

## PERJETA<sup>MC</sup> ET HERCEPTIN<sup>MC</sup> EMBALLAGE COMBINÉ – Cancer du sein métastatique FÉVRIER 2014

**Marque de commerce :** Perjeta<sup>MC</sup> - Herceptin<sup>MC</sup> emballage combiné

**Dénominations communes :** Pertuzumab/trastuzumab

**Fabricant :** Roche

**Forme :** Trousse

**Teneur :** 30 mg/ml (14 ml) – 440 mg

### **Avis de refus – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable**

---

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire l'emballage combiné de Perjeta<sup>MC</sup> et d'Herceptin<sup>MC</sup> sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 : *human epidermal growth factor receptor-2*), à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre son rapport entre le coût et l'efficacité acceptable et cela, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

L'indication reconnue proposée pour le pertuzumab/trastuzumab est la suivante :

- ◆ en association avec le docetaxel, pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.

La dose maximale pour le pertuzumab est de 840 mg la première semaine de traitement et de 420 mg les semaines suivantes.

La mesure d'atténuation du fardeau économique proposée est la suivante :

- Une contribution financière importante du fabricant pour améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

### À l'intention du public

Perjeta<sup>MC</sup> est utilisé pour traiter les femmes atteintes d'un cancer du sein avec des métastases. À ce stade de la maladie, même avec un traitement, l'état des patientes se détériore rapidement. Elles vivent normalement moins de cinq ans. Les traitements offerts visent tous à améliorer leur confort et à gagner quelques mois en bonne forme, mais il est actuellement impossible de guérir à ce stade de la maladie.

Selon les résultats de l'étude fournie par le fabricant, l'ajout de Perjeta<sup>MC</sup> à Herceptin<sup>MC</sup> et à Taxotere<sup>MC</sup> a permis de prolonger la durée de la vie sans progression des patientes de près de 6 mois. Ce médicament permet aussi de maintenir la qualité de vie des patientes.

Le coût de traitement estimé par patient avec l'ajout de ce nouveau médicament est d'environ ■ \$ . Ce médicament doit être utilisé avec Herceptin<sup>MC</sup>, qui lui aussi coûte très cher, notamment par rapport au bienfait de santé qu'il permet d'offrir. Ajouter Perjeta<sup>MC</sup> fait en sorte que le rapport coût-efficacité est près de 300 000 \$ pour une année de vie de qualité gagnée; ce qui est très élevé en comparaison à ceux obtenus pour d'autres maladies. Le fabricant a seulement soumis pour inscription Perjeta<sup>MC</sup> en trousse avec Herceptin<sup>MC</sup>, mais il n'y a aucun avantage à l'emballage combiné des deux médicaments. Cela pourrait d'ailleurs conduire à des pertes en médicaments.

L'INESSS est conscient qu'un gain en survie de quelques mois est un argument majeur pour les patients et aux yeux des citoyens, la lutte pour la vie étant une valeur fondamentale dans notre société. Mais dans un contexte de ressources limitées, l'INESSS doit émettre une recommandation pour que celles-ci soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de patients possibles dans l'ensemble du système de santé.

Puisque le prix de Perjeta<sup>MC</sup> est très élevé par rapport aux bienfaits que celui-ci apporte et que les coûts qu'il entraînera sont élevés (34 millions de dollars sur trois ans), l'INESSS juge plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## Évaluation

*L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues oncologues, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.*

### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant et le premier agent de la classe des inhibiteurs de la dimérisation du récepteur HER2. Il possède un mode d'action distinct et complémentaire à celui du trastuzumab sur ce récepteur, entraînant l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose.

Le pertuzumab est indiqué « en association avec Herceptin<sup>MC</sup> (trastuzumab) et le docetaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant HER2, quand le cancer métastatique n'a pas été traité préalablement par une chimiothérapie ou un anti-HER2 ». Actuellement, le trastuzumab est notamment inscrit à la *Liste de médicaments - Établissements* pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif (HER2+) et pour le traitement adjuvant du cancer du sein invasif complètement réséqué HER2+, selon certaines conditions.

Il s'agit de la première évaluation de l'emballage combiné de Perjeta<sup>MC</sup> et d'Herceptin<sup>MC</sup> par l'INESSS. Le fabricant demande que la trousse soit remboursée pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+, en association avec une taxane.

Il est à noter que le fabricant n'a pas soumis de demande d'inscription pour la fiole de Perjeta<sup>MC</sup> seule, qui a pourtant reçu un avis de conformité de Santé Canada.

### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

#### **Contexte de la maladie**

Le cancer du sein est une maladie fréquente et grave (environ 6 000 nouveaux cas en 2013 au Québec). Il s'agit du cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont habituellement eu une récurrence après un diagnostic de stade précoce et ont reçu un traitement adjuvant. Environ 5 % des femmes présenteraient une maladie d'emblée métastatique. La surexpression du récepteur HER2, présente chez 10 % à 30 % des cancers du sein invasifs, est associée à une forme agressive de la maladie et à un mauvais pronostic. Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ont un taux de survie relatif à 5 ans de 15 % à 18 %. Le traitement du cancer du sein métastatique demeure à visée palliative dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie, et possiblement d'améliorer la survie. Le traitement standard de première intention du cancer du sein métastatique HER2+ consiste à associer le trastuzumab à une taxane (docetaxel ou paclitaxel). D'autres thérapies peuvent être administrées telles les associations trastuzumab/capécitabine ou trastuzumab/vinorelbine.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
---

## Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III de Baselga (2012), complétée par les analyses de Swain (2013) et de Cortés (2013), est celle retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Baselga (CLEOPATRA) est un essai à répartition aléatoire, multicentrique, réalisé à double insu, qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel à celles d'un placebo combiné au trastuzumab et au docetaxel. Elle a été réalisée chez 808 adultes atteints d'un cancer du sein à un stade localement récurrent, non résécable ou métastatique et HER2+. Une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, avec ou sans trastuzumab, a pu être administrée chez les patients. De plus, ils pouvaient avoir reçu une thérapie hormonale par le passé, mais ne devaient pas avoir reçu de chimiothérapie ni de thérapie anti-HER2 pour la maladie métastatique. Ils présentaient une maladie mesurable ou non, un bon état de santé global (ECOG de 0 ou 1) ainsi qu'une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure ou égale à 50 %. Le pertuzumab ou le placebo étaient administrés à raison d'une dose d'attaque de 840 mg lors du premier cycle suivie d'une dose d'entretien de 420 mg à chaque cycle subséquent. Le trastuzumab était administré à la dose de 8 mg/kg au cours du premier cycle, puis à la dose de 6 mg/kg à partir du deuxième cycle. Le docetaxel était administré, pendant au moins 6 cycles, à raison de 75 mg/m<sup>2</sup> à chaque cycle et la dose pouvait être augmentée à 100 mg/m<sup>2</sup> si elle était tolérée, et ce, à la discrétion des investigateurs. Ces médicaments étaient administrés par perfusion intraveineuse à des intervalles de trois semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients du groupe placebo/trastuzumab/docetaxel n'avaient pas la possibilité de recevoir l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel à la progression de la maladie (*crossover*). Les principaux résultats obtenus, après un suivi médian de 19,3 mois, sont présentés au tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

## Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Baselga (2012)

	Pertuzumab, trastuzumab et docetaxel (n = 402)	Placebo, trastuzumab et docetaxel (n = 406)	RRI (IC95 %) <sup>a</sup> ou valeur p
Survie médiane sans progression <sup>b</sup>	18,5 mois	12,4 mois	0,62 (0,51 à 0,75) p < 0,001
Décès <sup>c</sup>	17 %	24 %	0,64 (0,47 à 0,88) p = 0,005 <sup>d</sup>
Réponse tumorale objective <sup>b, e</sup>	80 % (n = 343)	69 % (n = 336)	p = 0,001
<b>Analyse de sous-groupes</b>			
Survie médiane sans progression chez les patients ayant reçu le trastuzumab en traitement néoadjuvant ou adjuvant <sup>b</sup>	16,9 mois (n = 47)	10,4 mois (n = 41)	0,62 (0,35 à 1,07)
Survie médiane sans progression chez les patients ayant une maladie non viscérale <sup>b</sup>	20,8 mois <sup>f</sup> (n = 88)	17,3 mois <sup>f</sup> (n = 90)	0,96 (0,61 à 1,52)

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b Résultat d'évaluation par le comité indépendant

c Pourcentage de patients

d Résultat non statistiquement significatif selon le seuil O'Brien-Fleming prédéfini (p < 0,0012)

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)

f Données issues du rapport d'évaluation sur le pertuzumab par l'European Medicines Agency

Cette étude est de bonne qualité méthodologique, car elle inclut un nombre suffisant de patients, la répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et il y a eu peu de perte au suivi.

Les éléments clés suivants doivent être retenus :

- Les réponses au traitement ont été évaluées par un comité indépendant selon des critères d'évaluation reconnus.
- Les caractéristiques de base des sujets sont suffisamment détaillées. Une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante avec le trastuzumab a été administrée chez 12 % des patients du groupe pertuzumab/trastuzumab/docetaxel et chez 10 % de ceux du groupe placebo/trastuzumab/docetaxel. En pratique, la majorité des sujets atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+ reçoivent le trastuzumab en traitement adjuvant. De l'avis des experts, il s'agit d'une limite qui porte atteinte à la validité externe de cet essai. Hormis cet élément, la population étudiée représente bien celle qui serait traitée au Québec.
- En ce qui a trait au délai de 12 mois entre la fin du traitement néoadjuvant ou adjuvant et l'amorce du traitement pour la maladie métastatique, il est jugé adéquat bien qu'en clinique, un intervalle de 6 mois est suffisant.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie médiane sans progression, est jugé acceptable dans le contexte du traitement de première intention du cancer du sein métastatique.
- Le traitement comparateur choisi, le placebo combiné à l'association trastuzumab/docetaxel, est adéquat car il s'agit d'un traitement standard de première intention du cancer du sein métastatique HER2+. Toutefois, au Québec, certains patients recevront le trastuzumab en association avec le paclitaxel plutôt qu'avec le docetaxel.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les résultats de la première analyse planifiée de l'étude démontrent que l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane sans progression de 6,1 mois comparativement à l'association placebo/trastuzumab/docetaxel. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement importante. Les résultats sur la survie médiane sans progression observés par les investigateurs sont semblables à ceux du comité indépendant. Par ailleurs, notons que chez les patients qui ont reçu le trastuzumab en traitement néoadjuvant ou adjuvant, le rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) associé à la survie sans progression est de 0,62 (non statistiquement significatif), bien que le gain soit de 6,5 mois en faveur de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel. Ces résultats s'apparentent à ceux obtenus chez l'ensemble des sujets. Par ailleurs, il semble que le sous-groupe de patients ayant une maladie non viscérale bénéficierait moins du traitement avec le pertuzumab/trastuzumab/docetaxel comparativement à ceux ayant une atteinte viscérale. De l'avis des experts, la faible puissance statistique de ces sous-analyses ne permet pas de conclure que le pertuzumab n'entraîne pas de bénéfices cliniques chez les patients qui l'ont déjà reçu en traitement adjuvant ou chez ceux atteints d'une maladie non viscérale. Quant à la survie médiane globale et à la réponse tumorale objective, la différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative lors de cette analyse intérimaire selon le seuil O'Brien-Fleming prédéfini.

En ce qui a trait à l'innocuité, l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel entraîne plus de diarrhée (67 % contre 46 %), de neutropénie (53% contre 50 %) et de rash (34 % contre 24 %) de tous grades. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés avec l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel comparativement au placebo/trastuzumab/docetaxel sont la neutropénie (49 % contre 46 %), la neutropénie fébrile (14 % contre 8 %) et la diarrhée (8 % contre 5 %). Le pertuzumab n'entraîne pas d'effet indésirable additionnel au regard de la fonction cardiaque. Le pourcentage de patients ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est semblable dans les deux groupes (6 % contre 5 %). La prise en charge des effets indésirables, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose, permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

La publication de Swain présente les résultats d'une analyse intérimaire additionnelle des données de l'étude CLEOPATRA, effectuée après un suivi médian de 30 mois. Les réponses obtenues au cours du suivi ont été évaluées par les investigateurs et n'ont pas été validées par un comité indépendant. Les principaux résultats sont présentés au tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

### Principaux résultats d'efficacité<sup>a</sup> de l'analyse de Swain (2013)

	Pertuzumab, trastuzumab et docetaxel (n = 402)	Placebo, trastuzumab et docetaxel (n = 406)	RRI (IC95 %) <sup>b</sup> ou valeur p
Survie médiane globale	Non atteinte	37,6 mois	0,66 (0,52 à 0,84) p = 0,0008
Survie médiane sans progression	18,7 mois	12,4 mois	0,69 (0,58 à 0,81)
Réponse tumorale objective <sup>c</sup>	80 %	69 %	p = 0,0011

a Résultat d'évaluation par les investigateurs

b Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)

Les résultats démontrent que la survie médiane globale n'est pas atteinte chez les sujets qui reçoivent l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel tandis qu'elle est de 37,6 mois chez ceux recevant la combinaison placebo/trastuzumab/docetaxel. Ce résultat est statistiquement significatif et jugé cliniquement important. Par ailleurs, un gain de 6,3 mois de survie médiane sans progression est observé avec l'ajout du pertuzumab. Ce résultat est semblable à celui observé dans l'étude de Baselga. La différence observée quant au pourcentage de patients ayant une réponse tumorale objective, en faveur de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel, est maintenant statistiquement significative. Quant à l'innocuité, il n'y a pas eu d'effets indésirables additionnels significatifs rapportés au cours de cette période de suivi. Ainsi, les données provenant de cette analyse planifiée, menée après un suivi médian de 30 mois, abondent dans le même sens que celles observées après un suivi médian de 19,3 mois.

L'analyse de Cortés présente, quant à elle, les données de qualité de vie obtenues chez les patients de l'étude CLEOPATRA. Le questionnaire *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast* (FACT-B) et les échelles *Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast* (TOI-PFB) et *Breast Cancer Subscale* (BCS) sont reconnus et validés. Le temps médian écoulé avant la détérioration d'au moins 5 points du score TOI-PFB est le paramètre d'intérêt. Cette différence minimale de 5 points est considérée comme étant importante cliniquement. Il en ressort qu'aucune différence n'est observée entre les groupes sur ce paramètre (18,4 semaines contre 18,3 semaines; p = 0,7161). De plus, les données d'une analyse *a posteriori* montrent que le temps médian écoulé avant la détérioration d'au moins 2 points du score BCS, jugée comme cliniquement significative, est de 26,7 semaines chez les patients recevant l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel et de 18,3 semaines chez ceux recevant l'association placebo/trastuzumab/docetaxel. Ainsi, l'usage de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel a un effet semblable à celui du placebo combiné au trastuzumab et au docetaxel sur la qualité de vie des patients. L'ajout du pertuzumab ne modifie donc pas la qualité de vie.

#### Association pertuzumab/trastuzumab/paclitaxel

Actuellement, il n'existe pas de données provenant d'une étude de phase III permettant d'évaluer l'efficacité de l'association pertuzumab/trastuzumab/paclitaxel par rapport à l'association trastuzumab/paclitaxel en première intention de traitement du cancer du sein métastatique HER2+ et aucune étude ayant ce devis n'est en cours. De l'avis des experts, les données sont insuffisantes pour reconnaître les bénéfices de cette association. Notons que

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'étude PERUSE, actuellement en cours, permettra de déterminer si le paclitaxel donne les mêmes résultats que le docetaxel, lorsqu'ils sont administrés en association avec le pertuzumab et le trastuzumab dans cette indication.

### **Pertinence de la trousse**

La trousse Perjeta<sup>MC</sup> - Herceptin<sup>MC</sup>, qui inclut une fiole à usage unique de pertuzumab et une fiole de trastuzumab, n'est pas jugée pertinente d'un point de vue pratique. En effet, les membres du CSEMI-CEPO déplorent qu'il n'y ait pas de demande d'inscription pour la fiole de Perjeta<sup>MC</sup> seule, car cela permettrait d'éviter des pertes de trastuzumab. Il faut comprendre que, chez certains patients, il pourrait y avoir des pertes de trastuzumab avec l'utilisation de la trousse, et ce, particulièrement dans de plus petits centres. Dans les grands centres, les départements de pharmacie, en collaboration avec les équipes de soins, réussissent à créer des horaires visant à réduire les pertes. L'introduction de la fiole de pertuzumab constituerait un élément important de la part du fabricant afin d'assurer une utilisation efficiente et responsable des ressources et de réduire les pertes.

### **Besoin de santé**

Le pertuzumab, qui s'ajoute à l'une des thérapies d'association actuellement utilisées en première intention (trastuzumab/docetaxel), constitue une nouvelle option thérapeutique, à visée palliative. Son usage permet de retarder l'administration d'une thérapie de deuxième intention. L'ensemble des thérapies palliatives administrées pour traiter le cancer du sein a pour but de permettre de vivre quelques mois de plus et de demeurer dans un bon état général afin de pouvoir profiter de ces derniers mois avec leur famille, leurs proches et leur communauté.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+.

Cependant, ils sont d'avis que les données sont insuffisantes pour reconnaître la valeur thérapeutique de l'association pertuzumab/trastuzumab/paclitaxel pour le traitement de première intention chez cette population. Cette recommandation repose sur une décision unanime des membres du CSEMI-CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote.

Les membres du CSEMI-CEPO sont également d'avis que la disponibilité de la fiole de pertuzumab seule constituerait un élément important pour réduire les pertes de médicament et maximiser les ressources.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les résultats d'une étude de phase III de bonne qualité méthodologique, malgré une limite à la validité externe, démontrent que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane sans progression de 6,1 mois chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+ en première intention. Ce gain est jugé cliniquement important.
- La survie médiane globale et la réponse tumorale objective sont également en faveur de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- L'ajout du pertuzumab au trastuzumab/docetaxel entraîne peu d'effets indésirables additionnels et ne modifie pas la qualité de vie des sujets.
- Le pertuzumab s'ajoute à l'une des thérapies d'association actuellement utilisées en première intention (trastuzumab/docetaxel). Son usage permet de retarder l'administration d'une thérapie de deuxième intention. Les bénéfices cliniques observés avec cette nouvelle option thérapeutique sont jugés comme comblant un besoin de santé important.
- Il n'existe pas de données provenant d'une étude de phase III permettant d'évaluer l'efficacité de l'association pertuzumab/trastuzumab/paclitaxel par rapport à l'association trastuzumab/paclitaxel dans cette indication.

### **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le prix d'une trousse, incluant une fiole à usage unique de pertuzumab et une fiole de trastuzumab, est de ■■■ \$. Le coût du premier cycle de 21 jours de traitement avec l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel est d'environ 12 300 \$, tandis qu'il est d'environ 6 400 \$ pour les cycles subséquents. L'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel augmente, d'environ le double, les coûts de traitement par cycle qui sont de 3 627 \$ pour le premier cycle puis de 2 592 \$ pour les cycles suivants. Les autres options offertes telles les associations trastuzumab/paclitaxel (2 750 \$), trastuzumab/capécitabine (3 323 \$ puis 2 648 \$) ou trastuzumab/vinorelbine (2 768 \$ puis 2 093 \$) présentent des coûts par cycle nettement moindres. Les pertes de médicament sont considérées dans le calcul des coûts selon la durée de stabilité du médicament.

Notons qu'il est important de rappeler que le trastuzumab en association au docetaxel ne constitue pas une option jugée coût-efficace; le coût de ces médicaments est trop élevé pour les bénéfices cliniques qu'ils procurent.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pertuzumab en comparaison avec le placebo, tous deux en association avec le trastuzumab et le docetaxel, pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ quand celui-ci n'a pas été traité préalablement par une chimiothérapie ou un anti-HER2. Cette analyse :

- se base sur un modèle qui simule l'évolution de la maladie selon trois états de santé : la survie sans progression de la maladie, la survie avec progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans considéré comme un horizon à vie;
- les données d'efficacité s'appuient sur les résultats de l'étude CLEOPATRA;
- inclut les valeurs d'utilité provenant d'une étude publiée (Lloyd 2006);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments, les coûts d'administration et de surveillance des médicaments, ceux des visites médicales, des services hospitaliers, des tests de laboratoire et des procédures de diagnostic, les coûts associés à la prise en charge des effets indésirables ainsi que ceux des meilleurs soins de soutien nécessaires à la suite de la progression de la maladie, tout comme ceux des ressources nécessaires aux soins palliatifs.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

**Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pertuzumab comparativement au placebo, tous deux en association avec le trastuzumab et le docetaxel, pour le traitement de première intention d'un cancer du sein métastatique surexprimant HER2**

Pertuzumab comparativement au placebo	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient <sup>a</sup>
<b>Fabricant</b>			
			\$
Ratio coût-efficacité différentiel	\$ /année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	\$ /QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	\$ /QALY gagné à \$ /QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
<b>INESSS</b>			
Ratio coût-efficacité différentiel	232 308 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	295 089 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 0 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné		
Autres ratios coût-efficacité différentiels	23 672 \$ par mois de survie sans progression 1 368 170 \$ par personne ayant une réponse tumorale objective 2 761 676 \$ par personne en vie à un an 1 319 739 \$ par personne en vie à deux ans 968 380 \$ par personne en vie à trois ans		

a Coûts additionnels moyens par patient engendrés par le pertuzumab sur un horizon temporel à vie, selon les coûts considérés dans la perspective d'un ministère de la santé  
n.d. Résultat non disponible

Dans l'ensemble, il s'agit d'un modèle pharmacoéconomique d'une bonne qualité méthodologique. L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse des aspects cliniques et pharmacoéconomiques susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels. Ces mesures permettent d'apprécier si le pertuzumab procure des bénéfices cliniques qui justifient les coûts de traitement plus élevés par rapport au placebo.

Les principaux éléments clés de l'analyse sont les suivants :

- Les données de survie générées par le modèle : les bénéfices additionnels moyens du pertuzumab par rapport au placebo sont un peu plus élevés que les gains médians observés dans l'étude principale, tant sur le temps avant que la maladie progresse que sur le temps jusqu'au décès. L'estimation d'un gain de survie globale moyen de mois dans la modélisation pharmacoéconomique, quoique jugée plausible par les experts, représente tout de même une source d'imprécision lorsqu'il est comparé au gain médian minimal de 4,8 mois dans l'étude. En effet, quoique la médiane de survie globale ne soit pas atteinte, le nombre de mois correspondant à la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la survie médiane globale (42,4 mois) permet d'estimer que le gain médian serait minimalement de 4,8 mois.
- Compte tenu qu'une plus grande proportion de patientes aura été traitée en adjuvant avec le trastuzumab dans le contexte de soins au Québec, il est possible que le bénéfice absolu soit moindre avec l'ajout du pertuzumab en première intention d'un cancer du sein métastatique, ce qui aurait pour effet d'augmenter le ratio coût-efficacité du pertuzumab.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- L'hypothèse du fabricant quant à l'absence de traitement chez 60 % des patientes en troisième intention est remise en question. Selon les experts, plus de 80 % des patientes auront un traitement en troisième intention, incluant plusieurs options de chimiothérapie si elles sont réfractaires au trastuzumab, notamment les anthracyclines, la gemcitabine et l'éribuline.
- La perspective sociétale incluant les coûts indirects en perte de productivité n'a pas été retenue par le fabricant. Compte tenu de l'âge des patientes (médiane de 54 ans) et de leur état général, cette perspective pourrait être favorable au pertuzumab. En effet, le médicament permet à une certaine proportion des patientes de continuer leurs activités quotidiennes sur une plus longue période et ainsi encourir moins de coûts en perte de productivité.

Par ailleurs, le coût lié à la perte de trastuzumab restant après l'utilisation de l'emballage combiné de Perjeta<sup>MC</sup> et d'Herceptin<sup>MC</sup> n'a pas été pris en compte dans les estimations des ratios pharmacoéconomiques. Notons que de l'avis d'experts, ce ne sont pas tous les centres hospitaliers qui seront en mesure de récupérer les quantités restantes du produit. Dans ce contexte, la disponibilité de la fiole seule de pertuzumab permettrait de réduire les ratios pharmacoéconomiques par l'usage efficace des fioles de trastuzumab. De plus, l'emballage combiné ne permettra pas de bénéficier d'un coût réduit en trastuzumab lorsqu'une version générique deviendra disponible. Ceci pourrait également permettre une diminution des ratios pharmacoéconomiques, rendant ainsi le rapport entre le coût et l'efficacité de l'association pertuzumab/trastuzumab comparativement au placebo moins défavorable.

En conclusion, le rapport entre le coût et l'efficacité du pertuzumab n'est pas jugé favorable. Quoique le modèle soit dans son ensemble jugé réaliste et que la plupart des hypothèses sont jugées plausibles, certaines sont remises en question et ont fait l'objet d'analyses alternatives. De ces analyses, il ressort que le ratio est très élevé (295 089 \$/QALY gagné). Il pourrait être encore plus élevé si on considérait une hypothèse plus conservatrice sur le gain en survie globale. Pour l'ensemble de ces raisons, le pertuzumab ne représente pas une option de traitement efficace pour cette indication.

### **Autres indicateurs pharmacoéconomiques**

L'INESSS a considéré d'autres ratios pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables d'efficacité et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité du pertuzumab par rapport au placebo, dans cette indication. Notamment les ratios coût-efficacité suivants ont été considérés :

- 23 672 \$ par mois de survie sans progression;
- 1 368 170 \$ par personne ayant une réponse tumorale objective;
- 2 761 676 \$ par personne en vie à un an;
- 1 319 739 \$ par personne en vie à deux ans;
- 968 380 \$ par personne en vie à trois ans.

Ces ratios doivent être interprétés chacun comme étant les coûts supplémentaires de l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel pour obtenir une unité additionnelle des variables d'efficacité retenues. Les coûts considérés proviennent du scénario de base de l'INESSS ayant permis l'estimation des ratios coût-utilité. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios n'ont pas permis d'identifier certains indicateurs où le rapport entre le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

coût et l'efficacité du pertuzumab pourrait être moins désavantageux. Les ratios en coût par mois de survie sans progression et par personne ayant une réponse objective estimés sont tous jugés très élevés comparativement à ceux estimés récemment pour d'autres médicaments anticancéreux au sens des orientations proposées par l'INESSS pour l'évaluation des médicaments anticancéreux (INESSS 2012). Pour leurs parts, les ratios en coûts par personne en vie à un, deux ou trois ans sont jugés au-delà des valeurs habituellement observées pour d'autres ratios impliquant des paramètres d'efficacité secondaires.

### **Conclusion sur les aspects économiques et pharmacoéconomiques**

Selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'ajout du pertuzumab serait de 232 308 \$/année de vie gagnée par rapport à l'association trastuzumab/docetaxel seule, alors que le ratio coût-utilité différentiel serait de 295 089 \$/QALY gagné. Ces ratios sont jugés très élevés. D'autres indicateurs pharmacoéconomiques ont été considérés pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité. Ces autres ratios sont aussi jugés très élevés et n'ont pas permis de modifier l'appréciation de la valeur pharmacoéconomique du pertuzumab pour cette indication. À la lumière des données disponibles, compte tenu du coût très élevé du pertuzumab, le rapport entre le coût et l'efficacité est jugé défavorable. Finalement, une mesure d'atténuation du fardeau économique par une contribution financière importante du fabricant permettrait d'améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité du pertuzumab pour cette indication. De plus, rendre disponible le pertuzumab en fiole séparément permettrait d'améliorer l'efficacité du traitement combiné en optimisant l'usage des quantités requises pour le trastuzumab et en profitant d'un coût réduit en trastuzumab lorsque des versions génériques seront disponibles.

### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

#### **Analyse d'impact budgétaire**

Le fabricant présente un impact budgétaire pour le remboursement du pertuzumab pour le traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein en association avec le trastuzumab et le docetaxel, pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie ainsi que sur des hypothèses d'autres sources de données pertinentes. Le fabricant estime que des parts de marché de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % par année seraient détenues par le pertuzumab/trastuzumab au cours des trois premières années, ce qui correspond à ■■■, ■■■ et ■■■ patientes par année au cours des trois premières années suivant l'inscription du pertuzumab. Ces parts proviendraient du transfert vers le pertuzumab des patientes recevant actuellement les traitements comparateurs pour cette intention de traitement. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patiente serait de ■■■ mois avec le pertuzumab/trastuzumab alors que les autres traitements ont une durée de ■■■ mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

**Impact budgétaire net de l'inscription de l'emballage combiné Perjeta<sup>MC</sup> - Herceptin<sup>MC</sup> à la Liste de médicaments – Établissements pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2**

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS	Établissements	6 938 101 \$	13 089 944 \$	14 077 285 \$	34 105 330 \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			26 360 000 \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			37 440 000 \$

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, dans le scénario de l'INESSS, des parts de marchés détenues par le pertuzumab/trastuzumab supérieures sont retenues. De plus, les estimations de l'INESSS prennent aussi en compte les pertes en médicament lors de l'utilisation de l'emballage combiné.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 34,1 M\$ (moyenne de 11,4 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'inscription du pertuzumab/trastuzumab à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments – Établissements*. Ces estimations sont basées sur un nombre moyen annuel estimé par l'INESSS de 102 personnes qui recevraient le pertuzumab.

**Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques**

L'inscription du pertuzumab/trastuzumab, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 11,4 M\$ pour le traitement de 102 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste de médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## Coût d'opportunité lié à l'inscription du pertuzumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 11 368 435 \$

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par patient	Nombre de personnes ciblées
<b>Coûts en médicaments</b>		
Traitement de première intention du cancer du sein métastatique par le pertuzumab/trastuzumab/docetaxel	111 092 \$	102
<b>Coûts en soins de santé</b>		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	11 357
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 366 \$	188
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	167

### Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation, à la suite de la consultation, conformément au processus mis en place.

La femme atteinte d'un cancer du sein métastatique est confrontée à un pronostic sombre, quant à sa qualité de vie et à son espérance de vie. L'accès à une thérapie qui retarde la progression de la maladie et qui prolonge la survie est jugé comme significatif. L'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel retarde de 6,1 mois la progression de la maladie et prolonge la survie. Les effets indésirables qu'il entraîne peuvent être pris en charge et son effet sur la qualité de vie n'est pas différent de l'administration de l'association trastuzumab/docetaxel utilisée actuellement. Il s'agit de bénéfices considérés comme majeurs par les patientes.

### Perspective du clinicien

L'INESSS est très sensible à la complexité du dilemme éthique auquel est confronté le médecin et souhaite l'outiller afin de prendre la meilleure décision avec la patiente; dans un souci renouvelé et constant d'un meilleur bien-être collectif.

Le pertuzumab représente une thérapie novatrice qui possède un mode d'action distinct et complémentaire à celui du trastuzumab sur le récepteur HER2. Il s'agit donc d'une thérapie ciblée pour un sous-groupe particulier de patientes atteintes du cancer du sein métastatique. De plus, les cliniciens consultés ont mentionné que la recherche de bio-marqueurs est en cours, ce qui pourrait permettre d'identifier les patients qui bénéficieraient davantage du traitement. Les données d'efficacité et d'innocuité pour ce produit proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé, malgré une limite à la validité externe qui concerne l'administration du trastuzumab en traitement adjuvant. L'ampleur du bénéfice observé sur la survie sans progression (6,1 mois) est considérée comme significative et les résultats sur la survie globale sont en faveur de l'ajout du pertuzumab. Par ailleurs, le pertuzumab n'entraîne pas d'effet indésirable additionnel au regard de la fonction cardiaque et la qualité de vie des patients est maintenue. Notons toutefois que le schéma thérapeutique d'administration du pertuzumab, du trastuzumab et du docetaxel nécessitera davantage de ressources humaines et hospitalières.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place le médecin dans une position difficile des points de vue éthique et déontologique. Le médecin, en face d'une personne atteinte d'un cancer du sein métastatique HER2+, a l'obligation morale de divulguer à sa patiente la disponibilité du pertuzumab. Si le médicament n'est pas inscrit, il doit l'informer des motifs de la recommandation et de l'existence de la mesure de nécessité médicale particulière prévue à l'article 116 de la *Loi sur les services de santé et des services sociaux*. Il peut procéder à la demande si la patiente en comprend les incertitudes et s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour sa patiente. La demande doit alors être étudiée dans l'établissement par le comité de pharmacologie. Des décisions différentes peuvent être prises dans les différents établissements. Cela impose aussi un fardeau budgétaire important pour les établissements qui n'est pas prévu et qui peut exiger de faire d'autres choix; lesquels peuvent cependant s'appuyer sur de meilleures données probantes quant à leur impact sur la santé des personnes ou de la collectivité. Du point de vue éthique, cette démarche est complexe puisqu'elle possède les caractéristiques suivantes :

- Elle soulève des questions quant à l'équité d'accès à un médicament pour les Québécois en ayant besoin (l'équité des remises en question).
- Il s'agit d'un processus administratif moins transparent et pour lequel il n'existe pas de mécanisme de reddition de compte explicite.

Dans le cas où le médicament serait inscrit, considérant son coût très élevé, le clinicien doit en garantir un suivi diligent et rigoureux. Il a aussi une obligation de s'assurer du bien-être de la collectivité et de considérer que l'allocation efficiente des ressources constitue une pierre angulaire du maintien des soins optimaux pour tous les patients, particulièrement dans un établissement de santé où l'équilibre budgétaire est une obligation. Dans ce contexte, il est de son devoir d'informer sa patiente qu'un suivi étroit est requis et que le médicament pourrait être cessé advenant qu'il n'entraîne pas une réponse clinique significative ou qu'il y ait une perte de réponse. Le médecin est ainsi déchiré entre ses divers devoirs déontologiques.

### **Perspective du citoyen**

Le pertuzumab, utilisé en association avec le trastuzumab et le docetaxel, pour le traitement du cancer du sein métastatique, représente une avancée clinique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet de traiter une condition clinique mortelle. Les données supportant l'usage de ce produit pour cette indication proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé. Les bénéfices cliniques observés sur la survie sans progression et la survie globale sont importants. Notons que les thérapies ayant pour but d'accroître la survie en fin de vie sont valorisées dans plusieurs pays et provinces, dont le Québec. De plus, les effets indésirables du pertuzumab sont pris en charge et les patientes traitées maintiennent une qualité de vie semblable à celles qui recevraient le trastuzumab/docetaxel.

Cependant, considérant le rapport défavorable entre le coût et l'efficacité ainsi que le coût d'opportunité associé à l'inscription du médicament pour les différents établissements, il apparaît raisonnable aussi dans la perspective citoyenne de proposer une mesure d'atténuation du fardeau économique pour ce médicament. Lors des délibérations sur les aspects économiques et pharmacoéconomiques, les principaux éléments qui sont ressortis des discussions dans la perspective citoyenne sont les suivants :

- Le délai avant la progression de la maladie est significatif, ce qui a une valeur et qui rend la dépense plus acceptable.
- Un grand nombre de personnes est susceptible de bénéficier du traitement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

- Le médicament est vraiment très coûteux et est disponible exclusivement en emballage combiné. La décision du fabricant de ne pas soumettre de demande d'inscription pour la fiole de pertuzumab seule est déplorée. Seule une mesure d'atténuation du fardeau économique permettrait de rendre plus acceptable le médicament d'un point de vue pharmacoéconomique.
- Le fabricant peut partager le coût de développement du médicament sur un grand nombre de patientes (considérations épidémiologiques).

Autrement dit, pour les citoyens, il n'est pas juste ou équitable de payer trop cher pour un médicament, particulièrement si cela veut dire, dans certains établissements, être obligé de choisir ce traitement aux dépens d'autres traitements plus efficaces et plus rentables. Il n'est pas raisonnable non plus que le risque et le fardeau financier soit assumé uniquement par le ministre et les citoyens du Québec. Il doit y avoir un partage raisonnable du risque économique avec le fabricant. Par ailleurs, dans une perspective d'équité, il apparaît aussi raisonnable que le rapport entre le coût du médicament et l'efficacité soit diminué à un niveau acceptable. Cela est nécessaire pour assurer l'équité et la justice entre les différentes personnes, tout en préservant l'organisation des soins au Québec, laquelle constitue une fierté importante de tous les Québécois.

#### **Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi**

Les membres du CSEMI qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que le pertuzumab, au prix soumis et selon les modalités actuelles, ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur la *Liste de médicaments – Établissements*, à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre son rapport entre le coût et l'efficacité acceptable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. De plus, son remboursement selon une indication reconnue comprenant des mesures strictes d'utilisation et d'arrêt s'avère un choix raisonnable et responsable plutôt que le recours à la mesure de nécessité médicale particulière. La recommandation majoritaire des membres figure au début de cet avis; laquelle constitue la position de l'INESSS.

#### **Motifs priorités par la position majoritaire**

- Le pertuzumab s'ajoute à l'une des thérapies d'association actuellement utilisées en première intention. Son usage permet de retarder l'administration d'une thérapie de deuxième intention. Les bénéfices cliniques observés avec cette nouvelle option thérapeutique sont jugés comme comblant un besoin de santé important.
- Les résultats proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé.
- L'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel offre un gain de survie médiane sans progression de 6,1 mois qui est jugé cliniquement important.
- La survie médiane globale et la réponse tumorale objective sont également en faveur de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel.
- L'ajout du pertuzumab au trastuzumab/docetaxel entraîne peu d'effets indésirables additionnels et ne modifie pas la qualité de vie des sujets.
- Ces bénéfices cliniques sont jugés majeurs selon la perspective du patient, du clinicien ou du citoyen.
- L'usage de la trousse peut conduire à des pertes et à une utilisation non efficiente des ressources; il n'y a aucun gain associé à la trousse, telle qu'elle est soumise.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Compte tenu du coût très élevé du pertuzumab au regard des bénéfices apportés, le rapport entre le coût et l'efficacité est jugé défavorable.
- En comparaison avec certains exemples économiques en termes de coût d'opportunité, les sommes à investir pour rembourser le pertuzumab posent des défis éthiques majeurs au sein des établissements de santé.
- Une mesure d'atténuation du fardeau économique, de même que la disponibilité du pertuzumab en fiole séparément, permettraient d'améliorer son rapport coût-efficacité. Ainsi, les principes fondateurs du système de soins de santé seraient préservés, soit un accès équitable et raisonnable aux soins de santé requis par l'état de santé des patients.
- Comme il s'agit d'un cancer fréquent, le nombre de personnes qui pourraient utiliser ce traitement est élevé, ce qui entraîne un impact budgétaire très important, estimé à 34 M\$ sur trois ans. Une mesure d'atténuation du fardeau économique, de même que la disponibilité du pertuzumab en fiole séparément permettraient de réduire l'impact budgétaire.

#### **Motifs priorités par la position minoritaire**

- Les bénéfices cliniques observés avec cette nouvelle option thérapeutique sont jugés importants (notamment en raison du gain de survie sans progression de 6,1 mois).
- Les résultats proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé.
- Cependant, le coût du traitement est très élevé par rapport aux bénéfices que le médicament apporte. Cela se traduit par un rapport entre le coût et l'efficacité très défavorable.
- Considérant que l'usage de la trousse conduit à des pertes en trastuzumab et à une utilisation non efficiente des ressources, que le ratio coût-efficacité associé est défavorable et que Santé Canada a octroyé un avis de conformité individuel pour la fiole de Perjeta<sup>MC</sup>, il est hautement souhaitable que la fiole de Perjeta<sup>MC</sup> seule soit soumise pour évaluation.

#### **PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**

- **Baselga J, Cortés J, Kim SB, et coll.** Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(2):109-19.
- **Cortés J, Baselga J, Im YH, et coll.** Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24(10):2630-5.
- **European Medicines Agency.** Perjeta: EPAR – public assessment report. Décembre 2012, p.74 [En ligne. Page consultée le 12 novembre 2013]; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002547/WC500141004.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002547/WC500141004.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>
- **Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et coll.** Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;95(6):683-90.
- **Swain SM, Kim SB, Cortés J, et coll.** Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):461-71.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).