

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Pertuzumab (Perjeta)

Indication : En combinaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie en traitement néoadjuvant du cancer du sein surexprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2+), localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce (diamètre de plus de 2 cm ou atteinte ganglionnaire).

Promoteur : Hoffmann-La Roche

Recommandation finale : Ne pas rembourser

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 du 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. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. 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'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 Perjeta?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Perjeta en combinaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie en traitement néoadjuvant du cancer du sein surexprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2+), localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce (diamètre de plus de 2 cm ou atteinte ganglionnaire).

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

- Des données probantes issues de deux essais cliniques montrent que l'ajout de Perjeta au trastuzumab et à la chimiothérapie dans le traitement néoadjuvant précédant l'ablation chirurgicale de la tumeur augmente la probabilité d'une absence de cancer résiduel; cependant, aucune donnée probante n'appuie des améliorations dans les résultats de survie à long terme.
- On ignore si Perjeta répond aux besoins soulevés par les patients, notamment la prévention de la récurrence et de l'apparition de métastases, la stabilisation de la maladie et le maintien de la qualité de vie.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer du sein?

Le cancer du sein HER2+ désigne le cancer qui prend naissance dans le sein et est composé de cellules produisant une grande quantité de la protéine HER2. En 2020, il y a eu au Canada environ 27 200 nouveaux cas de cancer du sein et 5 100 décès des suites de cette maladie.

Besoins à combler en contexte de cancer du sein

Bien que les traitements à action générale administrés avant l'ablation chirurgicale se veulent curatifs, il demeure un risque que le cancer revienne.

Combien coûte Perjeta?

Le traitement par Perjeta devrait coûter environ 6 764 \$ par cycle de 21 jours à la dose d'attaque, et 3 382 \$ par cycle à la dose d'entretien. Pour le traitement combiné avec le trastuzumab et une chimiothérapie par taxane, le promoteur estime que le coût serait de 11 563 \$ par cycle de 21 jours à la dose d'attaque et de 7 248 \$ par cycle à la dose d'entretien.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le pertuzumab en combinaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein surexprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2+), localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce (diamètre de plus de 2 cm ou atteinte ganglionnaire).

Justification

Les patients soulignent un besoin d'accès à de nouveaux traitements efficaces qui préviennent la récurrence de la maladie et l'apparition de métastases, et stabilisent la maladie. Cependant, le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS conclut qu'il n'est pas certain que le pertuzumab en traitement néoadjuvant réponde à ce besoin, étant donné les limites des données probantes sur les résultats à long terme. Deux des essais examinés par le CEEP, les essais NeoSphere et PEONY, comprennent une comparaison avec un traitement pertinent (trastuzumab combiné à une chimiothérapie par docétaxel), et c'est sur eux que portent les délibérations. Ces essais démontrent que le traitement néoadjuvant (préopératoire) par le pertuzumab en combinaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie améliore significativement les taux de réponse pathologique complète (RPC), le critère d'évaluation principal des deux essais, comparativement au trastuzumab et à la chimiothérapie. Cependant, rien ne démontre que l'ajout du pertuzumab au trastuzumab et à la chimiothérapie améliore les résultats à long terme. Parmi les critères d'évaluation examinés dans chaque essai (NeoSphere : survie sans maladie [SSM] et survie sans progression [SSP]; PEONY : survie globale [SG], SSM, survie sans événement [SSE] et SSP), soit il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes d'intervention (NeoSphere), soit les données sont considérées comme fragmentaires par le promoteur et ne sont donc pas accessibles pour l'examen (PEONY). Ni l'un ni l'autre des essais n'a la puissance nécessaire pour évaluer les critères d'évaluation de la survie. Ainsi, il n'y a pas de données probantes définitives étayant l'amélioration que procurerait l'ajout de pertuzumab au trastuzumab et à la chimiothérapie néoadjuvante sur le plan de la survie. S'il est vrai que la RPC est utilisée comme point de décision dans le cheminement thérapeutique en contexte de cancer du sein de stade précoce, il demeure un flou à l'échelle de l'essai ou de la population à savoir si les améliorations observées dans la RPC se traduisent par des améliorations d'importance clinique dans les critères d'évaluation que sont la SSE et la SG. De plus, les patients veulent avoir accès à de nouveaux traitements efficaces contre le cancer du sein de stade précoce, qui auraient des effets secondaires maîtrisables et préserveraient la qualité de vie. Le CEEP estime que l'ajout de pertuzumab au trastuzumab s'accompagnerait d'un profil d'innocuité maîtrisable; cependant, il ne peut tirer de conclusions quant à son incidence sur la qualité de vie des patients, étant donné qu'aucun des essais pivots ne mesure ce critère d'évaluation.

Points de discussion

- Environ 15 % à 20 % des cas de cancer du sein de stade précoce diagnostiqués surexpriment HER2. Le cancer du sein HER2+ n'est pas considéré comme une maladie rare, mais, sans traitement ciblant HER2, il est associé à un pronostic plus sombre que le cancer sans surexpression de HER2. L'arrivée des traitements ciblant HER2 a considérablement amélioré l'évolution de l'état de santé des patients atteints d'un cancer du sein HER2+. Le traitement néoadjuvant à action générale par le trastuzumab et une chimiothérapie est actuellement le traitement usuel au Canada en contexte de cancer du sein localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce (stades II et III). Le CEEP est d'accord avec les observations des cliniciens, selon lesquels le traitement néoadjuvant en contexte de cancer du sein de stade précoce a une visée curative et les objectifs sont de réduire la tumeur afin d'éviter la mastectomie pour plutôt privilégier une chirurgie mammaire conservatrice, d'évaluer la réponse au traitement à action générale (réponse pathologique), de réduire le risque de récurrence, de préserver la qualité de vie et de réduire le besoin de trastuzumab emtansine (T-DM1) en contexte adjuvant (postopératoire), un traitement efficace associé à un risque d'effets toxiques plus élevé que le trastuzumab.
- Par rapport à 2015, lorsque le CEEP a émis une recommandation sur le pertuzumab pour la même indication, on dispose de données probantes supplémentaires, issues d'un essai clinique de phase III, mené en double insu contre placebo, l'essai PEONY (N = 329), qui compare le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel au traitement combiné par un placebo, le trastuzumab et le docétaxel chez une population de personnes asiatiques atteintes de cancer du sein HER2+ de stade précoce ou localement avancé. Les données de l'essai PEONY confirment les résultats de l'essai NeoSphere pour le critère d'évaluation de la RPC, et montrent un taux de RPC totale dans le sein et les ganglions lymphatiques axillaires statistiquement supérieur avec le traitement combiné contenant le pertuzumab par rapport au traitement combiné contenant un placebo (39,3 % comparativement à 21,8 %), pour une différence entre les groupes de 17,45 % (IC à 95 % de 6,89 % à 28,01 %; P = 0,0014). Le taux de RPC mammaire observé dans l'essai est cohérent avec le taux de RPC totale (42,0 % comparativement à 23,6 %), pour une différence entre les groupes de 18,37 % (IC à 95 % de 7,60 % à 29,15 %). Cependant, les données sur les critères d'évaluation à long terme de l'essai PEONY, notamment la SG, la SSM, la SSE et la SSP, sont considérées comme fragmentaires par le promoteur et ne sont pas disponibles pour l'examen. La durée médiane de la participation à l'étude est de ■ semaines dans le groupe recevant le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel et de ■ semaines dans le groupe recevant le traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel. À l'instar de l'essai NeoSphere, l'essai PEONY n'a pas la puissance nécessaire pour évaluer les critères d'évaluation de la survie, et les critères d'évaluation de la qualité de vie ne sont pas mesurés.
- Le CEEP se penche sur des données probantes issues d'une métaanalyse examinant le taux de RPC à titre d'indicateur de substitution des issues à long terme chez des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant contre un cancer du sein de stade précoce. Plusieurs métaanalyses ont démontré une association entre la RPC et la SSE ou la SG à l'échelle du patient, s'appuyant sur des analyses de réponse (comparaison de l'état de santé des patients ayant ou non obtenu une RPC, quel que soit le traitement néoadjuvant reçu); cependant, à l'échelle de l'essai ou de la population, on ne dispose pas de données probantes suffisantes pour étayer une association ou évaluer l'ampleur de l'amélioration de la RPC nécessaire pour établir le pronostic à long terme. Pour valider le rôle de la RPC comme indicateur de substitution des résultats de survie en contexte de traitement

néoadjuvant, il faut confirmer une association à l'échelle individuelle et à l'échelle de l'essai ou de la population. Bien que la RPC soit un point de décision dans le cheminement thérapeutique en contexte de cancer du sein, son effet sur les résultats à long terme demeure incertain.

- Au sujet des données probantes sur l'issue des chirurgies mammaires conservatrices tirées des essais inclus (NeoSphere et TRYPHAENA), bien que les groupes recevant un traitement contenant du pertuzumab obtiennent de meilleurs taux de RPC que les autres, il n'y a pas de différence dans la fréquence de ce type d'opération. Dans l'essai NEOSPHERE, 23,2 % des patientes du groupe recevant le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel subissent une chirurgie mammaire conservatrice; ce pourcentage est de 22,6 % chez celles recevant le traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel. On rapporte des pourcentages semblables dans l'essai TRYPHAENA. Le CEEP est conscient que l'interprétation de ces données est compliquée par les préférences des patientes et des médecins entre la mastectomie et la chirurgie mammaire conservatrice.
- Dans les essais NeoSphere et PEONY, le pourcentage de patientes subissant des événements indésirables (EI) et abandonnant le traitement en raison d'EI est semblable dans les groupes recevant le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel et recevant le traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel. Les EI les plus souvent rapportés dans les deux groupes sont l'alopécie, la neutropénie et la diarrhée; l'EI de grade 3 ou plus le plus souvent signalé est la neutropénie. Les nouvelles données probantes présentées dans la demande d'examen ne laissent présager d'aucune nouvelle inquiétude d'innocuité associée au pertuzumab; ainsi, le CEEP considère que le profil d'innocuité demeurerait maîtrisable après l'ajout du pertuzumab au trastuzumab.
- D'après les observations présentées par des groupes de défense des intérêts des patients, les personnes atteintes de cancer du sein précoce souhaitent de nouveaux traitements qui retardent la récurrence de la maladie et l'apparition de métastases, tout en préservant la qualité de vie. D'après les données probantes disponibles, il y a de l'incertitude à savoir si le pertuzumab en contexte de traitement néoadjuvant répond à ces besoins, compte tenu des limites des données probantes sur les résultats à long terme et de l'absence de données au sujet des effets sur la qualité de vie. Les données sur la SSE et la SG de l'essai PEONY seront prêtes en 2022; le promoteur pourrait présenter à l'ACMTS une nouvelle demande s'appuyant sur données à long terme de cet essai ou sur d'autres données probantes.
- Au sujet des résultats de l'évaluation économique, on ignore le rapport cout/efficacité de l'ajout de pertuzumab au traitement usuel par le trastuzumab et la chimiothérapie, étant donné les limites soulevées dans les données probantes cliniques. De plus, les patients jugent important d'éviter les effets toxiques associés au T-DM1 en traitement adjuvant; ce souhait est pris en compte dans l'évaluation économique et l'analyse d'impact budgétaire présentées.

Contexte

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal qui cible le domaine de dimérisation extracellulaire du HER2, ce qui bloque l'hétérodimérisation dépendante d'un ligand de HER2 avec d'autres membres de la famille HER. Le pertuzumab inhibe donc deux voies de signalisation intracellulaire déclenchée par un ligand, soit celle des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAP kinases) et celle de la phosphoinositide 3 kinase, entraînant ainsi l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose. Le pertuzumab est autorisé par Santé Canada, en combinaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie, dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2+ localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce (diamètre de plus de 2 cm ou atteinte ganglionnaire).

Historique de l'examen du médicament

L'ACMTS a réalisé un premier examen du pertuzumab en contexte de traitement néoadjuvant (16 juillet 2015) qui portait sur la même indication, mais en usage non autorisé. Cet examen portait sur deux essais randomisés à devis ouvert, les essais NeoSphere et TRYPHAENA. L'essai NeoSphere (N = 417) est un essai de phase II à quatre groupes dans le cadre duquel des patientes atteintes de cancer du sein primaire opérable, inflammatoire ou de stade avancé HER2+ sont réparties aléatoirement en quatre groupes recevant un traitement combiné soit par le trastuzumab et le docétaxel, soit par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel, soit par le pertuzumab et le trastuzumab, soit par le pertuzumab et le docétaxel. L'essai TRYPHAENA (N = 225) est aussi un essai de phase II portant sur la même population de patientes, lesquelles sont réparties aléatoirement dans trois groupes recevant soit le pertuzumab-trastuzumab les cycles 1 à 6 avec le schéma de chimiothérapie FEC (fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide) les cycles 1 à 3 et le docétaxel les cycles 4 à 6, soit le schéma FEC les cycles 1 à 3 suivi du traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel les cycles 4 à 6, soit le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab, le docétaxel et le carboplatine les cycles 1 à 6. Les délibérations du CEEP portent surtout sur l'essai NeoSphere, parce que tous les groupes d'intervention de l'essai TRYPHAENA reçoivent le pertuzumab. S'appuyant sur les données probantes issues de l'essai NeoSphere, le CEEP a émis une recommandation de ne pas rembourser le médicament, spécifiant ne pas pouvoir conclure que le traitement néoadjuvant combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel entraîne un bénéfice clinique net comparativement au traitement par le trastuzumab et le docétaxel, comme la RPC n'est pas un indicateur de substitution validé de la SSE ou de la SG.

Cette nouvelle demande d'examen du pertuzumab en traitement néoadjuvant porte sur des données probantes issues de quatre essais pivots : les essais NeoSphere et TRYPHAENA ainsi que deux essais additionnels, les essais PEONY et BERENICE, qui sont décrits dans la section des données probantes cliniques.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue portant sur quatre essais cliniques (trois essais cliniques randomisés [ECR] et un essai non randomisé) examinant le traitement néoadjuvant chez les patients atteints de cancer du sein de stade précoce HER2;
- les observations des patients recueillies par deux groupes de défense des intérêts des patients : le Réseau canadien du cancer du sein (RCCS) et Rethink Breast Cancer;
- 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 commentaires de deux spécialistes cliniques possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du cancer du sein HER2+ de stade précoce;
- les observations de deux groupes de cliniciens, représentant le BC Cancer Breast Tumour Group (BCC-BTG) et le Comité consultatif sur le cancer du sein de Santé Ontario–Action cancer Ontario (CCCS de 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 constitue un résumé des observations des groupes de patients qui ont répondu à l'appel de l'ACMTS et des commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins de cet examen.

Observations de patients

- Deux groupes de défense des intérêts des patients, soit le RCCS et Rethink Breast Cancer, ont fourni des observations de patients. L'information a été recueillie à l'aide de deux sondages en ligne (un auquel 52 personnes, toutes canadiennes, ont répondu; un auquel 62 personnes, dont 60 % étaient canadiennes, ont répondu) et un entretien téléphonique (11 personnes).
- Les patients décrivent la détresse émotionnelle associée à un type de cancer du sein s'accompagnant d'un pronostic plus sombre que les autres avant l'avènement des traitements ciblant HER2. Ils soulignent aussi les effets indésirables associés à la maladie et à ses traitements (cardiotoxicité, fièvre, toux, douleurs musculaires, fatigue, diarrhée, nausées) et mentionnent que la fatigue, la douleur et les nausées sont les symptômes ayant le plus grand effet néfaste sur leur vie quotidienne. Les patients mentionnent également le fardeau financier associé à la perte de revenu et au coût des traitements, 17 % des répondants d'une enquête faisant état de répercussions financières très importantes, et 38 %, de répercussions d'une certaine ampleur. Ils font aussi savoir que l'accès aux traitements néoadjuvants est inégal pour les gens ayant une assurance privée.
- Les critères d'évaluation les plus importants pour les patients sont l'élimination des cellules cancéreuses, la prévention de la récurrence et de l'apparition de métastases, et la stabilisation de la maladie. Le maintien de la qualité de vie est également considéré par la majorité des patients comme étant important ou très important, de même que la

prise en charge des effets indésirables. Certains patients préfèrent éviter le recours à la chimiothérapie et à d'autres traitements intensifs, alors que d'autres se disent très enclins à tolérer de nouveaux effets indésirables pour prolonger leur espérance de vie. Enfin, les patients veulent un accès équitable à de nouveaux traitements efficaces.

Observations de cliniciens

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS émettent les observations suivantes :

- Conformément à son indication, en contexte de traitement néoadjuvant, le pertuzumab serait utilisé en combinaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie. Le changement dans le paradigme de traitement consisterait donc simplement à ajouter le pertuzumab aux traitements usuels.
- Les patients les plus susceptibles de répondre à l'ajout du pertuzumab aux traitements seraient les personnes atteintes de cancer du sein HER2+. D'après les cliniciens experts, tous les patients ayant un cancer HER2+ et étant candidats à un traitement néoadjuvant seraient admissibles à l'ajout du pertuzumab à leur schéma thérapeutique, et ceux qui ne sont pas candidats à la chimiothérapie (patient trop malade) ou au traitement néoadjuvant (tumeur de petite taille, cancer de stade I) ne seraient pas admissibles au pertuzumab. On souligne qu'il est très rare qu'un patient soit trop malade pour recevoir une chimiothérapie en contexte néoadjuvant.
- La réponse en contexte néoadjuvant est déterminée par l'évaluation de la RPC pendant l'opération. Avant l'intervention, on évalue généralement l'état des patients toutes les deux ou trois semaines pendant la chimiothérapie, le plus souvent à l'aide d'un examen physique, mais parfois aussi d'un examen par imagerie (échographie ou IRM). Si la tumeur grossit ou ne répond pas durant le traitement, le protocole de chimiothérapie peut être modifié, ou le patient peut subir son opération plus tôt que prévu. Une réponse d'importance clinique est le rétrécissement de la tumeur afin d'en faciliter l'ablation chirurgicale.
- Un des cliniciens experts consultés par l'ACMTS croit qu'une augmentation du taux de RPC entraînerait une réduction du risque de rechute chez la population à l'étude.
- En ce qui concerne l'abandon du traitement, les cliniciens experts avancent que la décision peut être motivée par la croissance de la tumeur; on peut alors pratiquer l'opération plus tôt que prévu, ou, dans certains cas, amorcer un autre protocole de chimiothérapie. En présence de signes clairs de progression de la maladie après un ou deux cycles d'une chimiothérapie optimisée par taxane, il faut envisager de cesser le traitement.
- Un clinicien expert mentionne que l'ajout du pertuzumab au paradigme de traitement actuel est important, parce que le cancer en question est curable et touche souvent des patients jeunes. L'autre clinicien expert fait valoir l'importance des taux accrus de rétrogradation de la tumeur (stade antérieur) et de RPC dans la réduction de la morbidité à long terme associée au traitement.

Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont fourni des commentaires aux fins de cet examen : le BCC-BTG et le CCCS de SO-ACO.

- Les groupes mentionnent que le besoin du pertuzumab est le plus criant chez les patients ayant un cancer du sein inflammatoire ou un cancer du sein de stade IIIC inopérable, qui doivent voir leur tumeur régresser pour pouvoir subir une opération primaire.

- Les groupes ne font pas expressément référence à leur expérience du pertuzumab, cependant, un groupe fait valoir que la combinaison du pertuzumab et du trastuzumab est le traitement usuel contre le cancer du sein HER2+ de stade II ou III ailleurs dans le monde.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments soumettent des observations sur tout médicament soumis aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS; ils soulèvent les aspects qui pourraient rendre difficile la mise en œuvre d'une recommandation. Les régimes mentionnent qu'à l'heure actuelle, le traitement néoadjuvant usuel dans la plupart des provinces en contexte de cancer du sein HER2+ est le trastuzumab avec chimiothérapie. L'administration du pertuzumab, par voie intraveineuse, se ferait dans des centres de cancérologie ambulatoires en mesure d'effectuer des perfusions et de surveiller les éventuelles réactions. Les régimes d'assurance médicaments soulignent plusieurs facteurs facilitant la mise en œuvre du pertuzumab comme traitement néoadjuvant, notamment la posologie du médicament, qui serait la même que la posologie en contexte de maladie métastatique, le fait qu'il s'agit d'un ajout à un traitement actuel, et le fait qu'il ne devrait pas y avoir de perte de médicament, comme les flacons contiennent la quantité de la dose fixe. Les régimes soulèvent également des facteurs entravant la mise en œuvre, notamment le coût élevé du pertuzumab et le temps supplémentaire de préparation de la perfusion et d'occupation de fauteuil. Le médicament s'administre durant quatre à six cycles avant l'opération; les régimes d'assurance médicaments soulignent que, étant donné le coût élevé du pertuzumab, il y aurait une différence de coût importante selon qu'on parle de quatre ou six cycles.

L'ACMTS a questionné les cliniciens experts au sujet de la mise en œuvre du pertuzumab dans le contexte actuel des régimes d'assurance médicaments provinciaux. La plupart des questions de mise en œuvre portent sur la posologie et l'administration, la population de patients admissibles, l'utilisation de la RPC à titre d'indicateur de substitution, et le retraitement par le pertuzumab durant un traitement d'intention ultérieure.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

La revue de l'ACMTS porte sur quatre essais, que le promoteur qualifie tous d'essais pivots. L'essai NeoSphere (N = 417, répartition aléatoire 1:1:1:1) est un ECR ouvert comprenant un groupe recevant un traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel et un groupe recevant un traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel. L'essai PEONY (N = 329, répartition aléatoire 2:1) est un ECR mené en double insu évaluant le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel et le traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel. Les essais TRYPHAENA (N = 225, répartition aléatoire 1:1:1) et BERENICE (N = 400, distribution non randomisée 1:1 entre deux cohortes) visent à comparer différentes chimiothérapies de fond en combinaison avec pertuzumab-trastuzumab. Le présent examen de l'ACMTS porte principalement sur les essais NeoSphere et PEONY; les essais TRYPHAENA et BERENICE fournissent des données probantes de soutien, le cas

échéant. Tous les essais portent sur des personnes atteintes de cancer du sein HER2+ (tous, sauf l'essai BERENICE, portent sur des femmes seulement).

- Les quatre essais prévoient une phase de traitement néoadjuvant suivie d'une intervention chirurgicale, puis d'une phase de traitement adjuvant.
 - Dans les essais NeoSphere et PEONY, la phase néoadjuvante dure quatre cycles et est constituée des traitements décrits précédemment. Au cours de la phase adjuvante, les patientes de chaque groupe d'intervention reçoivent une chimiothérapie par le schéma FEC durant trois cycles et le trastuzumab durant un an. Dans l'essai PEONY, la phase adjuvante prévoit trois cycles du schéma FEC suivis d'un traitement par le pertuzumab et le trastuzumab des cycles 8 à 17 chez les patientes ayant reçu le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel pendant la phase néoadjuvante, et le placebo et le trastuzumab des cycles 8 à 17 chez celles ayant reçu le trastuzumab et le docétaxel pendant la phase néoadjuvante.
 - Pendant la phase néoadjuvante de l'essai TRYPHAENA, le groupe A reçoit le pertuzumab et le trastuzumab avec le schéma FEC durant trois cycles, puis le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel durant trois cycles; le groupe B reçoit le schéma FEC durant trois cycles, puis le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel durant trois cycles, et le groupe C reçoit le pertuzumab avec docétaxel-carboplatine-trastuzumab (TCH) durant six cycles. Pendant la phase adjuvante, toutes les patientes reçoivent le trastuzumab à partir du cycle 7, durant un maximum de un an.
 - Dans l'essai BERENICE, la cohorte A reçoit la doxorubicine et la cyclophosphamide les cycles 1 à 4, puis le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le paclitaxel les cycles 5 à 8; la cohorte B reçoit le schéma FEC les cycles 1 à 4, puis le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel les cycles 5 à 8. Pendant la phase adjuvante, les deux cohortes reçoivent le pertuzumab et le trastuzumab.
- Le critère d'évaluation principal de l'essai NeoSphere est le taux de RPC mammaire à la fin de la phase de traitement néoadjuvant; le critère d'évaluation principal de l'essai PEONY est le taux de RPC totale, aussi à la fin de la phase néoadjuvante. L'essai PEONY se penche aussi sur le taux de RPC mammaire à la fin de la phase néoadjuvante. Les deux essais sont conçus pour rendre compte de divers critères d'évaluation à long terme, comme la SG, la SSP, la SSE et la SSM; cependant, ces critères sont évalués pendant ou après la phase adjuvante. Les objectifs principaux des essais TRYPHAENA et BERENICE sont d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité. Les critères d'évaluation de l'innocuité principaux de l'essai TRYPHAENA sont l'incidence des événements cardiaques symptomatiques et des réductions d'importance clinique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche; l'essai BERENICE se penche plutôt sur l'incidence de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la New York Heart Association (NYHA) et des réductions de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.
- Les patients participant aux quatre essais ont environ 50 ans au début de l'étude, et la majorité (de 70 % à 80 %) est de race blanche, sauf dans l'essai PEONY, qui porte exclusivement sur des patientes d'origine asiatique. La plupart des patients (près de 90 %) ont un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0, et les autres ont un indice de 1. Environ la moitié des patients (NeoSphere : 47 %; PEONY : 51 %) ont un cancer avec récepteurs des estrogènes ou de la progestérone, sauf dans l'essai BERENICE, dans lequel environ les deux tiers ont une tumeur porteuse de récepteurs hormonaux.

- En ce qui concerne la catégorie pathologique de départ, la majorité des patientes des essais NeoSphere et TRYPHAENA ont un cancer de stade T2N0M0 (NeoSphere : █; TRYPHAENA : 31 %) ou de stade T2N1M0 (NeoSphere : █; TRYPHAENA : 33 %). Dans l'essai PEONY, la plupart des patientes ont une tumeur de stade T2 (67 %) et, dans une moindre mesure, de stade T3 (22 %), et présentent une atteinte ganglionnaire (76 %). Dans l'essai BERENICE, la plupart des patients ont une tumeur de stade T2 (67 %) et, dans une moindre mesure, de stade T3 (20 %), et de stade N1 (47 %) et M0 (100 %).

Effacité

Dans l'essai NeoSphere, la durée médiane de la participation à l'étude est de █ semaines (étendue = █ semaines) dans le groupe du traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel, et de █ semaines (étendue = █ semaines) dans le groupe du traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel. Dans l'essai PEONY, la durée médiane de la participation à l'étude est de █ semaines (étendue = █ semaines) dans le groupe du pertuzumab-trastuzumab avec chimiothérapie et de █ semaines (étendue = █ semaines) dans le groupe du trastuzumab avec chimiothérapie. Dans l'essai TRYPHAENA, on parle de █ semaines (étendue = █) à █ semaines dans les trois groupes. Enfin, dans l'essai BERENICE, la durée médiane de la participation à l'étude est de █ semaines (étendue = █ semaines) dans la cohorte A et de █ semaines (étendue = █ semaines) dans la cohorte B.

Pour les critères d'évaluation à long terme, comme la SG, la SSM, la SSE et la SSP, l'évaluation comprend les schémas thérapeutiques reçus au cours des phases néoadjuvante et adjuvante. La SG n'est pas évaluée dans l'essai NeoSphere; les données de SG de l'essai PEONY sont encore fragmentaires d'après le promoteur; et il n'y a pas de données de SG comparatives issues des essais TRYPHAENA ou BERENICE. On ne dispose pas de données sur la SSM invasive ou la SSE issues des essais retenus, soit parce que ces critères n'ont pas été évalués, soit parce que les données sont fragmentaires selon le promoteur. Dans l'essai NeoSphere, des événements de SSM surviennent chez 14,9 % des patientes du groupe du traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel, et chez 17,5 % des patientes du groupe du traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel; ces observations concordent avec celles de l'essai TRYPHAENA, dans lequel 14,5 % des patientes du groupe A, 11,9 % de celles du groupe B et 15,3 % de celles du groupe C connaissent un événement de SSM. Les données sur la SSM de l'essai PEONY ne sont pas encore complètes d'après le promoteur, et la SSM n'est pas étudiée dans l'essai BERENICE. En ce qui concerne la SSP, dans l'essai NeoSphere, 15,9 % des patientes du groupe recevant le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel connaissent un événement de progression, de même que 17,8 % de celles recevant le traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,69; IC à 95 % de 0,34 à 1,40). Ces résultats sont cohérents avec les données de SSP décrites dans l'essai TRYPHAENA, où l'on constate un taux d'événements de SSP de 13,7 % dans le groupe A, de 14,7 % dans le groupe B, et de 18,2 % dans le groupe C. Les données sur la SSP de l'essai PEONY ne sont pas encore complètes selon le promoteur, et la SSP n'est pas étudiée dans l'essai BERENICE. Aucun des essais n'a la puissance nécessaire pour évaluer les différences entre les groupes pour ce qui est de ces critères d'évaluation à long terme.

Dans l'essai NeoSphere, 45,8 % des patientes du groupe recevant le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel obtiennent une RPC, comparativement à 29,0 % de celles du groupe recevant le traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel, pour une différence entre les groupes de 16,8 % (IC à 95 % de 3,5 % à 30,1 %; P = 0,0094).

Dans l'essai PEONY, le taux de RPC totale évaluée par comité d'examen indépendant (CEI) est de 39,3 % dans le groupe du traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel et de 21,8 % dans celui du traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel, pour une différence entre les groupes de 17,45 % (IC à 95 % de 6,89 % à 28,01 %; P = 0,0014). La différence entre les deux essais pour ce qui est du taux de RPC pourrait s'expliquer par les définitions divergentes utilisées; dans l'essai NeoSphere, on évalue la RPC d'après le tissu mammaire seulement, tandis que dans l'essai PEONY, on utilise le tissu mammaire ainsi que le tissu glandulaire. De plus, l'essai PEONY fait état du taux de RPC mammaire à titre de critère d'évaluation secondaire, et le taux de RPC mammaire évalué par CEI concorde avec le taux de RPC total (42,0 % comparativement 23,6 %), pour une différence entre les groupes de 18,37 % (IC à 95 % de 7,60 % à 29,15 %). Les taux de RPC vont de 57,3 % à 66,2 % dans les trois groupes de l'essai TRYPHAENA; ils sont de 60,7 % et de 61,8 % dans les deux cohortes de l'essai BERENICE.

Dans l'essai NeoSphere, on constate une réponse complète (RC) chez 18,9 % des patientes du groupe du traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel et 18,3 % des patientes du groupe du traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel; on constate une réponse partielle (RP) chez respectivement 49,1 % et 49,3 % des patientes, d'après une évaluation par radiographie ou mammographie. À l'examen clinique, on observe une RC chez 25,0 % des patientes recevant le traitement avec pertuzumab et 21,6 % de celles recevant le traitement sans pertuzumab, et une RP chez 63,0 % et 59,8 % des patientes. Dans l'essai PEONY, la réponse clinique est évaluée à titre de critère d'évaluation secondaire, et une réponse objective (définie comme l'obtention soit d'une RC ou d'une RP) au cours des cycles 1 à 4 est observée chez 88,6 % des patientes du groupe du traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel et 78,2 % des patientes du groupe du traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel, pour une différence entre les groupes de 10,40 % (IC à 95 % de 1,12 % à 19,69 %) quant au taux de réponse objective. Une RC est constatée chez 11,0 % et 10,0 % des patientes des deux groupes; les taux de RP sont de 77,6 % et de 68,2 %.

La durée de la réponse, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et les symptômes ne sont pas évalués dans les études retenues. Dans l'essai NeoSphere, 23,2 % des patientes du groupe du traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel et 22,6 % de celles du groupe du traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel subissent une chirurgie mammaire conservatrice. Ce critère d'évaluation n'est pas évalué dans l'essai PEONY. Dans l'essai TRYPHAENA, le pourcentage de patientes subissant une chirurgie mammaire conservatrice est cohérent avec le pourcentage dans l'essai NeoSphere, et va de 16,7 % à 27,0 % dans les différents groupes d'intervention. Dans l'essai BERENICE, on parle de 44,4 % et de 42,9 %.

Innocuité

Le pourcentage de patients connaissant des EI est semblable dans les groupes recevant le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel et dans ceux recevant le traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel. On parle de 96 % à 98 % parmi les patientes des groupes dans les essais NeoSphere et PEONY. Les EI les plus fréquents dans les essais (traitement comprenant le pertuzumab et traitement sans pertuzumab) sont l'alopécie (NeoSphere : 63,6 % et 65,4 %; PEONY : 49,1 % dans les deux groupes), la neutropénie (NeoSphere : 50,5 % et 62,6 %; PEONY : 48,2 % et 44,5 %) et la diarrhée (NeoSphere : 45,8 % et 33,6 %; PEONY : 38,5 % et 16,4 %). L'EI de grade 3 ou supérieur le plus courant est la neutropénie (NeoSphere : 44,9 % et 57,0 %; PEONY : 38,1 % et 32,7 %). On

constate des résultats semblables dans les essais TRYPHAENA et BERENICE, dans lesquels environ 99 % des patients connaissent un EI à un moment de l'étude. La neutropénie est l'EI de grade 3 ou supérieur le plus fréquent.

Des événements indésirables graves (EIG) surviennent chez 10,3 % des patientes du groupe du traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel et 16,8 % de celles du groupe du traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel dans l'essai NeoSphere, et chez 10,1 % et 8,2 % des patientes de ces groupes respectifs dans l'essai PEONY. La neutropénie fébrile est l'EIG le plus fréquent dans l'essai NeoSphere, signalé chez 5,6 % des patientes du groupe du traitement avec pertuzumab et 6,5 % de celles du groupe du traitement sans pertuzumab; dans l'essai PEONY, cet EI survient chez 1,8 % des patientes recevant le traitement avec pertuzumab et chez aucune patiente du groupe recevant le traitement sans pertuzumab. Dans l'essai TRYPHAENA, 28 % des patientes connaissent un EIG dans l'ensemble des groupes d'intervention; dans l'essai BERENICE, c'est le cas de 24 % des patients. La neutropénie fébrile est l'EIG le plus fréquent dans les deux études et touche environ 10 % des patients.

Peu de patients dans les essais cessent le traitement en raison d'un EI. Dans l'essai NeoSphere, c'est le cas de 0,9 % des patientes du groupe recevant le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel et d'aucune patiente du groupe recevant le traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel; dans l'essai PEONY, c'est le cas respectivement de 0,5 % des patientes et d'aucune patiente. Le pourcentage de patients abandonnant l'étude en raison d'un EI est de 7 % dans tous les groupes de l'essai TRYPHAENA et de 3,5 % dans toutes les cohortes de l'essai BERENICE.

Dans l'essai NeoSphere, une patiente est décédée dans chacun des groupes; dans les deux cas, on a jugé que le décès était attribuable aux complications du cancer du sein. Dans l'essai PEONY, une patiente du groupe recevant le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel est décédée par suicide; il n'y a pas eu de décès dans le groupe recevant le traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel.

Pour ce qui est des effets néfastes notables, dans l'essai NeoSphere, 2,8 % des patientes du groupe recevant le traitement combiné par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel connaissent de dysfonction ventriculaire/insuffisance cardiaque; c'est également le cas de 0,9 % des patientes du groupe recevant le traitement combiné par le trastuzumab et le docétaxel. Aucune patiente de l'essai PEONY ne présente une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à moins de 40 % ou un événement cardiaque primaire ou secondaire. Des événements d'hypersensibilité au médicament ou d'anaphylaxie surviennent chez 5,6 % des patientes recevant le traitement avec pertuzumab et 1,9 % de celles recevant le traitement sans pertuzumab dans l'essai NeoSphere, et chez 3,2 % et 1,8 % des patientes de l'essai PEONY.

Évaluation critique

- L'essai NeoSphere est une étude à devis ouvert, et aucune évaluation pathologique n'a été effectuée à l'aveugle par un comité central pour ce qui est des taux de RPC. Bien qu'il soit peu probable que les résultats pathologiques soient biaisés parce que l'évaluateur connaît le traitement reçu, les organismes de réglementation recommandent un examen à l'aveugle. Les essais NeoSphere et PEONY utilisent une définition différente de leur critère d'évaluation principal, la RPC. Dans l'essai NeoSphere, ce critère d'évaluation ne comprend que le tissu mammaire (couramment désigné RPC mammaire), alors que

dans l'essai PEONY, il comprend l'évaluation du tissu mammaire et ganglionnaire et est désigné RPC total; ce dernier critère est la méthode recommandée par la FDA. Les essais TRYPHAENA et BERENICE n'offrent que des renseignements complémentaires sur l'efficacité, comme ni l'un ni l'autre ne comprend de comparateur ou n'est conçu pour vérifier des hypothèses entourant les critères d'évaluation de l'efficacité. L'essai BERENICE n'est pas randomisé. Dans l'essai NeoSphere, le seuil alpha est établi à 0,2, plutôt que l'habituel 0,05; il y a donc un risque accru que les chercheurs trouvent une différence statistiquement significative entre les taux de RPC alors qu'il n'y en a pas.

- La SG n'est pas un critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai NeoSphere, et les données de SG de l'essai PEONY ne sont pas encore complètes, d'après le promoteur. Ainsi, rien ne permet de déterminer si l'ajout du pertuzumab au traitement néoadjuvant par le trastuzumab et le docétaxel améliore cet important critère d'évaluation. De plus, aucun des essais n'évalue la QVLS ou les symptômes. Bien que ces critères d'évaluation ne soient pas aussi importants dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein de stade précoce, l'évaluation de la QVLS aiderait à évaluer l'incidence des EI entraînés par l'ajout du pertuzumab.

Comparaisons indirectes

Aucune comparaison de traitements indirecte pertinente n'a été fournie par le promoteur ou relevée dans la documentation.

Autres données probantes pertinentes

Aucune autre étude trouvée n'était pertinente pour cet examen.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 1 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle de Markov
Population cible	Personnes atteintes de cancer du sein HER2+, localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce (diamètre de plus de 2 cm ou atteinte ganglionnaire). Correspond à la population visée par la demande de remboursement.
Traitement	Pertuzumab en perfusion IV (Perjeta) en combinaison avec le trastuzumab et une chimiothérapie par taxane (schéma PHT)
Prix indiqué	Pertuzumab : dose d'attaque de 840 mg et dose d'entretien de 420 mg, perfusion IV : 8,05 \$ le milligramme ou 3 381,81 \$ l'emballage (420 mg)
Cout du traitement	Le cout par cycle de 21 jours est de 6 763,62 \$ à la dose d'attaque (840 mg) et de 3 381,81 \$ à la dose d'entretien (420 mg). Lorsque le pertuzumab est utilisé en combinaison avec le trastuzumab et une chimiothérapie par taxane, le cout est de 11 563,05 \$ à la dose d'attaque et de 7 248,22 \$ à la dose d'entretien.

Aspect	Description
Comparateur	Traitement néoadjuvant par le trastuzumab intraveineux (biosimilaire à 100 %) et une chimiothérapie (HT)
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (51 ans)
Principales sources de données	Essai PEONY : taux de RPC et SSE en contexte néoadjuvant Essai KATHERINE : risque de récurrence de la maladie pour les personnes qui n'obtiennent pas une RPC Analyse combinée de Swain et coll. (2019) : risque de récurrence de la maladie pour les personnes en RPC
Résultats présentés	Le RCED du schéma PHT comparativement au schéma HT est de 27 986 \$ l'AVAQ gagnée (gain d'AVAQ : 0,29; couts différentiels : 8 000 \$).
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> Le modèle du promoteur présume qu'il y a un lien entre la RPC et les critères d'évaluation de la survie à long terme (soit la SSE et la SG). Bien que les données probantes à l'échelle du patient laissent entrevoir une association de la sorte, les données probantes à l'échelle de l'essai ou de la population ne permettent pas d'établir qu'une différence de RPC entre les groupes d'intervention permet de prédire une différence dans les critères d'évaluation de la survie à long terme (SSM, SSE ou SG) entre les traitements. Bien que la RPC puisse être considérée comme un marqueur pronostique à l'échelle du patient, on ne dispose pas de données probantes suffisantes pour établir quelle amplitude d'amélioration de la RPC permettrait de prédire la survie à long terme. Cette incertitude limite l'évaluation du rapport cout/efficacité étant donné les limites associées à l'hypothèse de base du promoteur. Le modèle du promoteur ne tient pas compte de l'effet direct du schéma PHT néoadjuvant sur les critères d'évaluation concernant la survie (récurrence de la maladie ou décès) et l'utilité de santé, parce qu'ils reposent sur des renseignements portant sur des patients en contexte adjuvant.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> L'ACMTS apporte plusieurs corrections à l'analyse du promoteur afin de refléter la pratique au Canada et les pratiques exemplaires de modélisation économique. Ces corrections n'ont qu'un effet mineur sur l'analyse du scénario de référence du promoteur. Les résultats de l'analyse du scénario de référence du promoteur et de l'analyse corrigée de l'ACMTS sont assortis d'une importante incertitude méthodologique et structurelle et doivent être pris avec circonspection en raison des limites soulevées quant aux données probantes cliniques et au modèle que l'ACMTS n'a pu pallier. L'ACMTS a entrepris plusieurs analyses de scénario exploratoires portant sur les principaux facteurs influençant le modèle. Il apparaît que le rapport cout/efficacité du schéma PHT est fortement influencé par l'association entre la RPC et la SSE. Le schéma PHT n'est pas rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée si le RRI des patients ayant une RPC par rapport à ceux n'en ayant pas en ce qui concerne l'atteinte d'une SSE est supérieur à 0,41 (RRI du promoteur = 0,33). Si le RRI est égal à 1, le schéma est plus coûteux et moins efficace que le schéma HT. Parmi les autres facteurs importants, mentionnons le moment où l'on considère que les patients n'obtenant pas de RPC sont guéris et la poursuite du traitement par pertuzumab en contexte adjuvant.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; HT = trastuzumab et chimiothérapie par taxane; PHT = pertuzumab en combinaison avec le trastuzumab et une chimiothérapie par taxane; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RPC = réponse pathologique complète; RRI = rapport des risques instantanés; SSE = survie sans événement; SG = survie globale; SSM = survie sans maladie

Impact budgétaire

L'ACMTS relève les limites importantes suivantes dans l'analyse du promoteur : la population de patients admissibles est légèrement sous-estimée, la proportion de patients recevant un traitement néoadjuvant est sous-estimée, le recours au trastuzumab de marque avec le pertuzumab est inapproprié, l'adoption du pertuzumab est sous-estimée, l'analyse ne tient pas compte des traitements ultérieurs en contexte de rechute ou de maladie métastatique, et on ignore les prix réels payés par les régimes d'assurance médicaments pour les comparateurs.

La réanalyse de l'ACMTS comprend les corrections suivantes : correction du nombre de patients admissibles, augmentation de la proportion de patients recevant un traitement néoadjuvant, utilisation du biosimilaire du trastuzumab qu'il soit combiné ou non au pertuzumab, et augmentation de l'adoption prévue du pertuzumab.

D'après la réanalyse de l'ACMTS, l'impact budgétaire du remboursement du pertuzumab en combinaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie en contexte néoadjuvant chez la population visée par l'indication serait de 7 318 741 \$ la première année, de 10 162 230 \$ la deuxième année, et de 13 709 519 \$ la troisième année, pour un impact total sur trois ans de 31 190 490 \$.

Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS

Date de la réunion (premier examen) : Le 8 septembre 2021

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan (vice-présidente), Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Valerie McDonald.

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 12 janvier 2022

Membres du Comité

Les D^{rs} 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^{me} Amy Peasgood.

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.