

PERJETA^{MC} ET HERCEPTIN^{MC} EMBALLAGE COMBINÉ – Cancer du sein précoce

Avis transmis au ministre en octobre 2018

Marque de commerce : Perjeta – Herceptin Emballage combiné

Dénomination commune : Pertuzumab / trastuzumab

Fabricant : Roche

Forme : Trousse (Solution et poudre pour perfusion intraveineuse)

Teneur : 30 mg/ml (14 ml) – 440 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à l'Emballage combiné de Perjeta^{MC} et de Herceptin^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements*, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement adjuvant du cancer du sein.

À l'intention du public

Perjeta^{MC} et Herceptin^{MC} sont deux médicaments utilisés pour le traitement du cancer du sein précoce et surexprimant le HER2. Ces deux médicaments agissent en bloquant le récepteur HER2 de façon plus importante que si chacun était utilisé séparément. La surexpression du HER2 est présente chez 10 % à 30 % des patientes atteintes de cancer du sein. Chez ces personnes, le risque de récurrence est plus élevé que chez celles dont le cancer ne présente pas cette caractéristique. Le traitement actuel consiste en une chirurgie suivie d'une chimiothérapie et de l'Herceptin^{MC}. L'ensemble de ce traitement a pour but d'éliminer toute trace de la maladie et d'augmenter les chances de guérison.

L'efficacité et les effets indésirables de l'association de Perjeta^{MC} et de Herceptin^{MC} ont été évalués dans une étude de bonne qualité, qui la compare à Herceptin^{MC} seul. Ces médicaments étaient administrés en ajout à la chirurgie et à la chimiothérapie. Dans la population totale de l'étude, les résultats montrent que l'ajout de Perjeta^{MC} au traitement usuel diminue de peu le risque de récurrence de la maladie. Il faut traiter un grand nombre de personnes avec ce médicament et les exposer à des effets indésirables potentiels pour qu'une petite proportion en bénéficie, c'est-à-dire qu'il faut traiter 112 patientes pour prévenir une seule récurrence à 3 ans. L'ajout de Perjeta^{MC} au traitement usuel n'a pas démontré qu'il prolonge la vie.

Santé Canada recommande l'utilisation de cette association seulement pour un groupe restreint de personnes, soit celles dont le cancer a atteint les ganglions ou celles dont le cancer présente des récepteurs hormonaux négatifs. Ce sont deux sous-groupes de l'étude évaluée; le risque que la maladie revienne est plus grand chez les patientes qui présentent ces caractéristiques. Cependant, les données ne permettent pas de reconnaître une efficacité supérieure à celle observée dans la population totale. En conclusion, les résultats montrent que le bénéfice est trop faible pour reconnaître une valeur thérapeutique à la combinaison dans la population totale et les sous-groupes

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de l'étude évaluée.

La valeur thérapeutique de Perjeta^{MC} et Herceptin^{MC} n'étant pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux, ainsi que l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste au regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

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.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui antagonise l'activité du récepteur HER2 en ciblant certaines régions de son domaine extracellulaire. 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. La liaison simultanée du pertuzumab et du trastuzumab à deux épitopes différents du domaine extracellulaire de HER2 assure une inhibition de sa signalisation supérieure à celle exercée par l'une ou l'autre des molécules seules. Le pertuzumab est actuellement inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein métastatique et surexprimant le HER2 (HER2+). Il est également indiqué en association avec le trastuzumab et la chimiothérapie pour le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce surexprimant HER2, avec atteinte des ganglions lymphatiques et/ou à récepteurs hormonaux négatifs. Il s'agit de la première évaluation de l'Emballage combiné de Perjeta^{MC} et de Herceptin^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquemment diagnostiquée et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. Selon les prévisions de la Société canadienne du cancer, 1 femme sur 8 sera atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie et 1 sur 31 en mourra. En 2017, il est estimé qu'environ 6 560 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués et que 1 315 décès ont été enregistrés au Canada. La surexpression du récepteur HER2 est présente chez 10 à 30 % des patientes avec cancers du sein invasifs (Vrbic 2013). Bien que la surexpression de HER2 soit prédictive d'une sensibilité aux inhibiteurs de HER2, elle demeure associée à une forme plus agressive de la maladie, à des taux de récurrence plus élevés et à un pronostic de survie plus sombre. Par ailleurs, une atteinte ganglionnaire et des récepteurs hormonaux négatifs sont deux facteurs de mauvais pronostic (Cianfrocca 2004).

Le traitement adjuvant pharmacologique du cancer du sein HER2+ consiste en un régime de chimiothérapie à base d'anthracyclines ou de taxanes pendant quelques mois. À ce traitement s'ajoute

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

le trastuzumab durant un an. Dans le cas où le cancer est hormonosensible, une hormonothérapie peut être administrée pendant un minimum de cinq ans. De 26 à 31 % des patientes auront une récurrence après un suivi d'environ 10 ans malgré les traitements administrés (Perez 2014, Cameron 2017).

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude APHINITY (von Minckwitz 2017), complétée par des données de qualité de vie (Baselga 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude APHINITY est un essai de phase III, prospectif, à répartition aléatoire, à double insu et multicentrique, qui a pour but de comparer l'efficacité du pertuzumab à celle d'un placebo, tous deux en ajout au trastuzumab et à un régime de chimiothérapie standard. Il a été réalisé sur 4 805 sujets, dont 11 hommes, atteints d'un cancer du sein précoce et HER2+. Celui-ci devait être complètement résecté, et les sujets devaient être admissibles à une chimiothérapie adjuvante. Les sujets admissibles à l'étude devaient présenter l'une de ces caractéristiques :

- une atteinte ganglionnaire;
- une tumeur de plus de 1 cm;
- une tumeur de 0,5 à 1,0 cm et un facteur de risque de récurrence (défini par une tumeur de grade histologique 3, des récepteurs hormonaux négatifs ou un âge de moins de 35 ans).

La chimiothérapie, incluant une anthracycline ou une taxane, était commencée dans les huit semaines suivant la chirurgie; plusieurs régimes de chimiothérapie étaient possibles, au choix de l'investigateur. Une hormonothérapie ainsi que de la radiothérapie pouvaient être utilisées si elles étaient indiquées et selon les pratiques locales.

Le pertuzumab était administré par voie intraveineuse à la posologie de 840 mg pour le premier cycle puis 420 mg tous les 21 jours pendant 18 cycles au maximum, soit environ un an. Les doses de trastuzumab étaient de 8 mg/kg pour la première dose puis de 6 mg/kg par la suite et ce médicament était administré le même jour que le pertuzumab. La stratification a été effectuée selon le statut ganglionnaire, le régime de chimiothérapie adjuvante (avec ou sans anthracycline), le statut des récepteurs hormonaux, la région géographique et la version du protocole. La version du protocole fait référence à un amendement qui a limité l'inclusion des sujets à ceux présentant une atteinte ganglionnaire. L'objectif de ce changement était d'augmenter la proportion de sujets chez qui le risque de récurrence était plus élevé, afin d'atteindre plus rapidement le nombre d'événements anticipé.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans maladie invasive. L'analyse de ce paramètre était prévue après la survenue de 379 événements. Certains paramètres secondaires ont été évalués selon une séquence hiérarchisée. Les principaux résultats obtenus après un suivi médian de 45,4 mois, chez la population en intention de traiter et selon les deux sous-groupes ciblés par la présente évaluation, sont présentés dans le 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude APHINITY (von Minckwitz 2017)

Paramètre d'efficacité à 3 ans	Pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie ^a	Placebo + trastuzumab + chimiothérapie ^a	RRI (IC95 %) valeur p
POPULATION EN INTENTION DE TRAITER (PERTUZUMAB : N = 2 400, PLACEBO : N = 2 404)			
Survie sans maladie invasive	94,1	93,2	0,81 (0,66 à 1,00) p = 0,045
Survie globale	97,7 ^b	97,7 ^b	0,89 (0,66 à 1,21) p = 0,467
SOUS-GROUPE GANGLIONS POSITIFS (PERTUZUMAB : N = 1 503, PLACEBO : N = 1 502)			
Survie sans maladie invasive ^c	92,0	90,2	0,77 (0,62 à 0,96) p = 0,02
Survie globale ^c	■	■	■ (■ à ■) p = n.d.
SOUS-GROUPE RÉCEPTEURS HORMONAUX NÉGATIFS (PERTUZUMAB : N = 864, PLACEBO : N = 858)			
Survie sans maladie invasive ^c	92,8	91,2	0,76 (0,56 à 1,04) p = 0,085
Survie globale ^c	■	■	■ (■ à ■) p = n.d.

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; n.d. : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

a Résultat exprimé en pourcentage de sujets n'ayant pas expérimenté d'événements, dérivé de l'estimateur de Kaplan-Meier.

b Résultat tiré de la monographie de produit de Perjeta^{MC}, 30 août 2018.

c Analyse exploratoire.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée d'un niveau de preuve élevé, car il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire, réalisé à double insu et de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre élevé de sujets. La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les sujets étaient bien répartis entre les groupes. La stratification a été effectuée selon des facteurs jugés pertinents. Très peu de sujets ont été perdus de vue au suivi, le pourcentage de déviations majeures au protocole est similaire dans les deux groupes, ce qui limite l'impact de ce biais, et le plan statistique est adéquat.
- Bien que la survie globale soit généralement le paramètre d'évaluation principal le plus pertinent dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement adjuvant, la survie sans maladie invasive, un marqueur intermédiaire, est jugée acceptable dans le contexte du cancer du sein HER2+.

Au regard de la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Le choix du comparateur est adéquat puisque la combinaison trastuzumab et chimiothérapie représente le standard de soin pour le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+.
- Les caractéristiques de base des sujets sont suffisamment détaillées. Ils étaient d'un âge médian de 51 ans. La majorité avait une atteinte ganglionnaire (environ 62,5 %). Environ 36 % d'entre eux avaient des récepteurs hormonaux négatifs. La majorité avait une tumeur de 2 cm ou plus (environ 60 %).
- La population étudiée correspond à celle qui serait traitée à ce stade de la maladie au Québec, à l'exception du pourcentage de sujets présentant une atteinte ganglionnaire, qui est plus élevé qu'en pratique. En incluant dans l'étude APHINITY cette population au risque de récurrence plus

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

élevé, il est possible que le gain sur la survie sans maladie invasive par l'ajout du pertuzumab soit surestimé.

Population totale

Les résultats montrent que le pertuzumab augmente de 0,9 % en valeur absolue et de façon statistiquement significative la proportion de sujets sans récurrence à trois ans, puisque la valeur p est inférieure au seuil prédéterminé. Il y a une diminution de 19 % du risque relatif de récurrence. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de ce dernier résultat est de 1,00, ce qui suscite un questionnement. De plus, l'intervalle de confiance est large, ce qui indique un manque de précision du résultat, malgré le très grand nombre de sujets inclus dans cette étude. L'ampleur de ce gain est jugée faible et cliniquement peu significative; le nombre de personnes à traiter est de 112 pour prévenir une récurrence à 3 ans. Le nombre d'événements, déjà peu élevé, pourrait être surestimé par la trop grande représentativité des personnes avec ganglions positifs dans cette étude. En ce qui concerne la survie globale, aucun gain n'a été observé en faveur du pertuzumab et le pourcentage de personnes en vie est identique; les courbes de Kaplan-Meier sont superposées. Des données à plus long terme sont nécessaires pour mieux évaluer ce paramètre.

Il n'y a pas de différence notable entre les deux groupes quant à l'innocuité. On remarque toutefois que le rash (12,1 % contre 7,5 %) et la diarrhée (33,0 % contre 16,9 %) sont plus fréquents dans le bras pertuzumab. La diarrhée de grade 3 ou plus est également plus importante (9,8 % contre 3,7 %). La toxicité cardiaque est rare, mais peut être sérieuse. On a observé de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (selon la classification fonctionnelle de la *New York Heart Association*) ou une diminution substantielle de la fraction d'éjection chez 0,6 % contre 0,2 % des sujets. Parmi les sujets ayant développé une toxicité cardiaque, la majorité a toutefois eu une réversibilité de l'effet. Globalement, les sujets ont pu recevoir la plupart des doses prévues (84,5 % contre 87,4 %), ce qui témoigne d'un profil d'innocuité généralement comparable lors de l'ajout du pertuzumab au traitement standard.

L'étude APHINITY (von Minckwitz, Baselga) a évalué la qualité de vie au moyen des questionnaires de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30), de l'*EORTC QOL Module for Breast Cancer (QLQ-BR23)* et de l'*EuroQol-5 Dimension (EQ-5D 3L)*. Plus de 85 % des personnes ont répondu aux questionnaires. Il ressort notamment de ces analyses une absence de différence entre les deux groupes. L'INESSS est d'avis que l'ajout du pertuzumab au traitement standard ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des sujets.

Sous-populations ciblées

Une atteinte ganglionnaire et des récepteurs hormonaux négatifs sont deux facteurs de risque indépendants de mauvais pronostic pour le cancer du sein précoce. Il existe donc une plausibilité biologique que les personnes des deux sous-groupes ciblés par l'avis de conformité de Santé Canada pourraient en bénéficier davantage. Les résultats montrent un gain de 1,8 % en valeur absolue quant à la proportion de sujets sans récurrence après 3 ans dans le sous-groupe ganglions positifs. Cela correspond à un nombre de personnes à traiter de 56 pour prévenir une récurrence et à une diminution du risque de récurrence de 23 %. D'autre part, le gain pour la population avec récepteurs hormonaux négatifs est de 1,6 % (diminution du risque de récurrence de 24 %). Le nombre de personnes à traiter dans ce sous-groupe

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

est de 63. Les éléments-clés relevés pendant l'analyse des résultats des deux sous-groupes ciblés sont les suivants :

- Les analyses de sous-groupes étaient préspecifiées au protocole et ces covariables faisaient partie des facteurs de stratification.
- Le devis de l'étude APHINITY n'a pas été conçu pour évaluer adéquatement les paramètres cliniques dans ces sous-populations. Les analyses de sous-groupes sont exploratoires; par conséquent, les résultats doivent être interprétés avec prudence.
- La taille d'échantillon n'a pas été calculée pour chacun des sous-groupes. Le nombre de sujets est insuffisant dans chacun des sous-groupes, ce qui augmente la probabilité d'erreur de type II.
- Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des tests statistiques vu les comparaisons multiples des sous-groupes, ce qui augmente la probabilité d'erreur de type I.
- Un test d'interaction a été effectué pour chacune des covariables afin d'identifier des sources d'hétérogénéité. Ce test était préspecifié au protocole. Il n'a pu démontrer une hétérogénéité pour le statut ganglionnaire et les récepteurs hormonaux puisque la valeur p de ce test est supérieure à 0,10. On ne peut donc exclure que les différences observées pour les sous-groupes (ganglions positifs par rapport aux négatifs, récepteurs hormonaux positifs par rapport aux négatifs) soient le fruit du hasard. Il n'est pas démontré que l'effet du traitement dans les sous-groupes soit de plus grande ampleur que dans la population totale.

En raison de ces limites méthodologiques, les résultats obtenus de l'analyse des sous-groupes de sujets avec ganglions positifs et avec récepteurs hormonaux négatifs ne permettent pas de reconnaître un gain supérieur à celui observé dans la population en intention de traiter.

Besoin de santé

Les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ ont un risque de récurrence augmenté. Cette caractéristique est un facteur pronostic; elle orientera les choix thérapeutiques tout au long de l'évolution de la maladie. Les patientes dont la tumeur peut être réséquée peuvent se voir offrir une chimiothérapie à base d'une anthracycline ou d'une taxane pendant quelques mois, en plus du trastuzumab (ciblant le HER2) pendant un an. Ce traitement est à visée curative. Malheureusement, malgré cette thérapie, plusieurs patientes voient leur maladie récidiver à distance. D'autres options de traitement sont alors disponibles, mais la visée est généralement palliative, l'objectif étant de prolonger la vie et d'en maintenir la qualité.

L'ajout du pertuzumab au trastuzumab (double blocage du HER2) et à la chimiothérapie représente une nouvelle option de traitement. Cette thérapie pourrait combler un besoin de santé en diminuant le risque de récurrence et en éliminant les micrométastases résiduelles après la chirurgie. Ce besoin est d'autant plus important pour les patientes dont le risque de récurrence est le plus élevé, entre autres celles présentant une atteinte ganglionnaire et celles dont la tumeur est insensible aux manipulations hormonales, ce dernier sous-groupe ne pouvant bénéficier d'une hormonothérapie. Finalement, les données ne démontrent pas que l'ajout du pertuzumab à la combinaison chimiothérapie et trastuzumab procure des bénéfices cliniquement significatifs, que ce soit chez la population totale ou dans celles des sous-groupes de sujets à risque. L'association du pertuzumab et du trastuzumab ne répond donc pas au besoin 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'association du pertuzumab et du trastuzumab ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+.

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

Motifs de la position unanime

- Le bénéfice clinique du pertuzumab en valeur absolue sur la survie sans maladie invasive dans l'étude APHINITY est jugé très faible en comparaison de celle du placebo. De plus, certaines limites statistiques laissent planer un doute sur les résultats malgré une taille d'échantillon importante.
- Aucun gain de survie globale n'est démontré.
- L'utilisation de l'association du pertuzumab et du trastuzumab en traitement adjuvant pourrait en limiter le recours en maladie métastatique, où son avantage est reconnu.
- Les résultats obtenus dans les sous-groupes ganglions positifs et récepteurs hormonaux négatifs sont exploratoires : une étude de niveau de preuve supérieur est nécessaire pour les évaluer formellement.
- Le profil d'innocuité de cette association de médicaments est acceptable.
- L'association du pertuzumab et du trastuzumab ne répond pas à un besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baselga J, Peterson JA, Clark E, et coll.** Patient (pt)-reported function and symptoms in APHINITY: A randomized comparison of chemotherapy (C) + trastuzumab (H) + placebo (Pla) versus C + H + pertuzumab (P) as adjuvant therapy in pts with HER2-positive early breast cancer (EBC). Abrégé présenté au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology 2018; 1^{er} au 5 juin 2018, Chicago, Illinois, États-Unis.
- **Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et coll.** 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer; final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017;389:1195-205.
- **Cianfrocca M, Goldstein LJ.** Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004;9(6):606-16.
- **Comité directeur des statistiques sur le cancer de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2017.
- **Hoffmann-La Roche Canada,** monographie de produit de Perjeta^{MC}, 30 août 2018, 48p.
- **Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et coll.** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3744-52.
- **von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et coll.** Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):122-31.
- **Vrbic S, Pejic I, Filipovic S, et coll.** Current and future anti-HER2 therapy in breast cancer. *J BUON* 2013;18(1):4-16.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).