe de l'ET). Le RRI entre les groupes de traitement était de ■ (IC à 95 % de ■ à ■). La survie sans récurrence avec des métastases à distance à deux ans était de ■ des patients du groupe de la combinaison ABE-ET et de ■ des patients du groupe de l'ET.

À l'analyse supplémentaire de suivi (1<sup>er</sup> avril 2021), un total de 220 événements avaient été observés (85 dans le groupe de la combinaison ABE-ET et 135 dans le groupe de l'ET). Le RRI entre les groupes de traitement était de 0,599 (IC à 95 % de 0,456 à 0,787). La survie sans récurrence avec des métastases à distance à trois ans était de 87,8 % des patients du groupe de la combinaison ABE-ET et de 82,6 % des patients du groupe de l'ET.

#### **Qualité de vie liée à la santé**

Les scores moyens à l'échelle FACT-B (de l'anglais *Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast*) et à l'échelle EQ-5D-5L (questionnaire EuroQoL à 5 dimensions et 5 niveaux) étaient similaires dans les deux groupes de traitement et les différences par rapport aux scores de départ, dans les deux groupes de traitement, étaient inférieures à la différence minimale importante de l'ÉT initial.

#### **Utilisation des ressources en soins de santé**

Au moment de l'analyse finale du principal critère d'évaluation, la SSMI (8 juillet 2020), chez ■ patients du groupe de la combinaison ABE-ET et chez ■ patients du groupe de l'ET, on rapporte au moins une hospitalisation. La majorité des patients ont été hospitalisés en raison de ■. Des transfusions ont été effectuées chez ■ des patients du groupe de la combinaison ABE-ET et ■ des patients du groupe de l'ET. ■ était l'EI le plus fréquent où une transfusion était nécessaire (■ des patients du groupe de la combinaison ABE-ET et ■ des patients du groupe de l'ET).

#### **Effets néfastes (innocuité)**

Au moment de l'analyse finale du principal critère d'évaluation, la SSMI (8 juillet 2020), 97,9 % des patients du groupe de la combinaison ABE-ET et 87,2 % des patients du groupe de l'ET ont connu au moins un événement indésirable survenu pendant le traitement (EIST). Les EIST les plus fréquents étaient la diarrhée (82,6 %), la neutropénie (45,2 %) et la fatigue (39,2 %) chez les patients du groupe de la combinaison ABE-ET, de même que l'arthralgie (33,1 %), les bouffées de chaleur (21,8 %) et la fatigue (16,6 %) chez les patients du groupe de l'ET. Des EI graves se sont produits chez 13,3 % des patients du groupe de la combinaison ABE-ET et 7,8 % des patients du groupe de l'ET. L'EI le plus courant dans les deux groupes était la pneumonie (0,9 % et 0,5 %). Les EIST de grade 3 ou plus les plus fréquemment signalés sont survenus chez 47,4 % des patients du groupe de la combinaison ABE-ET et chez 14,2 % des patients du groupe de l'ET. Les EIST de grade 3 ou plus les plus fréquemment signalés dans le groupe de la combinaison ABE-ET étaient la neutropénie (19,1 %), la leucopénie (10,9 %) et la diarrhée (7,7 %). Les EIST de grade 3 ou plus les plus fréquemment signalés dans le groupe de l'ET étaient la neutropénie (0,7 %), l'arthralgie (0,7 %) et la lymphopénie (0,5 %). En tout, 481 patients (17,2 %) ont abandonné le traitement à l'étude en raison d'EI; les trois motifs les plus fréquemment invoqués étaient la diarrhée (5,1 %), la fatigue (1,9 %) et la neutropénie (0,9 %).



La diarrhée a été signalée chez 82,6 % des patients du groupe de la combinaison ABE-ET et 7,8 % des patients du groupe de l'ET.

La neutropénie a été signalée chez 45,2 % des patients du groupe de la combinaison ABE-ET et 5,2 % des patients du groupe de l'ET. Des événements thromboemboliques veineux ont été signalés chez 2,4 % des patients du groupe de la combinaison ABE-ET et 0,6 % des patients du groupe de l'ET.

La pneumopathie interstitielle ou la pneumonite ont été rapportées chez 1,5 % des patients du groupe de la combinaison ABE-ET et 0,4 % des patients du groupe de l'ET.

### Évaluation critique

L'essai monarchE est un essai randomisé mené en mode ouvert. Puisque l'indice Ki-67 n'est pas un facteur de stratification, la population de l'étude (cohorte 1, indice Ki-67 élevé) ne représente pas un échantillon véritablement randomisé; par conséquent l'analyse de cette population risque de comporter de la confusion en raison de possibles déséquilibres dans le pronostic entre les groupes. Ce risque demeure toutefois faible, car les caractéristiques de départ semblent équilibrées. Même si un essai en insu n'aurait pas été facile ou pratique vu les différences entre les deux schémas thérapeutiques et les profils de toxicité connus, on ne peut écarter le risque de biais de détection et d'exécution associés à l'absence d'insu des patients et des chercheurs dans l'attribution des traitements. Le principal critère d'évaluation (SSMI) est estimé par les chercheurs, mais en fonction de critères objectifs; il est donc peu probable que l'absence d'insu des chercheurs ait une forte incidence sur ce critère d'évaluation. Les critères reposant sur des résultats subjectifs rapportés par les patients pourraient quant à eux être biaisés en raison du mode ouvert de l'essai, d'un taux élevé d'attrition aux dernières dates de suivi et des résultats liés à la QVLS provenant de l'ensemble de la population l'essai monarchE soumise à l'analyse d'innocuité plutôt que de la population visée par le remboursement (patients de la cohorte 1, indice Ki-67  $\geq 20$  %). Les données de SG demeurent incomplètes. Étant donné la corrélation discutable entre les indicateurs substitutifs de la survie sans maladie et les indicateurs de la SG, il n'est pas certain que les améliorations de la SSMI observées chez les patients du groupe de la combinaison ABE-ET se traduiraient par des bienfaits sur le plan de la SG.

L'essai porte sur une population hétérogène de patients atteints de cancer du sein précoce dont le tableau clinique varie grandement sur le plan du risque élevé de récurrence. Les cliniciens experts consultés soulignent que la population de l'essai est âgée d'environ dix ans de moins que la population de personnes atteintes de cancer du sein précoce en pratique clinique, ce qui pourrait s'expliquer par la prévalence plus forte des caractéristiques de risque élevé chez les personnes plus jeunes. L'inclusion de patients plus jeunes et en meilleure santé pourrait avoir entraîné des effets toxiques moindres où davantage d'EI sont maîtrisables ou réversibles. À la différence de l'essai monarchE, où les tests de marquage de Ki-67 étaient centralisés et standardisés, la pratique clinique ne fait pas habituellement appel au marquage de Ki-67 et la possibilité de reproduire les résultats dépend de nombreux facteurs comme le moment et la méthode de biopsie, la préparation de l'échantillon et le test choisi.

### Conclusions

Selon les données tirées de l'essai monarchE, la combinaison ABE-ET montre un bénéfice statistiquement significatif par rapport à l'ET seule quant à l'amélioration de la SSMI chez les femmes et les hommes atteints du cancer du sein de stade précoce HR+, HER2-, avec atteinte nodale présentant un risque élevé de récurrence de la maladie d'après des caractéristiques clinicopathologiques et un indice Ki-67 d'au moins 20 %. La survie sans récurrence avec des métastases à distance, analysée hors de la hiérarchie statistique, semble

aller dans le sens des résultats de l'analyse primaire de l'efficacité. On ne sait pas encore si le bénéfice de SSMI se traduira en une amélioration de la SG, car les données sont toujours incomplètes et il reste des suivis à faire. Le profil d'innocuité de l'ABE concorde avec les EI connus de ce traitement. Les effets sur la QVLS et l'utilisation des ressources demeurent incertains en raison d'un taux élevé d'attrition et du manque de tests statistiques comparatifs des groupes portant sur ces critères d'évaluation. Bien qu'il faudra assurer un suivi sur une période beaucoup plus longue pour déterminer l'efficacité de la combinaison ABE-ET sur le plan de la SG, et ce, en raison de la faible fréquence des événements dans le contexte de l'étude, l'ajout de l'ABE à l'ET dans le cadre de la nouvelle indication pourrait aider à optimiser le traitement d'appoint et ainsi améliorer les résultats associés à la récurrence de la maladie. L'incertitude plane toujours quant à la validité et à la possibilité de généraliser le recours au marquage de Ki-67, et aux considérations pratiques (d'admissibilité des patients) dans la mise en œuvre du traitement par l'ABE dans la pratique clinique.

## Données probantes économiques

**Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité**

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Patients atteints d'un cancer du sein de stade précoce HR+, HER2-, avec atteinte nodale, présentant un risque élevé de récurrence de la maladie et un indice Ki-67 d'au moins 20 %.
Traitements	ABE combiné à une ET; ET composée d'anastrozole, d'exémestane, de létrozole ou de tamoxifène.
Prix indiqué	ABE à 50 mg : 98,4714 \$ le comprimé ABE à 100 mg : 99,9704 \$ le comprimé ABE à 150 mg : 98,4714 \$ le comprimé ABE à 200 mg : 99,9704 \$ le comprimé
Cout du traitement	ABE et anastrozole : 5 541 \$ ABE et exémestane : 5 552 \$ ABE et létrozole : 5 553 \$ ABE et tamoxifène : 5 524 \$ à 5 534 \$
Comparateurs	ET (létrozole, anastrozole, tamoxifène, exémestane)
Perspective	Payeur public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (49 ans)
Principale source de donnée	essai monarchE (Indice Ki-67 chez au moins 20 % du sous-groupe de la cohorte 1)
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le promoteur utilise une approche de « gains fixes » que l'ACMTS n'a pas pu complètement valider. Les patients connaissant une récurrence avec métastases après avoir reçu la combinaison ABE-ET ou l'ET se voyaient attribuer un nombre fixe d'AV calculé au moyen des résultats de modèles pharmacoéconomiques non présentés à l'ACMTS dans le cadre de cet examen.</li> </ul>

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le scénario de référence du promoteur prévoit le bénéfice sur le plan de la survie par la combinaison ABE-ET par rapport à l'ET seule (gain différentiel de 3,60 AV) sur un horizon temporel de 49 ans; toutefois, aucune différence quant à la survie n'est observée dans l'essai monarchE. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS sont d'avis qu'il n'est pas certain du tout que le retard de la progression de la maladie se traduise par une amélioration de la SG. En raison de l'approche de « gains fixés » du promoteur, l'ACMTS ne peut valider le bénéfice sur le plan de la survie prévu chez les patients dont la maladie est de stade métastatique, ce qui contribue à l'incertitude associée au scénario de référence du promoteur.</li> <li>• L'incidence à long terme de la combinaison ABE-ET sur la SSMI est très incertaine. Dans l'analyse du promoteur, 97 % du gain différentiel total d'AVAQ prédit est réalisé dans l'état de SSMI et tout gain différentiel d'AVAQ est réalisé par extrapolation. La courbe d'extrapolation de la SSMI choisie par le promoteur entraîne une efficacité différentielle de la combinaison ABE-ET comparativement à l'ET seule qui augmente après l'arrêt du traitement par l'ABE; les cliniciens experts jugent cette augmentation comme étant très incertaine.</li> <li>• Le promoteur présume que l'efficacité de la combinaison ABE-ET commencerait à s'atténuer après 8 ans (donc 6 ans après l'arrêt imposé du traitement par l'ABE), et que cette atténuation se poursuivrait durant 19 ans. Le promoteur appuie ses hypothèses au moyen de données probantes obtenues pour des médicaments d'une autre classe pharmacologique ayant un autre mécanisme d'action. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, cette hypothèse est considérée comme étant invraisemblable.</li> <li>• Le promoteur suppose que les patients présentant une récurrence avec métastases après un traitement d'appoint par la combinaison ABE-ET ne recevraient pas de traitement ultérieur par un inhibiteur de CDK4/6. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, une portion des patients atteints d'une forme de la maladie sensible à l'ET (récurrence au moins 6 mois après la fin du traitement d'appoint par la combinaison ABE-ET) recevraient un inhibiteur de CDK4/6 dans le cadre d'un traitement de référence d'une récurrence avec métastases. L'hypothèse selon laquelle aucun patient ne reçoit d'inhibiteurs de CDK4/6 après la combinaison ABE-ET sous-estime probablement le coût du traitement d'une récurrence avec métastase et fausse le RCED en faveur de la combinaison ABE-ET.</li> </ul>
<b>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compte tenu de la stratégie de modélisation adoptée par le promoteur, le rapport coût/efficacité de la combinaison ABE-ET est très incertain. L'ACMTS a effectué des réanalyses faisant appel à une autre hypothèse d'extrapolation pour la SSMI, de même que d'autres hypothèses d'atténuation de l'efficacité du traitement. L'ACMTS n'est pas en mesure d'entièrement valider le modèle présenté en raison de son approche de « gains fixés » fondée sur d'autres modèles non présentés à l'ACMTS. L'estimation du rapport coût/efficacité du scénario de référence utilisé par l'ACMTS demeure donc très incertaine.</li> <li>• Selon les réanalyses de l'ACMTS, la combinaison ABE-ET demeure plus coûteuse et plus efficace que l'ET seule : RCED = 78 438 \$ l'AVAQ gagnée (coût différentiel = 81 924 \$; gain d'AVAQ = 1,04).</li> <li>• Une réduction de prix de l'ABE d'au moins 24 % serait nécessaire pour que la combinaison ABE-ET soit considérée comme une option de traitement optimale à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à l'ET seule.</li> <li>• Cette estimation étant très incertaine en raison des limites décrites, notamment celles de l'approche de « gains fixés », une réduction de prix supplémentaire pourrait être justifiée. L'ACMTS note que tout bénéfice prévu de la combinaison ABE-ET est réalisé au cours de la période d'extrapolation; la réalisation de ce bénéfice en pratique est donc incertaine.</li> </ul>

ABE = abémaciclib; AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CDK4/6 = kinase dépendante des cyclines 4 et 6; ET = endocrinothérapie; HER2 = récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2; HR = récepteur hormonal; SSMI = survie sans maladie invasive; TSO = traitement symptomatique optimal

## Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé d'importantes limites dans l'analyse du promoteur : le nombre de patients admissible au traitement par la combinaison ABE-ET est incertain, notamment chez la portion de patients présentant un risque élevé de récurrence de la maladie en fonction de caractéristiques clinicopathologiques et de l'indice Ki-67, la part de marché des comparateurs est incertaine et les coûts associés à l'ABE dans la troisième année sont probablement sous-estimés.

Dans la réanalyse de l'ACMTS, on a présumé que tous les patients pouvant être admissibles à la combinaison ABE-ET en fonction de caractéristiques clinicopathologiques subissent un test par marquage de Ki-67. Dans l'analyse du scénario de référence de l'ACMTS, le remboursement de l'ABE en traitement d'appoint en combinaison avec l'ET aurait un impact budgétaire de 7 066 272 \$ la première année, de 10 953 457 \$ la deuxième année et de 12 046 862 \$ la troisième année, pour un total sur trois ans de 30 066 591 \$. L'impact budgétaire dépend de l'incertitude dans le nombre de patients présentant un risque estimé élevé en fonction de caractéristiques clinicopathologiques et de l'indice Ki-67, de même que des hypothèses sur la pénétration du marché.

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion :** Le 10 août 2022

**Absences :** Trois membres sont absents.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.