



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

PERTUZUMAB (PERJETA^{MD}) dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2- positif

PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

Prise de position préliminaire

Le pGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le PGTM le 28 mai 2014

AVIS

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de février de l'année 2014. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou de retirer les documents qui apparaissent sur son site à la suite de la publication de nouvelles données.

– Résumé –

Actuellement, le traitement standard de première intention du cancer du sein HER2-positif métastatique consiste à combiner le trastuzumab à une chimiothérapie (habituellement une taxane).

À la suite de la publication de l'étude CLÉOPATRA¹, la demande de pertuzumab est de plus en plus importante dans les établissements de soins. Cette étude contrôlée à répartition aléatoire de phase III a comparé la combinaison trastuzumab / pertuzumab / docetaxel avec l'association placebo / trastuzumab / docetaxel auprès de 808 patientes en première intention de traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif.

Une analyse effectuée un an après l'arrêt de l'étude CLÉOPATRA² qui comportait un suivi médian de 30 mois a démontré que la survie sans progression (SSP) dans le groupe pertuzumab avait augmenté de façon significative (augmentation de 6,3 mois par rapport au groupe témoin), et que la survie globale médiane (SG) était de 37,6 mois dans le groupe témoin alors que la limite n'avait pas encore été atteinte dans le groupe pertuzumab (RRI* : 0,66; IC 95 % ** 0,52-0,84 p = 0,0008).

Si l'on se base sur les résultats de cette deuxième analyse² et que l'on administre la combinaison jusqu'à progression de la maladie (moyenne de 24 cycles dans l'étude), il en coûterait 148 613,57 \$ par patiente par rapport à 42 968,14 \$ pour le trastuzumab seul (moyenne de 15 cycles dans l'étude), soit une augmentation de 105 645,43 \$ pour une augmentation de la SSP d'environ six mois.

*RRI = Rapport des risques instantanés (*Hazard ratio*)

**IC = Intervalle de confiance

Faits à considérer

- ◆ Environ 6000 Québécoises reçoivent chaque année un diagnostic de cancer du sein. Cinq pour cent sont métastatiques au moment du diagnostic et environ 30 % le deviendront dans les 10 ans suivant le diagnostic initial.
- ◆ Quinze à vingt pourcent de tous les cancers du sein (jusqu'à 30 % selon certains auteurs) sont HER2-positif.^{3,4}
- ◆ Des augmentations de la SSP d'environ six mois ainsi que de la SG (les données de survie globale n'ont pas encore atteints la maturité) ont été démontrées lors de l'ajout du pertuzumab à la combinaison trastuzumab/docetaxel.

Avis scientifique du PGTM :

En regard de l'augmentation significative de la SSP et la SG, le PGTM recommande l'ajout du pertuzumab à l'arsenal thérapeutique pour le traitement palliatif des patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif documenté métastatique ou localement avancé inopérable.

Afin d'être éligible à recevoir le pertuzumab, les patients devront :

- ne jamais avoir reçu de trastuzumab ou de chimiothérapie dans un contexte métastatique.
- présenter un statut de performance selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1.

Pour les patients ayant reçu du trastuzumab dans un contexte adjuvant, il devra s'être écoulé un minimum de six mois depuis la dernière dose de trastuzumab afin d'être éligibles à la combinaison pertuzumab / trastuzumab / docetaxel.

Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoéconomique :

Le PGTM reconnaît la valeur scientifique des données probantes, mais pour des motifs économiques les recommandations diffèrent de l'avis scientifique.



Considérant :

- Le coût supplémentaire important, soit 105 645 \$ en moyenne par patiente pour l'ajout de pertuzumab (de 7 395 154 à 9 191 155 \$ annuellement pour l'ensemble des quatre CHU);
- Que l'utilisation du trastuzumab en combinaison avec le pertuzumab prolonge la SSP de 6 mois, des coûts additionnels de 3 000 \$ par cycle de traitement, au nombre de 8 pour couvrir cette période de 6 mois, doivent être ajoutés également à la durée de traitement actuelle. Le coût de traitement actuel par patiente doit donc être majoré de 24 000 \$ par patiente pour tenir compte de l'usage de trastuzumab en première ligne de traitement métastatique du cancer du sein HER2+.
- Que l'INESSS a émis en date du 3 février 2014 un avis de refus – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable.

Le PGTM recommande de ne pas procéder à l'ajout du pertuzumab au formulaire thérapeutique des centres hospitaliers du Québec

SECTION 1. CONTEXTE

On estime qu'en 2013, 22 800 Canadiennes et environ 6 000 Québécoises recevront un diagnostic de cancer du sein. Cela représente 26 % de tous les nouveaux diagnostics de cancer chez les femmes. Le cancer du sein continue d'être le cancer le plus fréquent chez les Canadiennes de plus de 20 ans et constitue la deuxième cause de décès par cancer après le cancer du poumon⁵. La maladie d'environ 5 % des femmes recevant un diagnostic de cancer du sein sera métastatique à la détection, alors qu'environ 30 % d'entre elles développeront une maladie métastatique dans les 10 ans qui suivent le diagnostic initial⁵⁻⁷. Les tumeurs HER2-positives comptent pour environ 15 à 20 % de tous les cancers du sein (jusqu'à 30 % selon certains auteurs)^{3,4}. Le taux de survie à cinq ans des patientes ayant un cancer du sein métastatique est de 20 %⁵.

Actuellement, le traitement standard en première intention du cancer du sein HER2-positif métastatique consiste à combiner le trastuzumab à une chimiothérapie (habituellement une taxane). Ceci est basé sur des données probantes de survie. L'espérance de vie des patientes traitées avec une telle combinaison est d'environ 30 à 36 mois.^{8,9}

À la suite de la publication de l'étude CLÉOPATRA¹, qui comparait la combinaison pertuzumab / trastuzumab / docetaxel à la combinaison placebo / trastuzumab / docetaxel, la demande pour le pertuzumab est de plus en plus importante dans les établissements de soins.

SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

En date du 5 février 2014 :

2.1 Indications - agences règlementaires

Santé Canada¹⁰

Le pertuzumab, qui a obtenu un avis de conformité le 12 avril 2013, est indiqué en association avec le trastuzumab et le docetaxel pour 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.

2.2 Formulaires provinciaux et autres organismes

Liste de médicament Québec (RAMQ) :

Pas encore inscrit à la « Liste des médicaments – Établissement »

Autres provinces canadiennes :

En date du 11 décembre 2013, le pertuzumab est approuvé et est remboursé par le régime provincial de la Colombie-Britannique¹¹, de l'Ontario¹² et de la Saskatchewan¹³.

SECTION 3. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Actuellement, le traitement standard en première intention du cancer du sein HER2-positif métastatique consiste à combiner le trastuzumab à une chimiothérapie (habituellement une taxane). Ceci basé sur des données probantes faisant état d'avantages sur la SSP et la SG¹⁴.

SECTION 4. PHARMACOLOGIE

Mécanisme d'action :

Tel que mentionné dans la mise en contexte, 15 à 20 % de tous les cancers du sein (jusqu'à 30 % selon certains auteurs) surexpriment le récepteur HER2. HER2 est un des membres de la « famille » des récepteurs HER qui sont des récepteurs tyrosine kinase impliqués dans la régulation de la prolifération et de la survie des cellules épithéliales. Cette famille comprend quatre membres connus HER1 (EGFR), HER2 (neu, C-erbB2), HER3 et HER4. HER2 est le seul de ces récepteurs à n'avoir aucun ligand naturel. Il peut par contre s'hétérodimériser avec les trois autres récepteurs. La dimérisation déclenche l'autophosphorylation des tyrosines kinases à l'intérieur de la cellule et déclenche un signal de réplication cellulaire par les voies PI3K/AKT et RAS/MAPK. Même si une surexpression de HER2 permet d'identifier les patientes susceptibles de répondre à un traitement au trastuzumab, ce ne sont pas toutes les patientes qui vont en bénéficier. En effet, environ 15 % de celles-ci récidiveront à la suite du traitement, indiquant la présence d'une possible résistance au trastuzumab, soit en raison d'une modification de l'interaction entre le médicament et le récepteur HER2, d'une activation de la voie de

signalisation par les autres membres de la famille HER ou d'une activation en aval de la voie de signalisation¹⁵.

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible précisément le domaine de dimérisation extracellulaire (sous-domaine II) du HER2 et qui permet de contourner un des mécanismes de résistance au trastuzumab. Il agit en bloquant l'hétérodimérisation ligand-dépendante de HER2 avec les autres membres de la famille HER. L'inhibition de ces voies de signalisation peut provoquer l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose. Par ailleurs, le pertuzumab déclenche également la cascade du complément qui résulte en une cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps¹⁶.

Posologie :

Une dose initiale de pertuzumab de 840 mg administrée sous forme de perfusion intraveineuse durant 60 minutes, suivie toutes les trois semaines d'une dose de 420 mg administrée durant 30 à 60 minutes jusqu'à la progression de la maladie ou à l'apparition d'un effet secondaire grave, en association avec le trastuzumab et le docetaxel¹⁶.

SECTION 5. ÉTUDES CLINIQUES / REVUES SYSTÉMATIQUES

♦ La recherche de littérature médicale a permis d'identifier une étude à répartition aléatoire contrôlée de phase III (voir tableau en annexe), une mise à jour de cette même étude un an plus tard et une étude de phase II.

Études cliniques

Baselga et coll. (étude CLÉOPATRA)¹

Une étude contrôlée à répartition aléatoire de phase III a comparé la combinaison trastuzumab + pertuzumab + docetaxel (groupe pertuzumab) (n = 402) avec la combinaison placebo + trastuzumab + docetaxel (groupe témoin) (n = 406) auprès de 808 patientes en première intention de traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif. Quatre-vingt-huit (10,9 %) de ces patientes avaient déjà reçu du trastuzumab dans un contexte adjuvant. Pour être admissibles dans l'étude, les patientes devaient avoir un cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement avancé, inopérable, un statut de performance selon ECOG de 0 ou 1 et ne devaient pas avoir reçu de chimiothérapie ou

de trastuzumab dans un contexte métastatique. L'objectif primaire était la SSP et les objectifs secondaires : la SG, le taux de réponse objective et les effets indésirables.

Il a été démontré que la SSP était significativement plus longue dans le groupe pertuzumab (18,5 *versus* 12,4 mois; RRI 0,62; IC 95 % 0,51–0,75; p < 0,001). Parmi les patientes ayant reçu du trastuzumab lors du traitement adjuvant du cancer du sein, l'amélioration de la SSP était de la même ampleur, quoique légèrement moindre, que parmi les patientes qui n'avaient pas reçu de trastuzumab par le passé (16,9 *versus* 10,4 mois; RRI = 0,60; IC 95 % 0,43–0,83). Au moment de l'analyse intérimaire (après un suivi médian de 19,3 mois des deux groupes) il y avait eu moins de décès dans le groupe pertuzumab que dans le groupe témoin (69 [17,2 %] *versus* 96 [23,6 %]), bien que ce résultat ne soit pas statistiquement significatif, il démontre une tendance à une amélioration de la survie avec le pertuzumab. Aucune augmentation de la cardiotoxicité n'a été observée dans le groupe pertuzumab. Le profil d'effets secondaires était similaire entre les deux groupes; les taux de neutropénie fébrile et de diarrhée de grade 3 étaient plus élevés dans le groupe pertuzumab que dans le groupe témoin.

Malgré le fait que le nombre de patientes préalablement exposées au trastuzumab soit faible (10,9 %), le PGTM considère cette étude comme étant de qualité sur le plan méthodologique et comportant un risque de biais minime. Le faible nombre de patientes ayant reçu du trastuzumab en adjuvant dans l'étude pourrait s'expliquer par le fait que celle-ci s'est déroulée entre 2008 et 2010, alors que le trastuzumab en adjuvant a été approuvé en 2004.

Swain et coll.² (suivi de l'étude CLÉOPATRA)

Une mise à jour des résultats de l'étude CLÉOPATRA a été réalisée un an après la première analyse, soit après un suivi médian de 30 mois. Cette analyse, faite à la demande des autorités européennes, a permis de démontrer une augmentation statistiquement significative de la SG médiane dans le groupe pertuzumab (RRI = 0,66; IC 95 % 0,52–0,84). La SG médiane était de 37,6 mois dans le groupe témoin et n'avait pas encore été atteinte dans le groupe pertuzumab.

Baselga et coll.¹⁷

Dans une étude multicentrique ouverte de phase II à un seul bras, Baselga et coll. ont voulu évaluer l'efficacité et l'innocuité de la combinaison pertuzumab / trastuzumab auprès d'un groupe de patientes ayant progressé suite à un ou plusieurs traitements à base de trastuzumab dans un contexte métastatique. Pour être admissibles, les patientes devaient avoir un cancer du sein métastatique HER2-positif, être âgées de plus de 18 ans, avoir reçu au maximum trois intentions de traitement et avoir progressé pendant qu'elles étaient sous un traitement à base de trastuzumab. Le traitement à l'étude devait être amorcé quatre à neuf semaines après la dernière dose de trastuzumab. L'exposition moyenne antérieure au trastuzumab des patientes participant à l'étude était de 16,2 mois. Les objectifs primaires étaient le taux de réponse objective (taux combiné de réponse complète et partielle) et le taux de bénéfice clinique (taux combiné des réponses objectives et des maladies stables pendant plus de six mois). Les objectifs secondaires suivants ont été répertoriés : la SSP, le temps avant la progression, la durée de la réponse et les effets secondaires.

Soixante-six patientes (n = 66) ont reçu la médication à l'étude soit : une dose de pertuzumab 840 mg suivie de 420 mg toutes les trois semaines et une dose de trastuzumab 8 mg/kg, puis 6 mg/kg toutes les trois semaines. Les patientes pouvaient également recevoir une dose de trastuzumab à raison de 4 mg/kg, puis 2 mg/kg aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle selon leur préférence ou celle de leur médecin traitant.

Le nombre médian de cycles reçus était de neuf (écart 1 à 26 cycles). Le taux de réponse objective était de 24,2 % (5 réponses complètes et 11 réponses partielles) et le taux de bénéfice clinique était de 50 % (5 réponses complètes, 11 réponses partielles et 17 maladies stables). La SSP médiane était de 5,5 mois (écart de 0,9 à 17 mois). Au cours de l'étude, quatre patientes ont présenté des effets secondaires de grade 3 (diarrhée [2 patientes], infection de cathéter central [1 patiente] et rash prurigineux [1 patiente]). Les quatre patientes ont poursuivi le traitement.

Le PGTM considère cette étude comme étant intéressante. Le pertuzumab semble avoir un effet thérapeutique en 2^e ou 3^e intention. Cependant, cet effet est difficile à quantifier, et d'autres études sont nécessaires avant d'utiliser le pertuzumab pour cette population.

Actuellement, deux études de phase II sont en cours pour évaluer le trastuzumab +/- le pertuzumab en combinaison avec la vinorelbine en traitement de première intention métastatique (VELVET)¹⁸ et avec la capecitabine (PHEREXA)¹⁹ en traitement de deuxième intention métastatique. De plus, les deux médicaments sont également à l'étude en combinaison avec des inhibiteurs de l'aromatase¹⁵.

La combinaison pertuzumab / trastuzumab est également à l'étude en traitement adjuvant [APHINITY] et néoadjuvant [NEO-Sphere].

Revue systématique

◆ La recherche de littérature médicale a permis d'identifier trois revues systématiques^{15,20,21} sur l'utilisation du pertuzumab pour le cancer du sein. Chacune de ces revues cite la même étude de phase III (CLÉOPATRA) ainsi que deux ou trois petites études de phase I ou II, qui ne seront pas discutées dans le présent document.

**SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES /
CONTRE-INDICATIONS / MISE EN GARDE /
PRÉCAUTIONS****Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents (> 30 %) observés chez les patientes sous pertuzumab en association avec le trastuzumab et le docetaxel étaient les suivants : diarrhée, alopecie, neutropénie, nausées, fatigue, éruptions cutanées et neuropathie périphérique¹⁶.

Les effets indésirables de grades 3 ou 4 (selon les critères d'évaluation de la morbidité aiguë du *National Cancer Institute* [version 3]) survenant le plus souvent (> 10 %) étaient les suivants : neutropénie, neutropénie fébrile, leucopénie et diarrhée¹⁶.

Dans l'étude CLÉOPATRA¹, les décès toxiques, soit à la suite d'une neutropénie fébrile ou d'une infection, ont été similaires dans les groupes pertuzumab et témoin avec respectivement 3 % et 2 % des patientes.

**SECTION 7. PRISE DE POSITION
D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES
D'EXPERTS**

En date du 3 février 2014 :

Afin de ne pas risquer que des subtilités échappent à la traduction, nous avons jugé plus prudent, lorsque cela était possible, de transcrire la citation exacte en anglais.

INESSS²²

En date du 3 février 2014 :

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

« L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire l'emballage combiné de PerjetaMC et d'HerceptinMC 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 ».

Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)²³:

En date du 1^{er} août 2013:

Recommandation conditionnelle à l'amélioration du ratio coûts-efficacité.

« *The pCODR Expert Review Committee (pERC) recommends funding pertuzumab in combination with trastuzumab and a taxane conditional on the cost-effectiveness being improved to an acceptable level. Funding should be for the palliative treatment of patients with HER2-positive unresectable locally recurrent or metastatic breast cancer with an ECOG status of 0 or 1, who have not received prior anti-HER2 therapy or chemotherapy for metastatic disease. (...) pERC made this recommendation because it was satisfied that there is an overall clinical benefit of pertuzumab. However, the Committee noted that pertuzumab could not be considered cost-effective at the submitted confidential price and the Economic*

Guidance Panel's estimates of range of incremental cost-effectiveness ratios. »

NICE (NHS)²⁴

Non recommandé selon le « Draft Guidance » (consulté en ligne le 11 décembre 2013). Le « Final Guidance » devrait être disponible au début de l'année 2014.

«Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel is not recommended within its marketing authorisation, that is, for treating people with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer who have not received previous anti-HER2 therapy or chemotherapy for their metastatic disease.

The Committee concluded that pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel offered a benefit in progression-free survival (PFS) and overall survival, although because of the immaturity of the overall survival data, the magnitude of the overall survival benefit was uncertain.

The Committee noted that the manufacturer's cost-effectiveness estimates for pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel were outside the range normally considered to be cost-effective use of NHS resources. It concluded that pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel would not be a cost-effective use of NHS resources for treating HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer compared with trastuzumab and docetaxel alone»

**SECTION 8. SOMMAIRE DES DONNÉES
PHARMACÉCONOMIQUES**

Les données budgétaires et pharmacoéconomiques sont présentées à l'annexe 2.

Coûts d'utilisation

Notons que le pertuzumab est disponible en trousse (contenant une fiole de 420 mg de pertuzumab et une fiole de 440 mg de trastuzumab) au coût de 5 917 \$ et seul au coût de 3 217 \$ pour une fiole de 420 mg. (Coût chez McKesson en date du 5 février 2014)

Médicaments	Coût (\$)
Pertuzumab (Perjeta ^{md})	1 ^{re} dose : 840 mg = 6 434 \$

	Doses subséquentes : 420 mg = 3 217 \$
Combinaison pertuzumab/trastuzumab (Pour une patiente de 75 kg)	1 ^{er} cycle : 10 170,36 \$* (avec dose de charge de trastuzumab de 8 mg/kg) Cycles subséquents : 6 019,27 \$* (avec dose de trastuzumab de 6 mg/kg)

*Ces coûts sont calculés en fonction de l'hypothèse selon laquelle il n'y a aucune perte de trastuzumab.

SECTION 9. ANALYSE / RECOMMANDATIONS

Le cancer du sein est l'une des principales causes de décès par cancer parmi les femmes. L'arrivée d'un nouveau médicament, comme le pertuzumab, qui permet d'augmenter la SSP et (possiblement) la SG avec un profil de toxicité supplémentaire fort acceptable est un élément à considérer. Cependant, le coût supplémentaire important que ce nouveau produit implique et l'impact budgétaire, autant du pertuzumab que de l'augmentation de l'utilisation de trastuzumab, doivent être pris en considération.

Faits à considérer

- ◆ Environ 6000 Québécoises reçoivent chaque année un diagnostic de cancer du sein. Cinq pour cent sont métastatiques au moment du diagnostic et environ 30 % le deviendront dans les 10 ans suivant le diagnostic initial.
- ◆ Quinze à vingt pourcent de tous les cancers du sein (jusqu'à 30 % selon certains auteurs) sont HER2-positif.^{3,4}
- ◆ Des augmentations de la SSP d'environ six mois ainsi que de la SG (les données de survie globale n'ont pas encore atteints la maturité) ont été démontrées lors de l'ajout du pertuzumab à la combinaison trastuzumab/docetaxel.

Avis scientifique du PGTM :

En regard de l'augmentation significative de la SSP et de la SG, le PGTM recommande l'ajout du pertuzumab à l'arsenal thérapeutique pour le traitement palliatif des patientes atteintes du cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement

avancé inopérable.

Afin d'être admissibles à recevoir le pertuzumab, les patientes devront :

- ne jamais avoir reçu de trastuzumab ou de chimiothérapie dans un contexte métastatique;
- présenter un statut de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1.

Une période d'au moins six mois devra s'être écoulée après la dernière dose de trastuzumab pour que les patientes ayant reçu cette molécule dans un contexte adjuvant soient admissibles à recevoir la combinaison pertuzumab / trastuzumab / docetaxel.

Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoéconomique :

Le PGTM reconnaît la valeur scientifique des données probantes, mais pour des motifs économiques les recommandations diffèrent de l'avis scientifique.

Considérant :

- Le coût supplémentaire important, soit 105 645 \$ en moyenne par patiente pour l'ajout de pertuzumab (de 7 395 154 à 9 191 155 \$ annuellement pour l'ensemble des quatre CHU);
- Que l'utilisation du trastuzumab en combinaison avec le pertuzumab prolonge la SSP de 6 mois, des coûts additionnels de 3 000 \$ par cycle de traitement, au nombre de 8 pour couvrir cette période de 6 mois, doivent être ajoutés également à la durée de traitement actuelle. Le coût de traitement actuel par patiente doit donc être majoré de 24 000 \$ par patiente pour tenir compte de l'usage de trastuzumab en première ligne de traitement métastatique du cancer du sein HER2+.
- Que l'INESSS a émis en date du 3 février 2014 un avis de refus – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable.

Le PGTM recommande de ne pas procéder à l'ajout du pertuzumab au formulaire thérapeutique des centres hospitaliers du Québec

SECTION 10. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante :

- Études cliniques de phase II ou III.
- Articles résumés, monographies pour la pharmacologie.
- Consensus d'experts.
- Avis d'organismes d'évaluation des technologies de la santé.
- Recherche de données économiques.

SECTION 11. AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du document PGTM

Ghislain Bérard, pharmacien,
Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke
(CHUS)

Révision du document PGTM

Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec

Nathalie Letarte, pharmacienne,
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
(CHUM)

Révision expert

Dre Louise Yelle, hémato-oncologue
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
(CHUM)

Titre du document : Pertuzumab (Perjeta^{md}) dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 23 janvier 2014

Les membres du comité scientifique du PGTM n'ont rapporté aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.

Membres du comité scientifique :

Ghislain Bérard, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dr Pierre Gaudreault, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Élaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM en : Mai 2014

**Disponible sur le site web du PGTM :
www.pgtm.qc.ca**

SECTION 12. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

Bibliographie

1. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2012;366:109-19.
2. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, et al. 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. *The Lancet Oncology* 2013;14:461-71.
3. Slamon D, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
4. Witton CJ, Reeves JR, Going JJ, Cooke TG, Bartlett JMS. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer. *The Journal of Pathology* 2003;200:290-7.
5. Société canadienne du cancer. In: *Statistiques 2013 sur le cancer*, Toronto, ON; 2013.
6. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet* 2005;365:1687-717.
7. Schott AF. Systemic treatment of metastatic breast cancer in women: Chemotherapy. In. Nov 2013 ed: www.uptodate.com; 2013.
8. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Trastuzumab With Vinorelbine Plus Trastuzumab As First-Line Therapy of Metastatic or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The HERNATA Study. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:264-71.
9. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:4265-74.
10. Santé Canada. Perjeta - Sommaire des motifs de décision. Disponible au : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2013_perjeta_158419-fra.php. Consulté en ligne le 11 décembre 2013.
11. BC Cancer Agency. Pertuzumab with Trastuzumab and Docetaxel for First-Line Treatment of Advanced HER2-positive Breast Cancer (UBRAVPTRAD). Systemic Therapy Update For Health Professional Who Care for Cancer Patients; 16(11) Disponible au : http://www.bccancerbcca/NR/rdonlyres/4478D9DB-662B-43C2-8839-6D3C374D3FAE/67316/STUpdateNovember2013_Final4pdf Site consulté le 12 décembre 2013.
12. Roche Canada. Cancer Care Ontario Adds PERJETA®-HERCEPTIN® Combo Pack for Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer to the Provincial Formulary. CNW - A Pr Newswire Company Disponible au : <http://www.newswire.ca/en/story/1278027/cancer-care-ontario-adds-perjeta-herceptin-combo-pack-for-treatment-of-her2-positive-metastatic-breast-cancer-to-the-provincial-formulary> Site consulté le 12 décembre 2013.
13. Saskatchewan Cancer Agency. Saskatchewan Cancer Agency Drug Formulary. site internet disponible au : <http://www.saskcancerca/Formulary%2011-29-2013> Nov 29 2013 p26 consulté le 13 décembre 2013.
14. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine* 2001;344:783-92.
15. Kümler I, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2014;40:259-70.
16. Roche Canada. Pertuzumab (PerjetaTM) - Monographie du produit. Edition du 12 avril 2013. Consulté en ligne: 11 décembre 2013.
17. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:1138-44.
18. ClinicalTrials.gov. A Two-cohort, Open-label, Multicenter Phase II Trial Assessing the Efficacy and Safety of Pertuzumab Given in Combination With Trastuzumab and Vinorelbine in First Line Patients With HER2-positive Advanced (Metastatic or Locally Advanced) Breast Cancer. Disponible au : <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01565083?term=pertuzumab+vinorelbine&rank=1>. Consulté le 11 décembre 2013.



Pertuzumab (Perjeta^{md})

dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif

19. ClinicalTrials.gov. A Study of a Combination of Trastuzumab and Capecitabine With or Without Pertuzumab in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (PHEREXA). Disponible au: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01026142?term=PHEREXA&rank=1>. Consulté le 11 décembre 2013.
20. Harbeck N, Wuerstlein R. Optimal Sequencing of Anti-HER2 Therapy Throughout the Continuum of HER2-Positive Breast Cancer: Evidence and Clinical Considerations. *Drugs* 2013;73:1665-80.
21. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Pertuzumab in Breast Cancer: A Systematic Review. *Clinical Breast Cancer* 2013;13:315-24.
22. INESSS. Perjeta et Herceptin Emballage combiné - Cancer du sein métastatique. Avis au ministre de l'Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS) - Pour la mise à jour des listes de médicaments du 3 février 2014
Disponible au
http://www.inesssqcca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2014/Avis_Innovateurs_2014_02_WEBpdfSite consulté en ligne le 4 février 2014:228-45.
23. Pan-Canadian Oncology Drug Review - pCODR Expert Review Committee. Final Recommendation for Pertuzumab (Perjeta) for Metastatic Breast Cancer. *Pan-Canadian Oncology Drug Review* 2013:1-9.
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Breast cancer (HER2 positive, metastatic) - pertuzumab (with trastuzumab and docetaxel): appraisal consultation document Disponible au: <http://guidancenice.org.uk/TAG/322/Consultation/DraftGuidance> Consulté en ligne le 11 décembre 2013.
25. Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR Final Economic Guidance Report - Pertuzumab (Perjeta) for MBC. 2013:1-10.

PRISE DE POSITION PRÉLIMINAIRE
Pertuzumab (Perjeta^{md})
pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif

ANNEXE 1 SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Baselga et coll. ¹ CLEOPATRA 2012	808	Phase III, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo	Cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement avancé, inopérable, ECOG = 0-1, patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie ou de trastuzumab dans un contexte métastatique *Après progression, les patients ne pouvaient pas recevoir de traitement à base de pertuzumab	PTD (Groupe pertuzumab) (n = 402) vs TD (Groupe témoin) (n = 404) jusqu'à progression, décès ou apparition d'un effet secondaire grave Docétaxel (D) : 75 mg/m ² (si bien toléré, pouvait être augmenté à 100 mg/m ²) toutes les 3 semaines pendant au moins 6 cycles (nombre médian de cycles = 8) Trastuzumab (T) : Dose de charge de 8 mg/kg, puis 6 mg/kg toutes les 3 semaines Pertuzumab (P) : Dose de charge de 840 mg, puis 420 mg toutes les 3 semaines	Analyse ITT Suivi médian de 19,3 mois dans les 2 groupes Survie sans progression Groupe pertuzumab = 18,5 mois Groupe témoin = 12,4 mois RRI = 0,62 ; IC 95 % 0,51-0,75 ; p < 0,001 Sous-groupe de patientes ayant reçu du trastuzumab en adjuvant ou néoadjuvant (n = 88) Groupe pertuzumab = 16,9 mois Groupe témoin = 10,4 mois RRI = 0,62 ; IC 95 % 0,35-1,07 Sous-groupe de patientes n'ayant pas reçu de trastuzumab en adjuvant ou néoadjuvant (n = 288) Groupe pertuzumab = 21,6 mois Groupe témoin = 12,6 mois RRI = 0,60 ; IC 95 % 0,43-0,83 Survie globale à 19,3 mois Groupe pertuzumab = 82,8 % Groupe témoin = 76,4 % RRI = 0,64 ; IC 95 % 0,47-0,83 ; p = 0,005 NNT = 15,6 Taux de réponses objectives Groupe pertuzumab = 80,2 % Groupe témoin = 69,3 %	Effets indésirables (Grade 3 ou +) Groupe pertuzumab : Neutropénie = 48,9 % Neutropénie fébrile = 13,8 % Diarrhée = 7,9 % Dysfonction VG = 1,2 % Groupe témoin Neutropénie = 45,8 % Neutropénie fébrile = 7,6 % Diarrhée = 5,0 % Dysfonction VG = 2,8 % NNH (neutropénie fébrile) = 16 Le PGTM considère cette étude comme étant de qualité du point de vue méthodologique et comportant un risque de biais minime.

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Swain et coll. ² Analyse subséquente des résultats de CLEOPATRA 2013	808	Phase III, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo	Cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement avancé, inopérable, ECOG = 0-1, patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie ou de trastuzumab dans un contexte métastatique *Après progression, les patientes ne pouvaient pas recevoir de traitement à base de pertuzumab	PTD (Groupe pertuzumab) (n = 402) vs TD (Groupe témoin) (n = 404) jusqu'à progression, décès ou apparition d'un effet secondaire grave Docétaxel (D) : 75 mg/m ² (si bien toléré pouvait être augmenté à 100 mg/m ²) à toutes les 3 semaines pendant au moins 6 cycles (nombre médian de cycles = 8) Trastuzumab (T) : Dose de charge de 8 mg/kg, puis 6 mg/kg toutes les 3 semaines Pertuzumab (P) : Dose de charge de 840 mg, puis 420 mg toutes les 3 semaines	Analyse ITT Suivi médian : - 30,1 mois dans le groupe témoin - 29,7 mois dans le groupe pertuzumab Survie globale médiane Groupe pertuzumab = non atteint (IC 95 % 42,4 – non atteint) Groupe témoin = 37,6 mois (IC 95 % 34,3 – non atteint) Survie globale estimée selon la courbe Kaplan-Meier À 1 an Groupe pertuzumab = 94,4 % IC 95 % 91,8 – 96,5 Groupe témoin = 89,0 % IC 95 % 85,9 - 92,1 À 2 ans Groupe pertuzumab = 80,7 % IC 95 % 76,7 – 84,6 Groupe témoin = 69,4 % IC 95 % 64,7 – 74,1 À 3 ans Groupe pertuzumab = 65,8 % IC 95 % 59,8 – 71,7 Groupe témoin = 50,4 % IC 95 % 43,8 – 57,1 NNT à 3 ans = 6,5 Survie sans progression Groupe pertuzumab = 18,7 mois Groupe témoin = 12,4 mois RRI = 0,62 ; IC 95 % 0,51-0,75 ; p < 0,001 Taux de réponse objective Groupe pertuzumab = 80,2 % Groupe témoin = 69,3 % IC 95 % 4,2-17,5 ; p = 0,0011	Effets indésirables (Grade 3 ou +) Groupe pertuzumab : Neutropénie = 49 % Neutropénie fébrile = 13 % Diarrhée = 9 % Dysfonction VG symptomatique = 1 % Groupe témoin Neutropénie = 46 % Neutropénie fébrile = 7 % Diarrhée = 5 % Dysfonction VG symptomatique = 2 % NNH (neutropénie fébrile) = 16

PRISE DE POSITION PRÉLIMINAIRE
Pertuzumab (Perjeta^{md})
pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Baselga et coll. ¹⁷ 2010	66	Phase II ouvert, à bras unique	Cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement avancé, inopérable, patientes ayant reçu du trastuzumab dans un contexte métastatique	PT (les patientes ne semblaient pas recevoir de chimiothérapie supplémentaire) Trastuzumab (T) : Dose de charge de 8 mg/kg, puis 6 mg/kg toutes les 3 semaines Pertuzumab (P) : Dose de charge de 840 mg, puis 420 mg toutes les 3 semaines	Nombre médian de cycles reçus = 9 (écart 1 à 26) Taux de réponse objectif : 24,2 % Réponse complète = 5 patientes (7,6 %) Réponse partielle = 11 patientes (16,7 %) Taux de bénéfice clinique : 50 % Réponse complète = 5 patientes (7,6 %) Réponse partielle = 11 patientes (16,7 %) Maladie stable = 17 patientes (25,8 %) Survie sans progression médiane = 5,5 mois (écart 0,9 à 17,0 mois)	Effets indésirables (Grade 3 ou +) : Diarrhée = 2 patientes Infection = 1 patiente Rash = 1 patiente

Lexique : ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IC = Intervalle de confiance; ITT = Intention de traiter (*Intent to treat*); RRI = Rapport des risques instantanés (*Hazard ratio*); NNT = nombre de patientes à traiter pour voir une différence de un événement (*number needed to treat*); NNH = nombre de patientes à traiter pour provoquer un effet indésirable grave supplémentaire (*number needed to harm*); VG = Ventricule gauche

ANNEXE 2 DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES ET IMPACT BUDGÉTAIRE

Données pharmacoéconomiques

Si l'on se base sur les résultats globaux de l'étude de Swain et coll.² et que l'on administre la combinaison jusqu'à la progression de la maladie (moyenne de 24 cycles dans l'étude), il en coûterait 148 614 \$ par patiente par rapport à 42 968 \$ pour du trastuzumab seul (moyenne de 15 cycles dans l'étude), soit une augmentation de 105 645 \$ pour une augmentation de la SSP de 6,3 mois. (Afin de faciliter le calcul, nous avons exclu le coût de la chimiothérapie [docetaxel dans le cas présent].)

	Pertuzumab/Trastuzumab	Trastuzumab
N ^{bre} de cycles ²	24	15
SSP ²	18,7 mois	12,4 mois
Coût total*	148 614 \$	42 968 \$
Différence de 105 645 \$ pour une SSP de 6,3 mois		

*Pour un patient de 75 kg

Dans un contexte canadien, selon la meilleure estimation de l'Economic Guidance Panel du pCODR²⁵, le rapport coût-efficacité différentiel (*incremental cost-effectiveness ratio* [ICER]) se situerait entre 262 263 et 303 726 \$ par année de vie ajustée pour la qualité de vie (AVAQ) (*quality adjusted life-year* [QALY]) gagnée lorsque le pertuzumab est ajouté à la combinaison trastuzumab / docetaxel.

Cette estimation est basée sur :

- des coûts supplémentaires se situant entre 100 699 et 117 932 \$ (incluant le coût des médicaments, les coûts d'administration, le traitement des effets secondaires et le coût des traitements subséquents).
- un effet clinique entre 0,332 et 0,450 AVAQ (analyse comprenant les gains en SSP et après la progression, ainsi qu'un léger avantage de qualité de vie des patientes recevant du pertuzumab).

La section qui suit a été tirée textuellement du documents de l'INESSS paru le 3 février 2014²²

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 pour cette indication. Notamment les ratios coût-efficacité suivants ont été considérés :

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

Ces ratios doivent être interprétés chacun comme étant les coûts supplémentaires de l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab / docetaxel pour obtenir une unité additionnelle des variables d'efficacité retenues. Les coûts considérés proviennent du scénario de base de l'INESSS ayant permis l'estimation des ratios coût-utilité.

Pertuzumab (Perjeta^{md})

dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif

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 leurs parts, les ratios en coûts par personne en vie à un, deux ou trois ans sont jugés au-delà des valeurs habituellement observées pour d'autres ratios impliquant des paramètres d'efficacité secondaires.

Conclusion sur les aspects économiques et pharmacoéconomiques

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

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

Coût d'opportunité lié à l'inscription du pertuzumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 11 368 435 \$²²

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

Impact budgétaire

L'impact budgétaire présenté dans cette section concerne l'ensemble des cinq CHU afin d'éviter toute identification d'un CHU en particulier et toute comparaison entre les établissements.

Pertuzumab (Perjeta^{md})

dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif

Impact budgétaire prenant en compte l'augmentation moyenne de 105 645 \$ par patiente

	Nombre de patientes	Impact budgétaire
Total des cinq CHU	70 à 87	7 395 150 à 9 191 115

Impact budgétaire global prenant en compte le coût total de la combinaison trastuzumab / pertuzumab, soit 148 600 \$ en moyenne par patiente (excepté le coût du docétaxel)

	Nombre de patientes	Impact budgétaire
Total des cinq CHU	70 à 87	10 402 000 à 12 928 200\$

ANNEXE 3

Définitions

RRI = Rapport des risques instantanés (*Hazard ratio*)

IC = Intervalle de confiance

Statut de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Échelle et critères utilisés par les médecins traitants et les chercheurs pour déterminer la progression de la maladie et la manière dont cette dernière affecte la qualité de vie des patients

Grade	Statut de performance
0	Capable d'avoir une activité normale sans restriction.
1	Activité physique discrètement réduite mais ambulatoire. Capable d'un travail léger ou de nature sédentaire (ex : travaux domestiques légers, travail de bureau).
2	Ambulatoire, indépendant, mais incapable de travailler. Debout plus de 50 % du temps d'éveil.
3	Capable uniquement de satisfaire ses propres besoins. Confiné au lit ou à une chaise plus de 50 % du temps d'éveil.
4	Invalide, ne pouvant plus satisfaire seul à ses propres besoins. Alité ou confiné à une chaise toute la journée.
5	Décédé

Traduction du site www.ecog.org/general/perf_stat.html