

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du pertuzumab combiné au trastuzumab dans le traitement du cancer du sein au stade précoce

Médicament	Combinaison thérapeutique de pertuzumab et de trastuzumab (emballage combiné Perjeta-Herceptin)
Critère de remboursement demandé	Combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie pendant 18 cycles dans le traitement du cancer du sein au stade précoce surexprimant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique (HER2) et à haut risque de récurrence. Le haut risque est déterminé par l'atteinte des nœuds lymphoïdes ou la maladie à récepteurs hormonaux négatifs.
Demandeur	Hoffmann-La Roche
Fabricant	Hoffmann-La Roche
Date de l'avis de conformité	Le 30 août 2018
Date de présentation de la demande	Le 9 avril 2018
Parution de la recommandation initiale	Le 4 octobre 2018
Parution de la recommandation finale	Le 29 novembre 2018

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

Recommandation finale du CEEP

Le CEEP formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et tenu compte des commentaires des parties prenantes admissibles. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient	<p>Le pertuzumab coute 7,93 \$ le mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • À la dose recommandée de 840 mg (dose d'attaque) administrée en perfusion intraveineuse durant 60 minutes, suivie d'une dose de 420 mg (dose d'entretien) administrée en perfusion intraveineuse durant 30 à 60 minutes toutes les trois semaines, le pertuzumab coute : • 6 657,10 \$ (dose d'attaque) • 3 328,55 \$ (dose d'entretien)

Recommandation du CEEP	<p>Le CEEP recommande de ne pas rembourser le pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein au stade précoce surexprimant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique (HER2) et à haut risque de récurrence. Le haut risque de récurrence est déterminé par l'atteinte des nœuds lymphoïdes ou la maladie à récepteurs hormonaux négatifs.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation, car il n'est pas convaincu du bénéfice net d'importance clinique du pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein au stade précoce surexprimant HER2 et à haut risque de récurrence. Il souligne la grande incertitude au sujet de l'ampleur du bénéfice de survie sans maladie invasive (SSMI) du fait que l'essai clinique n'a pas été conçu pour détecter l'effet du traitement dans des sous-groupes et qu'il n'y a pas de différence démontrée quant à la survie globale (SG). Le Comité n'est pas certain que le pertuzumab répond au besoin de traitements plus efficaces pour les patientes à haut risque de récurrence.</p> <p>Même si les patientes souhaitent avoir à leur disposition un plus grand nombre d'options thérapeutiques, le Comité n'est pas convaincu que l'ajout du pertuzumab au traitement adjuvant par le trastuzumab et la chimiothérapie vient combler les principales attentes des patientes, notamment la réduction des effets secondaires et la prévention de la récurrence de la maladie.</p> <p>Le CEEP ne peut se prononcer à propos du rapport coût/efficacité du pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie dans le traitement adjuvant en raison de l'incertitude quant aux bénéfices différentiels pris en compte dans le modèle économique.</p>
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Possibilité de présenter une nouvelle demande d'examen</p> <p>Les essais cliniques futurs sur le traitement adjuvant du cancer du sein comparant le pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie et les traitements offerts au Canada devraient avoir comme principal critère d'évaluation soit la survie globale (SG), soit un indicateur de substitution validé dans ce contexte. De plus, ces essais cliniques devraient être conçus pour détecter une différence sur le plan de l'effet thérapeutique dans la population dont il est question dans la demande de remboursement. À noter que l'essai clinique APHINITY est toujours en cours. L'analyse finale de la SG portant sur les données définitives sur la SG est prévue neuf à dix ans environ après la randomisation du dernier patient (c.-à-d. 2023). Ces résultats sur la SG pourraient constituer le fondement d'une nouvelle demande d'évaluation présentée au PPEA.</p>

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du cadre de délibération du CEEP , la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :	
Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le cancer du sein demeure l'un des cancers les plus fréquents au Canada; en 2017, l'on a dénombré 26 300 nouveaux cas. Dans la majorité des cas, le cancer en est au stade précoce, et la maladie est guérissable. Dans une proportion allant de 15 % à 30 %, le cancer du sein surexprime le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 positif), annonciateur d'un mauvais pronostic et d'une maladie rapidement évolutive. Près d'une patiente sur quatre atteintes d'un cancer du sein HER2 positif au stade précoce connaîtra une récurrence ou décèdera dans les 10 ans du diagnostic. La norme actuelle dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade précoce est le trastuzumab combiné à la chimiothérapie en raison de son bénéfice démontré sur le plan de la SG. Le CEEP convient du besoin de traitements plus efficaces et moins toxiques qui préviennent la récurrence et allongent la SG.

Le CEEP délibère sur les résultats d'un essai clinique de phase III randomisé et comparatif avec placebo (APHINITY) qui évalue l'efficacité et l'innocuité du pertuzumab combiné au trastuzumab (emballage combiné Perjeta-Herceptin) et à la chimiothérapie par comparaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade précoce. La demande de remboursement porte sur deux sous-groupes de patientes de l'essai clinique APHINITY : les patientes ayant une atteinte nodale et les patientes dont le cancer est à récepteurs hormonaux négatifs. Les analyses par sous-groupes du principal critère d'évaluation, la SSMI, prévues au protocole de l'essai démontrent une amélioration modeste statistiquement significative avec le pertuzumab combiné au trastuzumab dans le sous-groupe avec atteinte nodale, mais pas dans le sous-groupe de patientes dont la maladie est à récepteurs hormonaux négatifs. L'ampleur du bénéfice sur le plan de la SSMI est éminemment incertaine, car les analyses par sous-groupes, même si elles étaient prévues au protocole, sont de nature exploratoire, de sorte qu'elles ne sont pas conçues pour détecter des effets thérapeutiques dans des sous-groupes. De plus, aucun ajustement n'a été effectué en raison des analyses multiples, d'où le risque accru d'un résultat faux positif, et les tests statistiques d'interaction ne sont pas significatifs, ce qui donne à penser que ni l'atteinte nodale ni le statut des récepteurs hormonaux négatifs ne sont associés à une différence statistiquement significative dans l'effet du traitement. Donc, le CEEP partage l'avis de l'équipe de spécialistes de la méthodologie du PPEA voulant qu'il soit impossible de tirer une conclusion ferme à propos des résultats sur la SSMI dans les deux sous-groupes d'intérêt.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité discute de la rétroaction du demandeur selon laquelle il est incorrect de qualifier la différence statistique observée de « minime » étant donné que la valeur p rapportée est inférieure à 0,05 (et la limite supérieure de l'intervalle de confiance [IC] du rapport des risques instantanés [RRI] est exactement de 0,995). À ce sujet, le chef de l'équipe des spécialistes de la méthodologie du PPEA convient, dans le rapport d'orientation clinique, que la différence est statistiquement significative. Les résultats de la principale analyse sont mentionnés tels qu'ils apparaissent dans la principale publication de l'essai (RRI pour la SSMI =0,81; IC à 95 % de 0,66 à 1,00; $P = 0,045$); donc, aucun changement n'est nécessaire pour ce qui est de la manière de présenter l'intervalle de confiance.

De plus, les résultats au sujet de la SG (critère d'évaluation secondaire) ne sont pas définitifs en ce moment et ainsi l'effet du traitement combinant pertuzumab et trastuzumab sur la SG est inconnu. Les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce peuvent subir une récurrence de nombreuses années plus tard et elles survivent relativement longtemps, ce qui rend improbable la détection d'une différence de SG au cours d'une brève période de suivi. En outre, rien ne dit avec certitude que la SSMI est un indicateur de substitution fiable de la SG dans le contexte du cancer du sein. La SSMI est un indicateur de résultat composite modifié non standard qui n'a pas été validé dans les écrits publiés. Sans compter qu'il n'a pas été établi que l'indicateur de résultat étroitement apparenté, la survie sans récurrence (SSR), est un indicateur prévisionnel fiable de la SG dans les essais cliniques sur le cancer du sein dans le contexte du traitement adjuvant. Au vu de l'absence de différence significative de SG, le CEEP, en accord avec les cliniciens inscrits, convient que l'incertitude est grande quant à l'importance clinique du bénéfice modeste de SSMI observé avec le pertuzumab combiné au trastuzumab.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité se penche sur la rétroaction du demandeur voulant qu'une différence démontrée de SG au moment de l'analyse principale sur la SSMI constitue une attente déraisonnable. Il

discute de la réponse offerte par le groupe d'orientation clinique (GOC) dans son rapport d'orientation clinique final, à savoir qu'étant donné que les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce peuvent connaître une récurrence bien des années par la suite, il semble raisonnable de confirmer les résultats par des données plus définitives sur la SG au moment prévu au protocole. Toutefois, le CEEP réitère qu'en l'absence de données définitives sur la SG, l'importance clinique du bénéfice modeste de SSMI observé avec le pertuzumab combiné au trastuzumab demeure éminemment incertaine, car rien n'établit que la SSMI est un indicateur de substitution fiable de la SG dans ce contexte.

Le CEEP délibère au sujet de la toxicité du pertuzumab en combinaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie. L'incidence des événements indésirables (EI) reliés au traitement, tous grades confondus, est en général du même ordre dans les groupes de l'étude, ces événements étant plus manifestes durant la phase de chimiothérapie du traitement et conformes au profil de toxicité de ce traitement combiné de la maladie métastatique. Les EI les plus fréquents tous grades confondus sont la diarrhée, la nausée, l'alopécie, la fatigue, le vomissement, l'arthralgie et la constipation. La diarrhée est pire sous les angles de l'intensité et de la durée chez les patientes soumises au traitement combiné que chez les patientes prenant un placebo, et elle est l'un des principaux EI motivant un abandon de traitement ou une modification de la dose; cela concorde avec le profil du pertuzumab dans le traitement combiné de la maladie métastatique. Les patientes ayant subi un événement cardiaque primaire sont deux fois plus nombreuses dans le groupe du pertuzumab que dans le groupe du placebo. Cependant, le nombre absolu est tout de même faible et la majorité des événements cardiaques primaires se produisent chez des patientes dont la chimiothérapie comprend une anthracycline, réputée pour causer de tels événements. Somme toute, le Comité estime, à l'instar du GOC, que le pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie a un profil de toxicité maîtrisable.

La qualité de vie (QDV) en général est semblable dans les deux groupes de l'étude et elle demeure stable durant le traitement. Elle se détériore notablement durant la chimiothérapie, mais elle revient à ce qu'elle était au début pour la plupart durant le traitement ciblé. Toutefois, la diarrhée, qui s'aggrave dans les deux groupes principalement durant la chimiothérapie, s'intensifie durant toute la période de traitement dans le groupe du traitement combinant pertuzumab et trastuzumab. Le Comité conclut qu'il n'y a pas en général de détérioration de la QDV dans le groupe du traitement combiné comparativement au groupe témoin prenant un placebo.

Le CEEP ne voit pas de bénéfice net d'importance clinique au pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie comparativement au trastuzumab associé à la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade précoce chez les patientes ayant une atteinte nodale ou dont la maladie est à récepteurs hormonaux négatifs. Il en arrive à cette conclusion au vu de la grande incertitude au sujet de l'ampleur du bénéfice de SSMI observé dans un essai clinique qui n'a pas été conçu pour détecter des effets du traitement dans des sous-groupes et alors qu'il n'y a pas de différence démontrée de SG. Ni la SSMI ni la SSR ne sont des indicateurs de substitution validés de la SG dans les essais cliniques portant sur le traitement adjuvant du cancer du sein. Même si le pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie a un profil de toxicité maîtrisable et qu'il n'entraîne pas de détérioration de la QDV, rien n'est certain quant à savoir s'il répond au besoin de traitements plus efficaces pour les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif au stade précoce qui ont une atteinte nodale ou une maladie à récepteurs hormonaux négatifs.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité aborde la rétroaction du demandeur selon laquelle le pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie procure un bénéfice clinique net important en pratique clinique puisque l'essai clinique APHINITY constate que le principal critère d'évaluation, la SSMI, est rempli dans l'analyse de la population selon l'intention de traiter; par conséquent, il est approprié d'étudier si les résultats de l'analyse principale se maintiennent dans les sous-groupes prévus au protocole. De plus, le demandeur estime que l'évaluation du bénéfice clinique par le CEEP va à l'encontre de l'opinion du GOC, qui mentionne qu'il y a vraisemblablement un bénéfice clinique global net d'importance clinique chez les patientes ayant une atteinte nodale d'après les analyses par sous-groupes prévues au protocole. À noter que le chef de l'équipe des spécialistes de la méthodologie du PPEA précise, dans le rapport d'orientation clinique final, que l'effectif de l'essai clinique APHINITY ayant augmenté d'environ 1 000 patients par suite d'une modification du protocole, il est possible que l'étude soit devenue trop vaste ou surpuissante. L'étude a détecté une différence absolue de SSMI (0,9 %) entre les groupes plus petite que la différence prédéterminée comme étant d'importance clinique (2,6 %). Le CEEP estime que l'importance clinique de cette légère différence absolue de SSMI entre les groupes de traitement est incertaine. De plus, à l'instar du chef de l'équipe de spécialistes de la méthodologie du PPEA, il juge approprié d'étudier l'uniformité des résultats dans les sous-groupes prédéterminés puisque l'analyse du critère d'évaluation principal dans la population vue selon l'intention de traiter est statistiquement significative. Mais, il rappelle que les analyses par sous-groupes dans l'essai clinique APHINITY n'étaient pas conçues pour se prêter à une induction statistique, car elles étaient de nature exploratoire, leur objectif n'étant pas de détecter des différences, et elles n'ont pas fait l'objet d'un ajustement en raison des analyses multiples et les résultats des tests d'interaction statistique ne sont pas significatifs. Donc, le CEEP réitère que les analyses par sous-groupes ne démontrent pas clairement que la combinaison

pertuzumab-trastuzumab est plus efficace chez les patientes ayant une atteinte nodale ou dont la maladie est à récepteurs hormonaux négatifs. Malgré l'opinion du GOC, le Comité maintient sa conclusion initiale voulant qu'il ne soit pas convaincu d'un bénéfice net important en pratique clinique du pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie comparativement au trastuzumab associé à la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade précoce chez les patientes ayant une atteinte nodale ou dont la maladie est à récepteurs hormonaux négatifs.

Toujours au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP discute de la rétroaction du demandeur selon laquelle la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis, l'Agence européenne des médicaments et Santé Canada ont autorisé l'usage du pertuzumab dans le traitement adjuvant. Les recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et les lignes directrices de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) renforcent d'ailleurs cette position. Le Comité souligne que le but des organismes de réglementation et des guides de pratique clinique est différent de celui des agences d'évaluation des technologies de la santé (ETS). Il consiste pour les premiers à déterminer un degré d'efficacité minimal et un profil d'innocuité acceptable, alors que pour les agences d'ETS, il s'agit d'optimiser les soins de santé en se fondant sur l'innocuité et l'efficacité des diverses options. L'ETS a une portée plus large en ce qu'elle examine l'efficacité comparative de stratégies thérapeutiques sous plusieurs angles en vue d'établir un équilibre entre les valeurs, les besoins, les préférences et les points de vue des patients et ceux de la société.

Pour les patientes, il importe d'avoir accès à des options thérapeutiques efficaces qui réduisent le risque de récurrence, maintiennent la QDV, la mobilité et la productivité, entraînent peu d'effets secondaires, nécessitent le moins possible de consultations médicales et leur permettent de continuer de prendre soin des enfants. Le Comité se rend compte que le traitement combiné comprenant le pertuzumab constitue une autre option, en plus du trastuzumab associé à la chimiothérapie, qui a une incidence semblable sur la QDV. Cependant, il n'est pas convaincu que l'ajout du pertuzumab au traitement adjuvant comblera les principales attentes des patientes notamment au chapitre de la réduction des effets secondaires et de la prévention de la récurrence de la maladie.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité se penche sur la rétroaction du demandeur voulant que le pertuzumab combiné au trastuzumab s'aligne sur les valeurs des patientes parce qu'il amène une réduction supplémentaire de près de 25 % du risque de récurrence ou de décès, qu'il a un profil d'innocuité tolérable et qu'il n'entraîne pas de détérioration notable de la QDV. Le Comité rappelle l'incertitude considérable au sujet de l'ampleur du bénéfice de SSMI dans les sous-groupes de patientes ayant une atteinte nodale et de patientes dont la maladie est à récepteurs hormonaux négatifs du fait que l'essai n'a pas été conçu pour détecter des effets du traitement dans des sous-groupes. En outre, bien que le pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie ait un profil d'innocuité maîtrisable, il n'est pas moins toxique que le trastuzumab associé à la chimiothérapie. Par conséquent, le Comité réitère qu'il n'est pas convaincu que l'ajout du pertuzumab au traitement adjuvant comblera les principales attentes des patientes notamment au chapitre de la réduction des effets secondaires et de la prévention de la récurrence de la maladie.

Le CEEP délibère à propos du rapport cout/efficacité du pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie comparativement au trastuzumab associé à la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade précoce chez les patientes qui ont une atteinte nodale ou dont la maladie est à récepteurs hormonaux négatifs. Les estimations de l'effet différentiel reposent en grande partie sur l'hypothèse clinique voulant que la différence de taux de SSMI se traduise par une amélioration de la SG, alors que l'amélioration de la SSMI observée jusqu'à maintenant dans l'essai clinique est de petite ampleur. Le Comité jugeant que les estimations de l'effet clinique sur le plan de la SSMI dérivées des analyses par sous-groupes ne sont pas dignes de foi et comme rien n'est certain quant à savoir si la SSMI est un indicateur de substitution fiable de la SG, il n'est pas sûr qu'il y a effectivement un bénéfice clinique net important en pratique clinique. Il ne peut donc tirer de conclusion quant à la rentabilité du pertuzumab dans ce contexte ni déterminer le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie comparativement au trastuzumab associé à la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade précoce chez les patientes ayant une atteinte nodale ou dont la maladie est à récepteurs hormonaux négatifs.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité aborde la rétroaction du demandeur selon laquelle il est possible d'estimer un RCED. À ce sujet, le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA précise, dans le rapport d'orientation économique final, qu'à l'instar du CEEP il convient que les analyses par sous-groupes sont prévues au protocole de l'essai, mais qu'elles sont de nature exploratoire et qu'ainsi, l'essai n'est pas conçu pour détecter des différences quant à l'effet thérapeutique dans les sous-groupes. Il ajoute qu'il n'y a pas de données probantes sur une différence d'effet thérapeutique dans chacun des sous-groupes, ce qui peut influencer sur l'interprétation de l'ampleur de l'efficacité différentielle et, par là, sur le RCED. Sans compter que si le CEEP ne voit pas la SSMI comme un indicateur de substitution établi de la SG dans cette population de patientes, il est difficile d'interpréter les résultats du modèle économique fondé essentiellement sur cet indicateur de résultat. Le CEEP maintient donc sa

position initiale à savoir qu'il ne peut se prononcer quant à la rentabilité et ne peut déterminer le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie comparativement au trastuzumab associé à la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade précoce chez les patientes qui ont une atteinte nodale ou dont la maladie est à récepteurs hormonaux négatifs.

Quant à la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du pertuzumab dans le traitement combiné adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade précoce chez les patientes qui ont une atteinte nodale ou dont la maladie est à récepteurs hormonaux négatifs, le Comité souligne, à l'instar du Groupe consultatif provincial (GCP), que le pertuzumab est offert dans cette indication sous la forme d'un emballage combiné avec le trastuzumab (emballage combiné Perjeta-Herceptin); cette présentation représente un obstacle à la mise en œuvre. Le pertuzumab est administré à une dose fixe, tandis que le trastuzumab est administré à une dose déterminée en fonction du poids. Bien que le surplus de trastuzumab puisse être utilisé pour d'autres patients, la tâche de gestion des stocks s'en trouve alourdie. Dans sa rétroaction, le demandeur précise que le pertuzumab est offert en fioles au Canada. Offrir le pertuzumab sous cette forme dans la présente indication, plutôt que dans un emballage combiné, serait préférable du point de vue de la mise en œuvre. Par ailleurs, le coût du pertuzumab est élevé et l'analyse d'impact budgétaire, applicable exclusivement en Ontario, révèle un impact substantiel, probablement sous-estimé. Selon l'analyse du GOE, l'impact budgétaire en trois ans dans l'analyse du demandeur (1) augmente d'environ 14 % si la part de marché passe respectivement à 50 %, 64 % et 75 % la première, deuxième et troisième année et (2) augmente d'environ 12,5 % si la proportion de patientes admissibles au traitement adjuvant augmente de 10 %. Par conséquent, le CEEP conclut que l'impact budgétaire substantiel estimé est un obstacle à la mise en œuvre.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patientes, le Réseau canadien du cancer du sein;
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patientes, le Réseau canadien du cancer du sein;
- des cliniciens inscrits;
- le GCP;
- le demandeur, Hoffmann-La Roche.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise de ne pas rembourser le pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein surexprimant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) au stade précoce chez les patientes à haut risque de récurrence. Le haut risque de récurrence est déterminé par l'atteinte des nœuds lymphoïdes ou la maladie à récepteurs hormonaux négatifs.

D'après la rétroaction au sujet de cette recommandation initiale, le GCP l'appuie, les cliniciens inscrits y sont favorables en partie, alors que le groupe de défense des intérêts des patientes et le demandeur sont en désaccord avec le CEEP.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'efficacité et l'innocuité du pertuzumab combiné au trastuzumab (emballage combiné Perjeta-Herceptin) et à la chimiothérapie comparativement au trastuzumab associé à la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade précoce.

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

La revue systématique du PPEA porte sur un essai clinique de phase III randomisé et comparatif avec placebo, l'étude APHINITY, qui évalue l'efficacité et l'innocuité du pertuzumab combiné au trastuzumab (emballage combiné Perjeta-Herceptin) comparativement au trastuzumab associé à la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade précoce.

Dans cet essai clinique, 4 805 patientes sont réparties de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes du pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie (n = 2 400) et du placebo associé au trastuzumab et à la chimiothérapie (n = 2 404). Les patientes reçoivent le pertuzumab ou le placebo (dose d'attaque de 840 mg en perfusion intraveineuse, puis dose de 420 mg en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines) ainsi que le trastuzumab (dose d'attaque de 8 mg/kg en perfusion intraveineuse, puis 6 mg/kg toutes les trois semaines) dès le premier cycle de chimiothérapie; le traitement se poursuit pendant 18 cycles au maximum (un an). Les patientes reçoivent un traitement anti-HER2 dans le cadre de la chimiothérapie selon l'un des protocoles que voici : trois ou quatre cycles (toutes les trois semaines) de fluorouracile avec épirubicine ou doxorubicine et cyclophosphamide, suivis de trois ou quatre cycles (toutes les trois semaines) de docétaxel ou 12 cycles hebdomadaires de paclitaxel; quatre cycles (toutes les trois ou deux semaines) de cyclophosphamide avec doxorubicine ou épirubicine, suivis de quatre cycles (toutes les trois semaines) de docétaxel ou de 12 cycles hebdomadaires de paclitaxel; six cycles (toutes les trois semaines) de docétaxel avec carboplatine. Le protocole de l'essai prévoit l'administration du pertuzumab combiné au trastuzumab pendant un an au total (maximum de 18 cycles ou jusqu'à la récurrence de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques non maîtrisables, selon la première éventualité) dans le cadre d'un régime thérapeutique complet contre le cancer du sein au stade précoce, y compris la chimiothérapie standard renfermant une anthracycline ou un taxane. L'administration du pertuzumab et du trastuzumab commence le jour 1 du premier cycle de chimiothérapie avec taxane et se poursuit même si la chimiothérapie cesse. S'il s'agit d'une chimiothérapie avec anthracycline, le pertuzumab et le trastuzumab sont administrés après la chimiothérapie. L'essai clinique autorise les reports ou les interruptions de dose pour évaluer et prendre en charge les effets toxiques liés au traitement; cependant, il retire les patientes pour qui le report de dose des médicaments ciblés dépasse deux cycles de traitement. L'essai clinique n'autorise pas les modifications de la dose des deux médicaments ciblés, mais il les permet pour ce qui est de la chimiothérapie, conformément aux directives précises mentionnées au protocole.

La durée médiane du traitement à l'étude, soit la thérapie ciblée et la chimiothérapie, et celle de la thérapie ciblée, sont les mêmes dans les deux groupes, soit respectivement 64 semaines et 55 semaines. À l'analyse principale, 84,5 % des patientes du groupe pertuzumab-trastuzumab et 87,4 % des patientes du groupe placebo-trastuzumab ont achevé le traitement assigné.

Population étudiée : âge médian de 51 ans, maladie à récepteurs hormonaux positifs pour 64 % et atteinte nodale pour 63 %

En général, les deux groupes de traitement sont bien équilibrés pour ce qui est des caractéristiques initiales des patientes. L'âge médian est de 51 ans, 13 % des patients sont âgés de 65 ans ou plus. Toutes les patientes sont atteintes d'un cancer du sein HER2 positif, confirmé à un laboratoire central, et ont un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou de 1. La majorité des patientes ont une maladie à récepteurs hormonaux positifs (64 %) et une atteinte nodale (63 %). Si l'on considère la population de l'essai dans sa totalité, environ 6 % des patientes ont des tumeurs dont la taille est < 1 cm. L'essai compte 11 hommes (< 1 %).

La population qui fait l'objet de l'analyse principale compte 4 804 patients, pas les 4 805 patients répartis de manière aléatoire dans les groupes de traitement à l'origine; un patient du groupe placebo-trastuzumab a été exclu après la randomisation parce qu'il a falsifié des renseignements personnels.

La plupart des patientes (76 %) ont été réparties de manière aléatoire dans les groupes de traitement conformément à la version A du protocole. Une modification du protocole (version B du 20 novembre 2012) a entraîné l'exclusion d'autres patientes sans atteinte nodale, une augmentation de la taille de l'effectif (qui passe de 3 806 à 4 800 patientes) qui comprend seulement des patientes avec atteinte nodale et l'ajout de la version du protocole comme facteur de stratification. L'équipe de spécialistes de la méthodologie du PPEA estime qu'il est possible que l'essai clinique soit devenu surpuissant en raison de cette modification du protocole, ce qui aurait eu pour effet d'accroître le risque d'erreur de type I (constater une association statistiquement significative, mais sans importance en pratique clinique).

Principaux résultats quant à l'efficacité : différence modeste de SSMI favorable au pertuzumab, essai clinique non conçu pour détecter des différences au sein de sous-groupes

Le principal critère d'évaluation dans l'essai clinique APHINITY est la survie sans maladie invasive (SSMI), indicateur de résultat composite qui s'entend de la période allant de la randomisation à la date de la première des éventualités suivantes évocatrices de la maladie invasive : récurrence ipsilatérale du cancer du sein invasif, récurrence locorégionale ipsilatérale du cancer du sein invasif, récurrence lointaine, cancer du sein invasif controlatéral ou décès toutes causes confondues. Les critères d'évaluation secondaires comprennent la SSMI STEEP (définitions normalisées des indicateurs d'efficacité, qui englobe un second cancer primitif invasif, mais pas du sein), la survie sans maladie (SSM) (sans second cancer primitif invasif, mais pas du sein, et sans cancer du sein non invasif),

la SG, la période sans récurrence et la période sans récurrence éloignée. La qualité de vie liée à la santé (QVLS), rapportée par les patientes, est considérée comme un paramètre exploratoire.

Dans l'essai clinique, le principal critère d'évaluation est rempli, le pertuzumab étant à l'origine d'une amélioration statistiquement significative de la SSMI (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,81; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,66 à 1,00; $P=0,045$). Le taux de SSMI en trois ans est de 94,1 % dans le groupe du pertuzumab et de 93,2 % dans le groupe du placebo (différence absolue de 0,9 %). La récurrence éloignée est la plus fréquente des manifestations évocatrices de la maladie invasive dans les deux groupes de traitement : 4,7 % dans le groupe du pertuzumab ($n = 112$) et 5,8 % dans le groupe du placebo ($n = 139$).

Les analyses par sous-groupes de nature exploratoire démontrent un effet du traitement par la combinaison de pertuzumab et de trastuzumab, sauf chez les patientes qui n'ont pas d'atteinte nodale (RRI = 1,13; IC à 95 % de 0,68 à 1,86) où le traitement avec placebo l'emporte. Le bénéfice thérapeutique le plus grand du pertuzumab est observé chez les patientes ménopausées (RRI = 0,68; IC à 95 % de 0,51 à 0,91), chez les patientes qui ont une atteinte nodale (RRI = 0,77; IC à 95 % de 0,62 à 0,96) et chez celles dont la taille des tumeurs est inférieure à 2 cm (RRI = 0,62; IC à 95 % de 0,42 à 0,92); toutefois, les tests d'interaction pour ces sous-groupes (et toutes les autres analyses par sous-groupes sauf une) ne sont pas significatifs, ce qui donne à penser que l'effet du traitement n'est pas significativement différent entre les catégories de patientes dans chacun des sous-groupes examinés.

Les critères d'évaluation secondaires de l'essai clinique font l'objet d'analyses selon une séquence qui va comme suit : SSMI (définition STEEP), SSM et SG. Au terme de la collecte des données en vue de l'analyse principale, 169 patientes étaient décédées : 80 (3,3 %) dans le groupe pertuzumab-trastuzumab et 89 (3,7 %) dans le groupe placebo-trastuzumab. La première analyse intermédiaire de la SG ne montre pas de différence significative de mortalité entre les groupes (RRI = 0,89; IC à 95 % de 0,66 à 1,21; $P = 0,47$). Pour l'heure, les données sur la SG ne sont toujours pas définitives, la quantité d'information représentant 26 %.

Résultats rapportés par les patientes : dans l'ensemble, pas de différence entre les groupes de traitement

Les résultats au sujet de la QDV (paramètre exploratoire dans l'essai clinique APHINITY) sont collectés à l'aide des questionnaires QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire–Core 30) de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), QLQ-BR23 (QLQ breast-specific module) de l'EORTC et EQ-5D (EuroQoL 5-Dimensions). Ces données ont été collectées avant la récurrence de la maladie.

Les patientes des deux groupes de traitement rapportent une détérioration d'importance clinique de l'état de santé moyen au QLQ-C30 dans la période allant du début de l'étude à la fin de la chimiothérapie contenant un taxane, soit $-11,2$ (IC à 95 % de $-12,2$ à $-10,2$) dans le groupe du pertuzumab et $-10,2$ (IC à 95 % de $-11,1$ à $-9,2$) dans le groupe du placebo; durant le traitement ciblé, les scores reviennent à ce qu'ils étaient initialement. L'on n'observe pas de différence importante en pratique clinique entre les groupes pour ce qui est des scores moyens.

Dans les deux groupes de traitement, les patientes font état d'une aggravation des symptômes de diarrhée avec le temps, qui persiste jusqu'à la fin de la chimiothérapie contenant un taxane; la variation moyenne du score initial est de 29,8 (IC à 95 % de 21,0 à 23,6) dans le groupe du pertuzumab et de 9,2 (IC à 95 % de 8,2 à 10,2) dans le groupe du placebo. Quoique les scores s'améliorent dans les deux groupes, ils demeurent élevés durant le traitement ciblé et la détérioration est importante sur le plan clinique dans le groupe du pertuzumab, mais pas dans le groupe du placebo.

Au questionnaire QLQ-BR23 de l'EORTC, il n'y a pas de différence d'importance clinique entre les groupes de traitement quant aux scores moyens pour ce qui est de l'image corporelle, des effets secondaires de la chimiothérapie systémique, des symptômes aux bras, des symptômes mammaires et des perspectives d'avenir. Chez les quelque 300 patientes qui répondent aux questions sur la perte de cheveux et l'activité sexuelle, l'on note une détérioration pertinente sur le plan clinique des scores de perte de cheveux dans les deux groupes de traitement dans la période allant du début de l'étude à la fin de la chimiothérapie contenant un taxane, qui persiste durant le traitement ciblé, et un déclin des scores de plaisir sexuel, lui aussi d'importance clinique, dans les deux groupes de traitement à la fin de la chimiothérapie contenant un taxane, qui persiste durant le traitement ciblé dans le groupe du pertuzumab seulement.

Il n'y a pas de différence notable (≥ 5 points de pourcentage) entre les groupes de traitement pour ce qui est des cinq domaines EQ-5D (mobilité, autonomie, activités courantes, douleur/malaise et anxiété/dépression).

Innocuité : profil de toxicité tolérable, semblable dans les deux groupes

L'incidence des événements indésirables (EI) reliés au traitement, tous grades confondus, est en général du même ordre dans les groupes de l'étude. Les EI les plus fréquents tous grades confondus (pertuzumab versus placebo) sont la diarrhée (71,2 % vs 45,2 %), la nausée (69 % vs 65,5 %), l'alopécie (66,7 % vs 66,9 %), la fatigue (48,8 % vs 44,3 %), le vomissement (32,5 % vs 30,5 %), l'arthralgie (28,7 % vs 32,5 %) et la constipation (28,9 % vs 31,6 %); la différence entre les groupes étant la plus grande pour la diarrhée et l'éruption cutanée (25,8 % vs 20,3 %).

L'incidence des EI de grade ≥ 3 est plus élevée dans le groupe du pertuzumab (64,2 %) que dans le groupe du placebo (57,3 %). Cette incidence plus élevée dans le groupe du pertuzumab tient principalement à la diarrhée (9,8 % vs 3,7 %). Les épisodes de diarrhée de grade ≥ 3 sont plus fréquents chez les patientes traitées par le pertuzumab et une chimiothérapie sans anthracycline (18 %) que chez les patientes recevant une chimiothérapie avec anthracycline (7,5 %). À la fin de la chimiothérapie, l'incidence de diarrhée de grade ≥ 3 est de 0,5 % dans le groupe du pertuzumab et de 0,2 % dans le groupe du placebo. Les autres EI de grade ≥ 3 (pertuzumab versus placebo) comprennent la neutropénie (16,3 % vs 15,7 %), la neutropénie fébrile (12,1 % vs 11,1 %), l'anémie (6,9 % vs 4,7 %) et la baisse du nombre de neutrophiles (9,6 % dans les deux groupes).

Les EI graves sont légèrement plus nombreux dans le groupe pertuzumab-trastuzumab que dans le groupe placebo (29,3 % vs 24,3 %). L'écart est principalement attribuable à la neutropénie fébrile (8,8 % vs 8,1 %), à la diarrhée (2,5 % vs 0,7 %) et aux infections/infestations (6,8 % vs 3,3 %).

Les patientes ayant subi un événement cardiaque primaire sont deux fois plus nombreuses dans le groupe du pertuzumab (0,7 %, n = 17) que dans le groupe du placebo (0,3 %, n = 8). Parmi ces patientes, respectivement 0,6 % (n = 15) et 0,2 % (n = 6) ont une insuffisance cardiaque de classe NYHA (New York Heart Association) III ou IV avec diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, et deux patientes de chaque groupe (0,1 %) sont décédées de cause cardiaque. Des événements cardiaques primaires surviennent chez 22 des 3 728 patientes ayant reçu une chimiothérapie contenant une anthracycline : 15 patientes (0,8 %) dans le groupe du pertuzumab et 7 patientes (0,4 %) dans le groupe témoin. Des événements cardiaques primaires surviennent chez 3 des 1 038 patientes ayant reçu une chimiothérapie sans anthracycline : 2 (0,4 %) dans le groupe du pertuzumab et 1 (0,2 %) dans le groupe témoin. Dans le groupe du pertuzumab, 15 des 17 patientes ayant subi un événement cardiaque primaire ont reçu une chimiothérapie avec anthracycline.

Les reports ou interruptions de traitement et l'arrêt de la prise d'un médicament à l'étude ou plus (y compris la chimiothérapie) pour cause d'EI sont légèrement plus nombreux dans le groupe pertuzumab-trastuzumab que dans le groupe placebo-trastuzumab (report/interruption : 51,5 % versus 44,2 %; arrêt : 13,1 % versus 11,5 %). Les reports ou interruptions de dose et l'arrêt du pertuzumab/chimiothérapie sont également plus nombreux dans le groupe pertuzumab-trastuzumab que dans le groupe placebo-trastuzumab (report/interruption : 30,6 % versus 26,3 %; arrêt : 7,0 % versus 5,8 %). Les EI qui ont conduit le plus fréquemment à l'arrêt du traitement par le pertuzumab sont la réduction de la fraction d'éjection, l'insuffisance cardiaque et la diarrhée.

L'incidence des EI mortels (décès) est de 0,8 % dans les deux groupes de traitement : n = 18 pour le pertuzumab et n = 20 pour le placebo.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin de traitements efficaces qui entraînent moins d'effets secondaires, préviennent la récurrence de la maladie et améliorent la survie globale

Le cancer du sein demeure l'un des cancers les plus fréquents au Canada; en 2017, l'on a dénombré 26 300 nouveaux cas. Dans la majorité des cas, le cancer en est au stade précoce, et la maladie est guérissable. Dans une proportion allant de 15 % à 30 %, le cancer du sein est HER2 positif, annonciateur d'un mauvais pronostic et d'une maladie rapidement évolutive. Près d'une patiente sur quatre atteintes d'un cancer du sein HER2 positif au stade précoce connaîtra une récurrence ou décèdera dans les 10 ans du diagnostic. La norme actuelle dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade précoce est le trastuzumab combiné à la chimiothérapie en raison de son bénéfice démontré sur le plan de la SG. Le groupe d'orientation clinique (GOC) du PPEA souligne le stress énorme et l'anxiété que suscite le diagnostic de cancer du sein chez les patientes et leur famille. À cela s'ajoutent les effets négatifs du traitement adjuvant et l'inquiétude à la perspective d'une récurrence de la maladie. Existe donc un besoin de traitements plus efficaces et moins toxiques qui préviennent la récurrence et allongent la SG.

Commentaires de cliniciens inscrits : seulement une amélioration minime dans l'essai clinique APHINITY; importance clinique incertaine en raison de l'absence de différence démontrée de SG; autres traitements offerts

Un groupe de cliniciens et un clinicien seul ont transmis des commentaires. Pour ce qui est du bénéfice clinique, le groupe de cliniciens inscrits souligne que l'amélioration observée dans l'essai clinique APHINITY chez les patientes avec atteinte nodale est minime et que, chez les patientes sans atteinte nodale, il n'y a pas vraiment d'avantage. Les cliniciens conviennent que le pertuzumab combiné au trastuzumab procure un bénéfice sur le plan de la SSMI

comparativement au trastuzumab combiné au placebo dans l'essai clinique APHINITY, mais ils ne sont pas certains que ce bénéfice a une importance dans la pratique clinique au vu de l'absence de différence de SG significative. En outre, ils sont d'avis que ce traitement ne vient pas combler un besoin parce que des traitements efficaces sont offerts à l'heure actuelle et que l'essai clinique ne montre qu'une amélioration modeste. Le clinicien qui a communiqué ses commentaires note que dans l'ensemble, les résultats de l'essai dans la perspective du traitement adjuvant sont décevants; cependant, l'usage sélectif de ce traitement pourrait être bénéfique chez certaines patientes à haut risque, notamment les patientes avec atteinte nodale. Dans la pratique clinique, le pertuzumab serait combiné au trastuzumab, non pas utilisé seul après le trastuzumab. Le test diagnostique compagnon serait celui de la détection de la surexpression de HER2, un test qui fait déjà partie de la pratique courante.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif de stade précoce : efficacité, prévention de la récurrence de la maladie, maintien de la qualité de vie et réduction des effets secondaires

Un groupe de défense des intérêts des patientes a transmis des commentaires au sujet du traitement du cancer du sein HER2 positif de stade précoce. Les principaux effets secondaires du cancer du sein HER2 positif et des traitements de cette maladie sont la toxicité cardiaque, la fièvre, la toux, la myalgie, la fatigue, la diarrhée et la nausée. Nombre de ces symptômes peuvent entraver les activités de la vie quotidienne, surtout la fatigue, la douleur et la nausée. De plus, les répercussions financières du cancer du sein vont bien au-delà de la perte de revenu découlant de l'arrêt temporaire ou permanent du travail. Le traitement et les modalités de prise en charge de la maladie peuvent entraîner des coûts substantiels.

Quant aux attentes en ce qui a trait à d'autres options de traitement, les patientes jugent important d'avoir accès à des traitements efficaces qui réduisent le risque de récurrence, maintiennent la QDV, la mobilité et la productivité, entraînent le moins possible d'effets secondaires, nécessitent peu de consultations médicales et leur permettent de continuer de prendre soin des enfants.

Valeurs des patientes au sujet du traitement : qualité de vie tolérable et effets secondaires maîtrisables

En tout et pour tout, deux patientes ont été traitées par le pertuzumab combiné au trastuzumab. Il leur est difficile de dire si les effets secondaires sont attribuables à la chimiothérapie ou au traitement combiné. L'une d'elles a éprouvé de légères nausées, de la dysgueusie, de la fatigue, a eu des ulcères buccaux et a vu son nombre de globules blancs diminuer, mais elle qualifie sa QDV de moyenne et tolérable. L'autre a éprouvé des nausées, des frissons et de la diarrhée et a eu faim; elle a choisi d'interrompre son traitement (après environ un mois), mais elle affirme que sa QDV se rétablit toujours, car elle n'a jamais été en mauvais état plus de deux jours. Du point de vue des effets secondaires subis, les participantes se montrent en général positives à l'égard du traitement combiné, reconnaissantes d'avoir pu bénéficier de ce traitement, qui, à leur avis, devrait être accessible à plus de femmes.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP se penche sur la rétroaction du groupe de défense des patientes voulant que le pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie produise les principaux résultats importants pour les patients en ce qu'il constitue une autre option thérapeutique qui améliore la SSMI tout en maintenant une bonne QDV. Le groupe de défense des patientes ajoute que le pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie pourrait être utile aux patientes à haut risque, notamment celles ayant une atteinte nodale. Le Comité rappelle l'incertitude considérable au sujet de l'ampleur du bénéfice de SSMI dans les sous-groupes de patientes ayant une atteinte nodale et de patientes dont la maladie est à récepteurs hormonaux négatifs du fait que l'essai n'a pas été conçu pour détecter des effets du traitement dans des sous-groupes. En outre, bien que le pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie ait un profil d'innocuité maîtrisable, il n'est pas moins toxique que le trastuzumab associé à la chimiothérapie. Par ailleurs, pour que le Comité soit en mesure de formuler une recommandation au sujet du pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie dans le traitement de sous-groupes de patientes à haut risque autres que ceux dont il est question dans la présente demande de remboursement, le fabricant devra présenter une demande d'évaluation distincte au PPEA.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

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

Le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/utilité (effets cliniques exprimés par les années de vie gagnées ajustées en fonction de la qualité) et une analyse cout/efficacité (effets cliniques exprimés par les années de vie gagnées) comparant le pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie et le trastuzumab associé à la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade

précoce à haut risque de récurrence, déterminé par l'atteinte nodale ou la maladie à récepteurs hormonaux négatifs au moment du traitement adjuvant.

Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Les principaux résultats cliniques pris en compte dans l'analyse cout/utilité sont la SSMI, la SG et les valeurs d'utilité.

Les couts incorporés dans l'analyse sont ceux relatifs à l'acquisition et à l'administration des médicaments, aux ressources médicales nécessaires à la surveillance et au suivi, aux soins palliatifs et aux EI.

Couts liés au médicament : cout du pertuzumab, du trastuzumab et de la chimiothérapie

Le pertuzumab coute 7,93 \$ le mg. À la dose recommandée de 840 mg (dose d'attaque) en perfusion intraveineuse (IV) pendant 60 minutes, suivie d'une dose de 420 mg (dose d'entretien) en perfusion IV durant 30 à 60 minutes toutes les trois semaines par la suite, le pertuzumab coute 6 657,10 \$ (dose d'attaque) et 3 328,55 \$ (dose d'entretien).

Le trastuzumab coute 6,43 \$ le mg. À la dose recommandée de 8 mg/kg (dose d'attaque) en perfusion IV suivie d'une dose de 6 mg/kg (dose d'entretien) toutes les trois semaines par la suite, le trastuzumab cout 3 466,55 \$ (dose d'attaque) et 2 599,92 \$ (dose d'entretien).

Cout de la chimiothérapie :

- Le fluorouracile coute 0,03 \$ le mg. À la dose recommandée de 600 mg/m² IV toutes les trois semaines pendant trois cycles, il coute 33,16 \$ par cycle de traitement.
- L'épirubicine coute 4,01 \$ le mg (petite fiole) et 3,90 \$ le mg (grande fiole). À la dose recommandée de 120 mg/m² IV toutes les trois semaines pendant trois cycles, l'épirubicine coute 803,25 \$ par cycle de traitement.
- La doxorubicine coute 5,05 \$ le mg (petite fiole) et 4,87 \$ le mg (grande fiole). À la dose recommandée de 50 mg/m² IV toutes les trois semaines pendant trois cycles, la doxorubicine coute 417,75 \$ par cycle de traitement. À la dose recommandée de 60 mg/m² IV toutes les trois semaines pendant trois cycles, la doxorubicine coute 501,30 \$ par cycle de traitement. À noter que la dose recommandée dans le protocole FAC (fluorouracile, Adriamycine [doxorubicine] et cyclophosphamide) est de 50 mg/m² et, dans le protocole AC (Adriamycine [doxorubicine] et cyclophosphamide), de 60 mg/m².
- Le cyclophosphamide coute 0,14 \$ le mg (petite fiole) et 0,09 \$ le mg (grande fiole). À la dose recommandée de 600 mg/m² IV toutes les trois semaines pendant trois cycles, le cyclophosphamide coute 88,19 \$ par cycle de traitement.
- Le paclitaxel coute 10 \$ le mg (petite fiole) et 10,95 \$ le mg (grande fiole). À la dose recommandée de 80 mg/m² toutes les semaines pendant 12 semaines, le paclitaxel coute 1 373,89 \$ par cycle de traitement.
- Le docétaxel coute 11,42 \$ le mg (petite fiole) et 11,56 \$ le mg (grande fiole). À la dose recommandée de 100 mg/m² IV toutes les trois semaines pendant quatre cycles, le docétaxel coute 1 961,83 \$ par cycle de traitement. À la dose recommandée de 75 mg/m² IV toutes les trois semaines pendant quatre cycles, le docétaxel coute 1 471,37 \$ par cycle de traitement. À noter que la dose recommandée dans le protocole TH (Taxotère [docétaxel] et Herceptin [trastuzumab]) est de 100 mg/m² et, dans le protocole TCH (Taxotère [docétaxel], carboplatine et Herceptin [trastuzumab]), de 75 mg/m².
- Le carboplatine coute 1,40 \$ le mg (petite fiole) et 1,40 \$ le mg (grande fiole). À la dose recommandée de SSC 6 (surface sous la courbe) toutes les trois semaines, le carboplatine coute 909,84 \$ par cycle de traitement.

Estimation du rapport cout/efficacité : pas de bénéfice d'importance clinique; impossible de déterminer les RCED

Les rapports cout/efficacité différentiels estimés par le demandeur dans son analyse de référence pour la maladie avec atteinte nodale et la maladie à récepteurs hormonaux négatifs sont inférieurs à ceux estimés par le GOE dans ses analyses. Cela s'explique principalement par les facteurs que voici :

- Un horizon temporel abrégé (40 ans plutôt que 52) : comme l'âge au diagnostic est de 51 ans, l'horizon temporel de 52 ans semble improbable dans cette population de patientes. Le GOE préconise un horizon temporel de 40 ans.
- Un effet thérapeutique d'une durée abrégée : le GOE postule que l'effet thérapeutique se maintient durant quatre ans (correspondant au suivi médian dans l'essai clinique APHINITY), puis s'estompe pendant les trois années suivantes; l'hypothèse du demandeur veut que l'effet persiste pendant sept ans, puis s'atténue pendant les trois années suivantes.

- L'hypothèse selon laquelle les « récurrences métastatiques hâtives » s'entendent de toutes les récurrences se manifestant moins de 18 mois du début du traitement adjuvant (plutôt que moins de 12 mois du début du traitement adjuvant). Le GOE estime que dans le cas de récurrences survenant moins de 18 mois du début du traitement, le pronostic sera aussi mauvais que dans le cas de récurrences se manifestant moins de 12 mois du début du traitement.
- L'adoption du protocole de traitement de la maladie métastatique choisi dans l'essai clinique APHINITY (plutôt que le protocole déterminé par des experts) : le GOE juge que le protocole de l'essai clinique est plus pertinent.
- Pour ce qui est du sous-groupe avec atteinte nodale : le GOE a choisi une distribution paramétrique de la SSMI mieux adaptée (exponentielle plutôt que log-logistique).

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP discute de la rétroaction du demandeur précisant que, dans son analyse de référence, les récurrences métastatiques hâtives, indicatrices d'un pronostic plus sombre comparativement aux autres récurrences métastatiques et qui doivent donc être modélisées différemment, devraient désigner toutes les récurrences survenant dans les 12 mois du début du traitement adjuvant. Dans son rapport d'orientation économique final, le GOE note que le GOC a déterminé que les récurrences métastatiques hâtives s'entendent de toute récurrence survenant moins de 18 mois du début du traitement, car il estime que le pronostic sera le même dans ce cas que dans le cas des récurrences survenant moins de 12 mois du début du traitement. Par conséquent, le GOE n'a pas modifié ses analyses.

D'après les analyses de la variance à un facteur du GOE, les facteurs qui influent le plus sur l'efficacité différentielle du pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie comparativement au trastuzumab associé à la chimiothérapie dans l'analyse de référence soumise sont (1) la durée de l'effet thérapeutique et le protocole de traitement de la maladie métastatique dans le sous-groupe de la maladie avec atteinte nodale; (2) la durée de l'effet thérapeutique et le fait de ne pas ajuster les valeurs d'utilité en fonction de l'âge dans le sous-groupe de la maladie à récepteurs hormonaux négatifs. Les principaux inducteurs de coûts dans l'analyse de référence soumise sont (1) le protocole de traitement de la maladie métastatique et la durée de l'effet thérapeutique dans le sous-groupe de la maladie avec atteinte nodale; (2) la durée de l'effet thérapeutique et le protocole de traitement de la maladie métastatique dans le sous-groupe de la maladie à récepteurs hormonaux négatifs.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le CEEP aborde la rétroaction du demandeur voulant que les principaux facteurs qui influent sur l'effet différentiel dans l'analyse de référence soumise soient la durée de l'effet et le protocole de traitement dans le sous-groupe de la maladie à récepteurs hormonaux négatifs. Dans le rapport d'orientation économique final, le GOE soutient que, selon les analyses de la variance à un facteur effectuées pour le sous-groupe de la maladie à récepteurs hormonaux négatifs, éliminer l'ajustement en fonction de l'âge des valeurs d'utilités de l'analyse de référence soumise a un plus grand impact sur l'efficacité différentielle que de modifier l'hypothèse au sujet du protocole de traitement. À l'instar du GOE, le Comité convient qu'il n'y a pas lieu de modifier le rapport d'orientation économique final.

Les estimations de l'effet différentiel reposent en grande partie sur l'hypothèse clinique voulant que la différence de taux de SSMI se traduise par une amélioration de la SG. Le Comité jugeant que les estimations de l'effet clinique sur le plan de la SSMI dérivées des analyses par sous-groupes ne sont pas dignes de foi et comme rien n'est certain quant à savoir si la SSMI est un indicateur de substitution fiable de la SG, il n'est pas sûr qu'il y a effectivement un bénéfice important en pratique clinique. Il ne peut donc tirer de conclusion quant à la rentabilité du pertuzumab dans ce contexte ni déterminer le RCED du pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie comparativement au trastuzumab associé à la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade précoce chez les patientes ayant une atteinte nodale ou dont la maladie est à récepteurs hormonaux négatifs.

Au réexamen de sa recommandation initiale, le Comité aborde la rétroaction du demandeur selon laquelle il est possible d'estimer un RCED. À ce sujet, le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA précise, dans son rapport d'orientation économique final, qu'à l'instar du CEEP il convient que les analyses par sous-groupes sont prévues au protocole de l'essai, mais qu'elles sont de nature exploratoire et qu'ainsi, l'essai n'est pas conçu pour détecter des différences quant à l'effet thérapeutique dans des sous-groupes. Il ajoute qu'il n'y a pas de données probantes sur une différence d'effet thérapeutique dans chacun des sous-groupes, ce qui peut influencer sur l'interprétation de l'ampleur de l'efficacité différentielle et, par là, sur le RCED. Sans compter que si le CEEP ne voit pas la SSMI comme un indicateur de substitution établi de la SG dans cette population de patientes, il est difficile d'interpréter les résultats du modèle économique fondé essentiellement sur cet indicateur de résultat. Le CEEP maintient donc sa position initiale à savoir qu'il ne peut se prononcer quant à la rentabilité et ne peut déterminer le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du pertuzumab combiné au trastuzumab et à la chimiothérapie comparativement au trastuzumab associé à la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade précoce chez les patientes qui ont une atteinte nodale ou dont la maladie est à récepteurs hormonaux négatifs.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : impact budgétaire substantiel; pertuzumab offert dans cette indication uniquement en emballage combiné

Le CEEP étudie la question de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du pertuzumab dans le traitement combiné adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade précoce chez les patientes qui ont une atteinte nodale ou dont la maladie est à récepteurs hormonaux négatifs. Il souligne, à l'instar du Groupe consultatif provincial (GCP), que le pertuzumab est offert dans cette indication sous la forme d'un emballage combiné avec le trastuzumab (emballage combiné Perjeta-Herceptin); cette présentation représente un obstacle à la mise en œuvre. Le pertuzumab est administré à une dose fixe, tandis que le trastuzumab est administré à une dose déterminée en fonction du poids. Bien que le surplus de trastuzumab puisse être utilisé pour d'autres patients, la tâche de gestion des stocks s'en trouve alourdie. Dans sa rétroaction, le demandeur précise que le pertuzumab est offert en fioles au Canada. Offrir le pertuzumab sous cette forme dans la présente indication, plutôt que dans un emballage combiné, serait préférable du point de vue de la mise en œuvre. Par ailleurs, le coût du pertuzumab est élevé et l'analyse d'impact budgétaire, applicable exclusivement en Ontario, révèle un impact substantiel, probablement sous-estimé. Selon l'analyse du GOE, l'impact budgétaire en trois ans dans l'analyse du demandeur (1) augmente d'environ 14 % si la part de marché passe respectivement à 50 %, 64 % et 75 % la première, deuxième et troisième année et (2) augmente d'environ 12,5 % si la proportion de patientes admissibles au traitement adjuvant augmente de 10 %. Par conséquent, le CEEP conclut que l'impact budgétaire substantiel estimé est un obstacle à la mise en œuvre.

Le Comité ajoute que pour éviter une occurrence de maladie invasive en trois ans, le nombre de personnes à traiter est de 112 dans la population globale de patientes, de 56 dans la population de patientes avec atteinte nodale et de 63 dans la population de patientes dont la maladie est à récepteurs hormonaux négatifs.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	Le pertuzumab (Perjeta) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, le premier inhibiteur de la dimérisation du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2).
Cancer	Traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif au stade précoce chez les patientes ayant une atteinte nodale ou dont la maladie est à récepteurs hormonaux négatifs.
Faits et chiffres sur la maladie	Le cancer du sein demeure l'un des cancers les plus fréquents au Canada; en 2017, l'on a dénombré 26 300 nouveaux cas. Dans la majorité des cas, le cancer en est au stade précoce, et la maladie est guérissable. Dans une proportion allant de 15 % à 30 %, le cancer du sein surexprime le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 positif), annonciateur d'un mauvais pronostic et d'une maladie rapidement évolutive.
Traitement de référence actuel	Trastuzumab et chimiothérapie
Limite du traitement actuel	Effets secondaires considérables. Près d'une patiente sur quatre atteintes d'un cancer du sein HER2 positif au stade précoce connaîtra une récurrence ou décèdera dans les 10 ans du diagnostic.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

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

Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation initiale

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

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

- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas exercé la fonction de présidente ni n'a voté en raison d'un conflit d'intérêts.
- Le D^r Anil Abraham Joy, Lauren Flay Charbonneau et Carole McMahon, qui ont été exclus du vote en raison d'un conflit d'intérêts.

Membres du CEEP lors des délibérations au sujet de la recommandation finale

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste

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

- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas exercé la fonction de présidente ni n'a voté en raison d'un conflit d'intérêts.
- Les D^{rs} Anil Abraham Joy et Henry Conter, et Lauren Flay Charbonneau qui ont été exclus du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Daryl Bell et les D^{rs} Winson Cheung, Avram Denburg, Kelvin Chan et Christine Kennedy qui n'étaient pas présents à la réunion.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du pertuzumab et du trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce, trois membres et la présidente sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux *Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA*, les quatre ont été exclus du vote.

Sources d'information consultées

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

d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

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

Usage de la présente recommandation

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

Avis de non-responsabilité

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