

## PERJETA<sup>MC</sup> ET HERCEPTIN<sup>MC</sup> EMBALLAGE COMBINÉ – Cancer du sein métastatique JUILLET 2015

**Marque de commerce** : Perjeta - Herceptin emballage combiné

**Dénomination commune** : Pertuzumab/trastuzumab

**Fabricant** : Roche

**Forme** : Trousse

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

### Avis d'inscription sur la Liste Établissements – Médicament d'exception – Avec conditions

---

#### Recommandation

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'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 HER2, si la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue proposée, et cela, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

#### Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

#### Indication reconnue

L'indication reconnue proposée pour le pertuzumab/trastuzumab serait 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 de pertuzumab est de 840 mg pour le premier cycle de traitement et de 420 mg pour les cycles suivants.

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 agressif (HER2+) avec des métastases. À ce stade de la maladie, la santé des patientes diminue rapidement et elles vivent habituellement moins de 5 ans. Les traitements offerts visent tous à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort, car aucun traitement ne permet de guérir ce cancer. Actuellement, les patientes atteintes de ce type particulier de cancer du sein reçoivent surtout Herceptin<sup>MC</sup> avec Taxotere<sup>MC</sup> ou Taxol<sup>MC</sup>.

Selon les résultats obtenus dans une étude de bonne qualité méthodologique, l'ajout de Perjeta<sup>MC</sup> à Herceptin<sup>MC</sup> et à Taxotere<sup>MC</sup> permet de retarder la progression de la maladie d'environ 6 mois et de prolonger la vie des patientes d'environ 16 mois. Ce médicament permet aussi de maintenir leur qualité de vie. Perjeta<sup>MC</sup> est une option thérapeutique qui comblerait un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.

Le coût de traitement par personne avec Perjeta<sup>MC</sup> est très élevé. Ce médicament doit être utilisé avec Herceptin<sup>MC</sup>, qui lui aussi coûte très cher, notamment par rapport aux bienfaits qu'il offre. Ainsi, ajouter Perjeta<sup>MC</sup> fait en sorte que le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est très élevé lorsqu'il est comparé aux autres traitements administrés à ce stade de la maladie.

Nous saisissons bien ce que peut signifier une prolongation d'un an et plus de la vie des femmes qui sont passées à travers les souffrances physiques et morales liées à un diagnostic de cancer du sein et aux perspectives qu'un tel diagnostic implique. Nous comprenons ce qu'une année de vie peut signifier dans un contexte où elle peut être une des dernières. Nous avons cependant la lourde responsabilité d'évaluer ce médicament dans un contexte plus large. Ce contexte inclut nécessairement les dimensions économiques. À ce chapitre, force est de constater que le prix demandé par le fabricant pour ce produit dépasse de très loin celui demandé pour des produits procurant un gain semblable. Pour que, comme organisme responsable d'évaluer ce médicament, nous soyons en mesure d'en recommander l'inscription, le fabricant doit contribuer à la diminution de son fardeau économique sur le système de santé. Ce faisant, il témoignera de son engagement moral de citoyen corporatif à promouvoir les meilleurs soins pour les femmes atteintes de cancer du sein, tout en assurant un accès équitable et raisonnable et en garantissant la pérennité du régime général d'assurance médicaments et du système de soins.

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 et oncologues médicaux, 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 de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2, *human epidermal growth factor receptor-2*). 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+), selon certaines conditions.

Il s'agit de la deuxième évaluation de l'emballage combiné de Perjeta<sup>MC</sup> et d'Herceptin<sup>MC</sup> par l'INESSS. La demande du fabricant est motivée par de nouvelles données cliniques qui ont été intégrées à l'analyse pharmacoéconomique.

### BREF HISTORIQUE

Février 2014 [Avis de refus – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable](#)

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

Le cancer du sein est une maladie fréquente et grave (environ 6 000 nouveaux cas en 2014 au Québec). Il s'agit du cancer le plus fréquemment diagnostiqué et de 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 patientes atteintes 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 de prolonger 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.

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).

## Analyse des données

Lors de l'évaluation précédente, la valeur thérapeutique du pertuzumab, administré en association avec le trastuzumab et le docetaxel, a été reconnue à l'unanimité par les membres du CSEMI-CEPO pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+. L'évaluation portait sur les résultats de l'étude de phase III CLEOPATRA (Baselga 2012), complétée par les analyses de Swain (2013) et de Cortés (2013). Cette étude est de bonne qualité méthodologique, malgré une limite à la validité externe. En effet, le pourcentage de patients ayant reçu un traitement adjuvant avec le trastuzumab dans cet essai est faible (environ 10 %) comparativement à celui observé au Québec (la majorité des patientes reçoivent le trastuzumab en traitement adjuvant). Les résultats observés chez 808 patients atteints d'un cancer du sein à un stade localement récurrent, non résécable ou métastatique et HER2+, après un suivi médian de 19,3 mois, démontrent que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane sans progression de 6,1 mois (18,5 mois contre 12,4 mois). Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement importante. Après un suivi médian de 30 mois, les résultats abondent dans le même sens et démontrent que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane sans progression de 6,3 mois (18,7 mois contre 12,4 mois). La survie médiane globale n'était pas atteinte chez les sujets qui recevaient l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel, tandis qu'elle était de 37,6 mois chez ceux recevant la combinaison trastuzumab/docetaxel (rapport des risques instantanés (RRI) de 0,66, IC95 % : 0,52 à 0,84). Ce résultat avait été jugé cliniquement important. La réponse tumorale objective est également en faveur de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel (80 % contre 69 %). Par ailleurs, l'ajout du pertuzumab au trastuzumab/docetaxel entraîne peu d'effets indésirables additionnels et il ne modifie pas la qualité de vie des sujets.

Dans les présents travaux, des données supplémentaires (Swain 2015) s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Il s'agit des résultats finaux de survie globale provenant de l'étude CLEOPATRA, après un suivi médian de 50 mois. Il en ressort notamment que :

- La survie médiane globale est de 56,5 mois chez les patients recevant le pertuzumab en ajout à l'association trastuzumab/docetaxel et de 40,8 mois chez ceux recevant l'association trastuzumab/docetaxel, pour un RRI de 0,68 (IC95 % : 0,56 à 0,84);  $p < 0,001$ .
- La survie médiane sans progression est de 18,7 mois chez les patients recevant le pertuzumab en ajout à l'association trastuzumab/docetaxel et de 12,4 mois chez ceux recevant l'association trastuzumab/docetaxel, pour un RRI de 0,68 (IC95 % : 0,58 à 0,80);  $p < 0,001$ .
- L'usage prolongé de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel n'est pas associé à une augmentation importante de la fréquence ou de la gravité des effets indésirables.

Les résultats de cette analyse planifiée de l'étude CLEOPATRA démontrent que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane globale de 15,7 mois comparativement à l'association trastuzumab/docetaxel. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement importante dans le contexte du traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+. Il correspond à une diminution de 32 % du risque de décès. Notons qu'au cours des 20 mois de suivi additionnels, 11,8 % des patients du groupe placebo ont reçu le pertuzumab (*crossover*). Lorsque les données de ces patients sont exclues, les résultats provenant d'une analyse de sensibilité montrent une survie médiane de 56,5 mois dans le groupe recevant le pertuzumab et de 34,7 mois dans le groupe placebo (RRI de 0,55,

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).

IC95 % : 0,45 à 0,67). Ce résultat est empreint d'incertitude en raison de la méthode d'analyse utilisée. De plus, à la progression de la maladie, 77 % des patients du groupe pertuzumab/trastuzumab/docetaxel et 78,9 % de ceux du groupe comparateur ont reçu d'autres traitements. Ainsi, il est peu probable que la différence d'efficacité observée soit attribuable à l'administration des traitements subséquents. En outre, les résultats d'analyses de sous-groupes montrent que des bénéfices sur la survie globale sont observés avec l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel pour la grande majorité des patients. De fait, aucune différence n'est observée chez certains sous-groupes de patients, telles ceux ayant une maladie non-viscérale, mais la faible puissance statistique de ces sous-analyses ne permet pas de tirer des conclusions différentes de celles chez la population globale. Par ailleurs, les résultats démontrent que l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane sans progression de 6,3 mois comparativement à la combinaison trastuzumab/docetaxel. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement importante. Ainsi, les données provenant de cette analyse finale, menée après un suivi médian de 50 mois, permettent maintenant de reconnaître que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane globale de 15,7 mois. Les données de survie médiane sans progression abondent dans le même sens que celles observées après des suivis médians de 19,3 mois et de 30 mois.

### **Besoin de santé**

Le pertuzumab, qui s'ajoute à l'une des thérapies d'association actuellement utilisées en première intention (trastuzumab/docetaxel), constitue une avancée thérapeutique majeure en raison de l'importance du gain de survie qu'il procure. De plus, son usage permet de retarder l'administration des traitements utilisés en deuxième intention. Ainsi, cette thérapie comblerait un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie. Cependant, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative, qui a pour but de permettre au patient de vivre plus longtemps.

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

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que les données cliniques supplémentaires (Swain 2015) permettent maintenant de reconnaître que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane globale de 15,7 mois. De plus, ces données appuient celles ayant permis de reconnaître la valeur thérapeutique de cette association pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+.

### **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 ■■■ \$. Pour une personne de 1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle ou de 70 kg, le coût du premier cycle de 21 jours de traitement avec l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel est d'environ ■■■ \$, tandis qu'il est d'environ ■■■ \$ pour les cycles subséquents. L'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel augmente les coûts de traitement par cycle qui sont de 4 162 \$ pour le premier cycle puis de 3 286 \$ pour les cycles suivants. Les autres options offertes telles les associations trastuzumab/paclitaxel (3 564 \$ puis 2 688 \$), trastuzumab/capécitabine (3 946 \$ puis 3 069 \$) ou trastuzumab/vinorelbine (3 573 \$ puis 2 697 \$) présentent des coûts par cycle nettement

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).

moindres. Les pertes de médicament sont considérées dans le calcul des coûts selon la durée de stabilité du médicament.

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 de première intention des personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov 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 15 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patientes;
- s'appuie sur les résultats finaux de l'étude CLEOPATRA (Swain 2015);
- inclut les valeurs d'utilité provenant de l'étude de Lloyd (2006);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts des 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 traitements subséquents et des meilleurs soins de soutien nécessaires à la suite de la progression de la maladie.

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 HER2+, pour un horizon temporel de 15 ans**

Pertuzumab comparativement au placebo	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient
<b>Fabricant - Perspective d'un ministère de la santé</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 - Perspective sociétale</b>			
	1,47	1,02	179 732 \$
Ratio coût-efficacité différentiel <sup>a</sup>	113 804 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel <sup>a</sup>	164 021 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	129 857 \$/QALY gagné <sup>a</sup> à 207 759 \$/QALY gagné <sup>b</sup>		
Probabilistes <sup>a</sup>	La probabilité est de : 1,8 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 9,8 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
Autres ratios coût-efficacité différentiels	26 585 \$ par mois de survie sans progression 1 536 544 \$ par personne ayant une réponse tumorale objective 3 101 542 \$ par personne en vie à 1 an 1 482 153 \$ par personne en vie à 2 ans 1 087 554 \$ par personne en vie à 3 ans		

a Ratio obtenu en ajustant pour l'effet du *crossover* avec la méthode d'exclusion des patients

b Ratio obtenu en retenant un gain de survie globale qui se rapproche de la valeur médiane observée dans l'essai CLEOPATRA

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est d'une bonne qualité méthodologique. L'INESSS s'est interrogé, lors de la précédente évaluation de l'emballage combiné du pertuzumab et du trastuzumab, 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 éléments sont toujours présents dans ce modèle mis à jour et sont résumés ci-dessous :

- Validité externe de l'essai CLEOPATRA : 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 incrémental du pertuzumab.
- Traitements subséquents : 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 en auront, incluant plusieurs options de chimiothérapie si elles sont réfractaires au trastuzumab, notamment les anthracyclines, la gemcitabine et l'éribuline.

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).

- Perspective du modèle : Compte tenu des caractéristiques de base des patientes et de leur état de santé général, l'INESSS privilégie la perspective sociétale. Cela a pour effet de diminuer les ratios comparativement à ceux obtenus selon la perspective d'un ministère de la santé, soit celle retenue dans le scénario de base du fabricant.
- Analyses de sensibilité : Les bénéfices additionnels moyens du pertuzumab par rapport au placebo sont plus élevés que les gains médians observés dans l'étude CLEOPATRA, tant sur le temps avant que la maladie progresse que sur le temps jusqu'au décès. L'estimation d'un gain de survie globale moyenne de ■■■ mois dans la modélisation pharmacoéconomique représente une source d'incertitude de l'avis des experts consultés lorsqu'il est comparé au gain médian 15,7 mois dans l'étude. Cette incertitude s'applique également au gain de survie sans progression moyenne estimé à ■■■ mois au lieu de 6,3 mois dans l'étude. En analyse de sensibilité, l'INESSS a retenu un gain de survie globale de 16 mois, soit une valeur qui se rapproche de celle observée dans l'essai CLEOPATRA. Ainsi, le ratio obtenu est plus élevé que celui du scénario de base.
- Analyses de sensibilité : Des gains plus importants de survie globale ont été observés en ajustant pour l'effet du *crossover* (Swain 2015). De fait, des méthodes d'ajustement ont été appliquées et la méthode d'exclusion des patients a été retenue. Ainsi, le ratio obtenu est plus faible que celui du scénario de base.

Enfin, l'emballage combiné ne permettra pas de bénéficier d'un coût réduit avec le trastuzumab advenant la mise en marché d'un produit biologique ultérieur, ce qui aurait pu permettre une diminution des ratios pharmacoéconomiques, rendant l'efficacité du pertuzumab comparativement au placebo moins défavorable. De plus, 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.

### **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, tous deux en ajout au trastuzumab et au docetaxel, dans cette indication. Notamment, les ratios coût-efficacité suivants ont été considérés :

- 26 585 \$ par mois de survie sans progression;
- 1 536 544 \$ par personne ayant une réponse tumorale objective;
- 3 101 542 \$ par personne en vie à 1 an;
- 1 482 153 \$ par personne en vie à 2 ans;
- 1 087 554 \$ par personne en vie à 3 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 différentiels. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios n'ont pas permis d'identifier certains indicateurs où le rapport entre le 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 leur part, les ratios en coûts par personne en

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).

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 à l'association au trastuzumab/docetaxel par rapport à l'association seule, serait de 113 804 \$/année de vie gagnée, alors que le ratio coût-utilité différentiel serait de 164 021 \$/année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Ces ratios sont jugés très élevés. Les autres indicateurs pharmacoéconomiques considérés pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité sont aussi jugés très élevés et n'ont pas permis de modifier l'appréciation de la valeur pharmacoéconomique du pertuzumab pour cette indication.

### 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 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. Le fabricant estime que des parts de marché de █%, █% et █% par année seraient détenues par le pertuzumab/trastuzumab, ce qui correspond à █, █ et █ patientes par année au cours des trois premières années suivant son inscription. 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 auraient une durée de █ mois.

#### Impact budgétaire net de l'inscription de l'emballage combiné Perjeta<sup>MC</sup> - Herceptin<sup>MC</sup> à la Liste de médicaments – Établissements

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Établissements	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			█ \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			█ \$
INESSS	Établissements	6 448 065 \$	12 605 247 \$	13 562 656 \$	32 615 968 \$
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			25 294 404 \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			35 400 397 \$

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 que l'actualisation des données statistiques sur le nombre de nouveaux cas de cancer en 2014.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 32,6 M\$ (moyenne de 10,9 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les 3 premières années suivant l'inscription du pertuzumab/trastuzumab à la *Liste de médicaments – Établissements* selon certaines conditions. Ces estimations correspondent à 95,

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).

102 et 110 personnes traitées par année au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de 102 personnes).

### 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 10,9 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.

### Coût d'opportunité lié à l'inscription du pertuzumab-trastuzumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 10 871 989 \$

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 avec le pertuzumab/trastuzumab/docetaxel	106 241 \$	102
<b>Coûts en soins de santé</b>		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	10 861
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 460 \$	180
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	160
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	215 \$	50 527

### Perspective éthique

L'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel représente une option thérapeutique novatrice qui peut être jugée significative, car elle prolonge d'un an et plus la vie des patientes qui sont passées à travers les souffrances physiques et morales liées à un diagnostic de cancer du sein et aux perspectives qu'un tel diagnostic implique. Cependant, force est de constater que le prix demandé par le fabricant pour ce produit dépasse de très loin celui demandé pour des produits procurant un gain semblable. Le fabricant doit donc témoigner de son engagement moral à promouvoir les meilleurs soins pour ces femmes en participant à des mesures d'atténuation du fardeau économique qui assureront un accès équitable et raisonnable et qui garantiront la pérennité du régime général d'assurances médicaments et du système de soins.

### 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.

La femme atteinte d'un cancer du sein métastatique est confrontée à un pronostic sombre, son espérance de vie étant de moins de 5 ans. Par conséquent, dans ce contexte, l'accès à une

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).

thérapie qui retarde la progression de la maladie d'environ 6 mois et surtout, qui prolonge la survie d'environ 16 mois est jugé très important. Les effets indésirables de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel peuvent être pris en charge et son effet sur la qualité de vie n'est pas différent de celui de la combinaison trastuzumab/docetaxel utilisée actuellement. Il s'agit de bénéfices considérés comme majeurs par les patientes. Ce produit correspond donc au besoin thérapeutique recherché.

### **Perspective du clinicien**

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 patientes 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 des bénéfices observés sur la survie sans progression (environ 6 mois) et principalement sur la survie globale (environ 16 mois) est considérée comme très significative. 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.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite à la *Liste de médicaments – Établissements*.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure de nécessité médicale particulière prévue à l'article 116 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux. Le médecin peut être appelé à faire cette demande. Les cliniciens sont préoccupés par les iniquités résultant du recours à ce mécanisme : les décisions varient selon les établissements. Cette mesure s'inscrit dans un processus administratif moins transparent que l'évaluation réalisée par l'INESSS et pour lequel il n'existe pas de mécanisme de reddition de compte explicite.

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit est requis et que le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie.

### **Perspective du citoyen**

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire

<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>
---

d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un autre type que scientifiques. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du payeur de taxes, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines, néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur

<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>
---

public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

À cet égard, prenant acte de cet a priori, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen il serait raisonnable de convenir que l'emballage combiné de Perjeta<sup>MC</sup> et d'Herceptin<sup>MC</sup> représente une option clinique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet à la patiente de vivre environ 16 mois de plus. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

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

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que l'association pertuzumab/trastuzumab représente une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+, si la condition suivante est respectée :

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable, en raison des constats suivants :

- Le ratio coût-utilité différentiel estimé par l'INESSS de 164 021 \$/QALY gagné est jugé très élevé.
- La variation de ce ratio selon les analyse de sensibilité univariées (129 857 \$/QALY gagné à 207 759 \$/QALY gagné) témoigne du degré élevé d'incertitude.
- La faible probabilité que le ratio coût-utilité différentiel soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné (1,8 %), et même à 100 000 \$/QALY gagné (9,8 %).
- Une inscription qui conduirait à un impact budgétaire substantiel auprès des établissements de santé.
- L'absence de soumission pour inscription de la fiole seule de pertuzumab, laquelle permettrait éventuellement l'usage combiné à un produit biologique ultérieur de trastuzumab.

De plus, seule une indication reconnue comprenant des mesures strictes d'utilisation s'avère un choix raisonnable et responsable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

La recommandation unanime des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

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

- Les résultats proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé, malgré une limite à la validité externe.
- L'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel offre un gain de survie médiane sans progression de 6,3 mois qui est jugé cliniquement important.

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).

- La réponse tumorale objective est en faveur de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel.
- L'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane globale de 15,7 mois. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement significative dans le contexte du traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+.
- L'ajout du pertuzumab au trastuzumab/docetaxel entraîne peu d'effets indésirables additionnels et ne modifie pas la qualité de vie.
- 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 combleraient un besoin de santé important.
- Compte tenu du coût très élevé du pertuzumab au regard des bénéfices apportés, le rapport entre le coût et l'efficacité est jugé défavorable.
- L'usage de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel pour cette indication conduit à un impact budgétaire net d'environ 32,6 M\$ sur 3 ans sur le budget des établissements.
- Le remboursement de cette thérapie qui prolonge la survie d'un an ou plus chez les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique est jugé important du point de vue du patient, du clinicien et du citoyen. Pour ce faire, le fabricant doit témoigner son engagement moral à promouvoir les meilleurs soins pour ces femmes en participant à des mesures d'atténuation du fardeau économique qui assureront un accès équitable et raisonnable et qui garantiront la pérennité du régime général d'assurances médicaments et du système de soins.

#### 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.
- **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. [www.inesss.qc.ca/](http://www.inesss.qc.ca/)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Perjeta<sup>MC</sup> – Herceptin<sup>MC</sup> – Cancer du sein métastatique. Québec, Qc : INESSS;2014. Disponible à : [www.inesss.qc.ca/en/activites/drug-products/drug-products-undergoing-evaluation-and-evaluated/extract-notice-to-the-minister.html?jumpurl=fileadmin%2Fdoc%2FINESSS%2FInscription\\_medicaments%2FAvis\\_au\\_ministre%2FFevrier\\_2014%2FPerjeta-Herceptin\\_2014\\_02\\_CAV.pdf&juSecure=1&locationData=72%3Att\\_content%3A370&juHash=3945467e63cdfd5e264eaf56144fa5915b6c51f8](http://www.inesss.qc.ca/en/activites/drug-products/drug-products-undergoing-evaluation-and-evaluated/extract-notice-to-the-minister.html?jumpurl=fileadmin%2Fdoc%2FINESSS%2FInscription_medicaments%2FAvis_au_ministre%2FFevrier_2014%2FPerjeta-Herceptin_2014_02_CAV.pdf&juSecure=1&locationData=72%3Att_content%3A370&juHash=3945467e63cdfd5e264eaf56144fa5915b6c51f8)
- **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, Baselga J, Kim SB, et coll.** Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724-734.
- **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.

*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).