

PERJETA^{MC} – Cancer du sein métastatique

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Perjeta

Dénomination commune : Pertuzumab

Fabricant : Roche

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 30 mg/ml (14 ml)

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 Perjeta^{MC} 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 est la suivante :

- ◆ en association avec le trastuzumab et 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.

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^{MC} 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 et elles vivent habituellement moins de 5 ans. Les traitements offerts visent tous à améliorer leur confort ou 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^{MC} à Herceptin^{MC} et à Taxotere^{MC} a permis de prolonger la durée de la vie des patientes sans que la maladie ne progresse de près de 6 mois. Ce médicament permet aussi de maintenir la qualité de vie des patientes.

Le coût de traitement par patient de ce médicament est très élevé. Ce médicament doit être utilisé avec Herceptin^{MC}, qui lui aussi coûte très cher, notamment par rapport au bienfait de santé qu'il permet d'offrir. Ajouter Perjeta^{MC} fait en sorte que le rapport coût-efficacité est près de 290 000 \$ pour une année de vie de qualité gagnée; ce qui est très élevé en comparaison à ceux obtenus pour d'autres maladies.

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^{MC} est très élevé par rapport aux bienfaits que celui-ci apporte et que les coûts qu'il entraînerait sont élevés (30 millions de dollars sur 3 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^{MC} (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 première évaluation de la fiole de Perjeta^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Février 2014 Recommandation de l'INESSS pour Perjeta^{MC} - Herceptin^{MC} emballage combiné : [Avis de refus – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable](#)

Décision du ministre : Refus d'inscription

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 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 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 et besoin de santé

Lors de l'évaluation de Perjeta^{MC} - Herceptin^{MC} emballage combiné, 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 d'une étude de phase III (Baselga 2012), complétée par les analyses de Swain (2013) et de Cortés (2013). 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. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement importante. La survie médiane globale et la réponse tumorale objective sont également en faveur de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel. De plus, l'ajout du pertuzumab au trastuzumab/docetaxel entraîne peu d'effets indésirables additionnels et il ne modifie pas la qualité de vie des sujets. Finalement, 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.

Dans les présents travaux, aucune nouvelle donnée clinique n'est soumise.

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

Le prix d'une fiole à usage unique de pertuzumab est de ■■■ \$. Pour une personne de 1,73 m² de surface corporelle ou de 70 kg de poids, le coût du premier cycle de 21 jours de traitement avec le pertuzumab est de ■■■ \$, tandis qu'il est de ■■■ \$ pour les cycles subséquents. Ces coûts s'ajoutent à ceux de l'association trastuzumab/docetaxel qui sont de 4 094 \$ pour le premier cycle puis de 3 235 \$ pour les cycles suivants, ce qui augmente d'environ le ■■■ les coûts de traitement par cycle. Les autres options offertes telles les associations trastuzumab/paclitaxel (3 495 \$), trastuzumab/capécitabine (3 877 \$ puis 3 018 \$) ou trastuzumab/vinorelbine (3 504 \$ puis 2 645 \$) 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.

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 3 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 de Baselga;
- 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

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 maladie, tout comme ceux des ressources nécessaires aux soins palliatifs. Une perspective sociétale qui inclut ces coûts ainsi que ceux de perte de productivité des patientes est également présentée.

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 ^a
Fabricant – perspective d'un ministère de la santé			
			\$
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.		
Fabricant – perspective sociétale			
			\$
Ratio coût-efficacité différentiel	\$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	\$/QALY gagné		
INESSS – perspective d'un ministère de la santé			
Ratio coût-efficacité différentiel	232 308 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	295 089 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	166 311 \$/QALY gagné à 332 325 \$/QALY gagné		
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.		
INESSS – perspective sociétale			
Ratio coût-efficacité différentiel	228 154 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	289 812 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	283 106 \$/QALY gagné à 289 825 \$/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 1 an 1 319 739 \$ par personne en vie à 2 ans 968 380 \$ par personne en vie à 3 ans		

a Coûts additionnels moyens par patient engendrés par le pertuzumab sur un horizon temporel à vie, selon les coûts considérés de chacune des perspectives

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.

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 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.
- 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 est jugée pertinente. Compte tenu de l'âge des patientes et de leur état général, cette perspective pourrait être favorable au pertuzumab. Par ailleurs, les proportions de femmes sur le marché du travail et les salaires correspondants à la population visée ont été révisés afin de mieux représenter la situation au Québec.

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 soient jugées plausibles, certaines sont remises en question et ont fait l'objet d'autres analyses. De ces analyses, il ressort que le ratio est très élevé (295 089 \$/QALY gagné). Dans une perspective sociétale, le ratio demeure aussi très élevé, soit de 289 812 \$/QALY gagné. Ces 2 résultats pourraient être encore plus élevés 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 1 an;
- 1 319 739 \$ par personne en vie à 2 ans;
- 968 380 \$ par personne en vie à 3 ans.

<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>

Impact budgétaire net de l'inscription de Perjeta^{MC} à la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2

Scénario ^a		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS	Établissements	5 590 786 \$	11 575 812 \$	12 450 023 \$	29 616 621 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			23 020 000 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			32 680 000 \$

a Les estimations tiennent également compte de l'augmentation de l'usage du trastuzumab.

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, dans le scénario de l'INESSS, des parts de marché détenues par le pertuzumab supérieures sont retenues. De plus, les estimations de l'INESSS prennent en compte les pertes en médicament 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 29,6 M\$ (moyenne de 9,9 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les 3 premières années suivant l'inscription du pertuzumab à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments – Établissements*. Ces estimations correspondent à 95, 102 et 110 personnes par année au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de 102 personnes) traitées avec le pertuzumab.

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

L'inscription du pertuzumab, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 9,9 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.

<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>

Coût d'opportunité lié à l'inscription du pertuzumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 9 872 207 \$

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par patient	Nombre de personnes ciblées
Coûts en médicaments		
Traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+ par le pertuzumab/trastuzumab/docetaxel	96 471 \$	102
Coûts en soins de santé		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	9 862
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 460 \$	163
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	145
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	215 \$	45 881

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, quant à sa qualité de vie ou 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

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 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 patientes est maintenue.

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 lui divulguer la disponibilité du pertuzumab. Si le médicament n'est pas inscrit, il doit

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'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 les services sociaux*. Il peut procéder à la demande s'il s'agit du meilleur traitement disponible pour elle. 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 un fardeau budgétaire imprévu important pour les établissements et qui peut exiger de faire d'autres choix. Cette démarche soulève des questions quant à l'équité d'accès. De plus, il s'agit d'un processus administratif moins transparent et pour lequel il n'existe pas de mécanisme de reddition de compte explicite. Un suivi étroit est requis et le traitement serait arrêté lors de la progression de la maladie, et ce, d'autant plus que le coût est très élevé.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener dossier par dossier car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les dossiers 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 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.

<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>

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.

Il est également important de reconnaître que la maladie et la santé peuvent être considérées comme un objet économique et politique. Elles sont soumises à des pressions par différents groupes dont la mission n'est pas le bien commun dans son aspect de recherche de la santé des personnes et de la collectivité. Cette dimension de l'économie du médicament doit être prise en compte dans l'analyse réflexive des données étudiées. Il est aussi important d'adopter une position critique qui prenne en compte cette réalité. La maladie est non seulement une donnée organique, elle est également une création de la culture. Les forces du marché et les idéologies participent à la construction sociale de la maladie.

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 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 non atteint de la maladie, il serait raisonnable de convenir que Perjeta^{MC}, utilisé en association avec le trastuzumab et le docetaxel, représente une option clinique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet de répondre à une condition clinique mortelle, en offrant, pour certaines femmes, quelques mois de vie de plus en bonne santé. Dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne découlerait pas d'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 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

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).

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

Motifs de la position unanime

- 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.
- 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.
- Une mesure d'atténuation du fardeau économique permettrait 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 près de 30 M\$ sur 3 ans. Une mesure d'atténuation du fardeau économique permettrait de réduire l'impact budgétaire.

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.
- **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.
- **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/>

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).