



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

# ANALYSE DESCRIPTIVE DE L'UTILISATION DU PERTUZUMAB- TRASTUZUMAB DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN METASTATIQUE DANS LES CHU DU QUÉBEC

## PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

---

*Analyse descriptive*  
*Rapport PGTM*

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



---

Approuvé par le PGTM le 1<sup>er</sup> mars 2019

## ***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 novembre de l'année 2018. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou de retirer les documents qui apparaissent sur son site suite à la publication de nouvelles données.

## TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ .....	4
QUESTION DÉCISIONNELLE ET QUESTION D'ÉVALUATION .....	6
SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE .....	7
1.1 BUTS ET OBJECTIFS .....	7
1.2 MÉTHODOLOGIE .....	7
SECTION 2. RÉSULTATS : DESCRIPTION DE LA POPULATION .....	9
SECTION 3. RÉSULTATS - UTILISATION DU PERTUZUMAB POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE .....	15
SECTION 4. ANALYSE ET COMMENTAIRES .....	31
4.1 GÉNÉRALITÉS .....	31
4.2 THE CLINICAL EVALUATION OF PERTUZUMAB AND TRASTUZUMAB : ÉTUDE CLÉOPATRA .....	31
4.3 POPULATION .....	31
4.4 TRAITEMENT .....	32
4.5 EFFICACITÉ DU TRAITEMENT .....	33
4.6 EXPOSITION AU TRAITEMENT .....	33
4.7 FRACTION D'ÉJECTION .....	33
4.8 INNOCUITÉ .....	34
4.9 POPULATION ÂGÉE .....	34
4.10 LIMITES DE L'ÉTUDE .....	35
SECTION 5. CONCLUSION .....	36
SECTION 6. AUTEURS ET RÉVISEURS .....	37
SECTION 7. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES .....	38

## **RÉSUMÉ**

---

### **Contexte**

Le traitement standard de première intention du cancer du sein HER2-positif métastatique consiste à combiner le trastuzumab et le pertuzumab à une chimiothérapie (habituellement une taxane). Le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) a déjà publié une évaluation sommaire de l'utilisation du pertuzumab pour le traitement de première intention du cancer du sein au stade métastatique (disponible sur le site internet [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca))<sup>1</sup>. Le médicament ayant été mis graduellement à la disposition des centres hospitaliers universitaires (CHU) à compter de l'été 2015, le PGTM a voulu procéder à une analyse descriptive (AD) de la manière dont on prescrit le pertuzumab dans les CHU du Québec.

### **Méthodologie et but**

L'étude a pour but de revoir le dossier des patientes ayant été traitées avec le pertuzumab / trastuzumab entre le 1<sup>er</sup> juillet 2015 et le 31 mars 2017 afin de réaliser une AD de son utilisation pour le traitement de la maladie métastatique. Les patientes étaient suivies jusqu'au 31 mai 2017 inclusivement. La collecte de données rétrospective a été effectuée au cours de l'été 2017 à partir des informations inscrites dans les dossiers médicaux des patientes.

### **Résultats**

- Un total de 86 patientes, dont l'âge médian était de 56 ans, ont été traitées avec pertuzumab / trastuzumab pour un cancer du sein métastatique. La clientèle âgée de plus de 70 ans représentait 12,8 % de la population.
- Soixante-quatorze patientes (86 %) ont reçu le pertuzumab / trastuzumab en première intention de traitement de la maladie métastatique et 17 patientes (19,8 %) avaient déjà amorcé un traitement avec une combinaison de trastuzumab et de chimiothérapie avant que le pertuzumab ne soit ajouté à la combinaison au moment de l'approbation par l'INESSS en juillet 2015.
- Parmi les 84 patientes ayant reçu initialement le pertuzumab en combinaison avec une chimiothérapie, le docétaxel était l'agent administré à 51 patientes (60,7 %).
- Au moment d'amorcer le traitement, seulement la moitié des patientes avait un statut de performance documenté de 0 ou 1 selon l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Douze patientes (14 %) présentaient un statut de performance ECOG de 2, 3 ou 4, mais cette information n'a pu être retrouvée dans le dossier de 31 patientes (36 %).
- Au début du traitement, 87,2 % des patientes ont obtenu une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Une seule patiente avait alors une FEVG inférieure à 50 %. La FEVG de cinq patientes n'a jamais été mesurée, que ce soit avant, pendant ou après le traitement.
- Durant la phase de traitement combinée à la chimiothérapie, 54 patientes (62,8 %) ont présenté au moins un effet indésirable ayant engendré une conséquence : arrêt du médicament en cause (39,5 %), consultation à l'urgence (22,1 %) ou hospitalisation (16,3 %). Deux patientes ont nécessité l'ajout de filgrastim en prophylaxie secondaire en raison d'une neutropénie. La proportion de patientes ayant reçu le filgrastim en prophylaxie primaire n'était toutefois pas connue.
- Comparativement à la population globale, les interruptions de traitement ont été deux fois plus nombreuses parmi les patientes âgées de plus de 70 ans. Le taux d'abandon du traitement en

raison d'effets indésirables a également été significativement plus élevé dans cette population, comparativement à celle âgée d'au plus 70 ans (62,5 % vs 8 %). Ces interruptions sont survenues durant la phase de traitement combinée à la chimiothérapie, sauf pour une patiente.

- A la fin de la collecte des données, la durée de traitement médiane de l'ensemble des patientes était de 33 semaines (11 doses).
- À la fin de la période de collecte, 31 patientes (36 %) avaient obtenu une réponse clinique (réponse complète ou partielle), la maladie de 12 (13,9 %) patientes était stable, alors que celle de 24 patientes (27,9 %) avait progressé. La réponse de 19 patientes (22,1 %) était impossible à qualifier, soit en raison du traitement entrepris moins de deux mois auparavant ou interrompu après deux mois ( $n = 15$ ) ou encore parce que l'évaluation n'avait pas été consignée ou réalisée ( $n = 4$ ).
- Vingt-cinq patientes (29,1 %) ont reçu au moins un traitement subséquent pour le cancer du sein métastatique.
- Quatorze patientes (16,3 %) sont décédées au cours de l'étude. Le pourcentage de décès des patientes âgées de plus de 70 ans s'est élevé à 45,5 %.
- Les patientes de notre cohorte ont été suivies pendant une période médiane de 7,6 mois avant leur décès ou leur perte au suivi. En date du 31 mai 2017, 72 patientes (83,7 %) étaient toujours en vie. Par contre, les résultats de survie n'étaient pas assez matures pour pouvoir conclure sur cet aspect.

#### **Recommandations scientifiques du PGTM**

À la lumière des résultats obtenus pour la population recevant le pertuzumab, il est possible d'émettre les recommandations suivantes :

- Veiller à ce que le statut de performance (ECOG) des patientes soit évalué rigoureusement et consigné tout au long du traitement et que seules les patientes avec un statut ECOG de 0-1 soient admissibles ; l'ajout d'un espace consacré à l'inscription du statut ECOG sur les ordonnances préimprimées pourrait être envisagé par les CHU;
- Laisser le choix entre le docétaxel et le paclitaxel au prescripteur, puisque les données ne montrent pas de différence du taux de réponse et de stabilisation de la maladie (49 % vs 46,9 %);
- Veiller à ce que chaque patiente ait une imagerie cardiaque de base pour documenter la FEVG avant le début du traitement, et que cette évaluation soit effectuée à une fréquence appropriée pendant et jusqu'à 24 mois après un traitement avec pertuzumab;
- Étant donné les toxicités présentées par les patientes de notre étude âgées de plus de 70 ans, qui ont engendré une conséquence (81,8 % vs 62,8 % dans la population globale durant la phase initiale et 27,3 % vs 9,3 % dans la phase d'entretien), sensibiliser les cliniciens à l'importance de cibler les patientes capables de tolérer cette combinaison d'agents en prenant en considération leur statut de performance, les comorbidités et les risques d'interactions médicamenteuses en cas de polypharmacie;
- Améliorer l'inscription au dossier médical des informations relatives au diagnostic, à la réponse au traitement, de même qu'aux toxicités et à leur prise en charge;
- Réaliser une étude de suivi afin d'objectiver la survie sans progression et la survie globale avec des données plus matures.

## **QUESTION DÉCISIONNELLE ET QUESTION D'ÉVALUATION**

---

### **Question décisionnelle**

Comment est utilisé le pertuzumab pour la clientèle traitée avec cette molécule en combinaison avec le trastuzumab pour un cancer du sein métastatique dans un CHU du Québec?

### **Question d'évaluation**

1. Quel est le bénéfice clinique pour les patientes ainsi que le taux de progression dans la population traitée avec pertuzumab / trastuzumab pour un cancer du sein métastatique;
2. Quelle est la toxicité liée à l'utilisation du pertuzumab / trastuzumab (associés ou non à une chimiothérapie), de même que l'impact sur le traitement?
3. Les données obtenues chez la population traitée dans les CHU du Québec sont-elles comparables à celles disponibles dans le cadre de l'étude clinique pivot CLÉOPATRA?

## SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

---

### 1.1 Buts et objectifs

Décrire l'utilisation du pertuzumab / trastuzumab dans les quatre CHU du Québec traitant une population adulte atteinte de cancer. Les objectifs plus précisément visés sont les suivants :

- Décrire la population ayant reçu le pertuzumab / trastuzumab dans les CHU du Québec offrant des soins aux adultes ;
- Décrire et comparer les modalités de prescription du pertuzumab / trastuzumab en fonction des critères de l'INESSS (ECOG 0-1; en combinaison avec le docétaxel; absence de progression de la maladie);
- Documenter le bénéfice clinique (taux de réponses et de stabilisation de la maladie) ainsi que le taux de progression dans la population traitée;
- Déterminer la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) (en date du 31 mai 2017) dans la population traitée;
- Documenter la fréquence des évaluations (radiologique / médicale / fraction d'éjection) durant le traitement;
- Documenter les causes d'interruption du traitement;
- Décrire les effets indésirables liés à l'utilisation du pertuzumab / trastuzumab (associés ou non à une chimiothérapie), de même que l'impact sur le traitement;
- Comparer les données analysées ci-dessus à la littérature disponible sur le pertuzumab / trastuzumab pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif.

### 1.2 Méthodologie

Se reporter au protocole disponible sur le site du PGTM à <https://pgtm.qc.ca>

#### Population

- Patientes adultes traitées dans l'un des quatre CHU et ayant reçu au moins une dose de pertuzumab / trastuzumab entre le 1<sup>er</sup> juillet 2015 et le 31 mars 2017 inclusivement.
- Toutes les patientes ont été incluses dans l'étude à l'exception de celles traitées dans le cadre d'une étude clinique ou dont l'administration des doses avait été effectuée à l'extérieur du CHU.

#### Échantillonnage

Aucun.

#### Collecte de données

La collecte de données rétrospective a été effectuée à partir des informations retrouvées dans le dossier du patient. Outre le dossier médical (papier ou électronique le cas échéant), les notes cliniques parallèles des divers intervenants (pharmaciens, infirmières), les résultats de tests de laboratoire ainsi que tout document pertinent ont pu être consultés pour le recueil d'information. La colligation des renseignements recueillis dans les dossiers a eu lieu sur un formulaire papier. Par la suite, la saisie des données a été effectuée localement par chacun des centres hospitaliers dans la base de données Access - version 2013.

Des étudiants en pharmacie ont réalisé la collecte de données sous la supervision de l'un des pharmaciens coordonnateurs de chaque CHU. Chaque coordonnateur devait veiller à la qualité des données fournies par les étudiants en révisant un nombre approprié de dossiers.

#### Analyse

L'analyse des informations saisies par chacun des CHU et rassemblées dans le fichier Access a fourni les résultats présentés dans ce rapport.

#### Confidentialité

Les informations de chacun des CHU ont été transmises de façon anonymisée au centre responsable de l'analyse (se reporter au protocole disponible sur le site du PGTM).

Le rapport de cette étude rendu public ne contient que les données agglomérées des quatre CHU. Chacun des CHU a reçu un rapport individuel contenant ses données accompagnées des résultats globaux.



## SECTION 2. RÉSULTATS : DESCRIPTION DE LA POPULATION

Au total, 86 patientes ont été traitées avec pertuzumab / trastuzumab pour un cancer du sein métastatique dans l'un des quatre CHU offrant des soins aux adultes entre le 1<sup>er</sup> juillet 2015 et le 31 mars 2017.

L'âge médian était de 56 ans et l'intervalle interquartile, de 49 à 64 ans (population âgée entre 32 et 78 ans). Au total, 15 patientes étaient âgées de plus de 65 ans, dont trois de plus de 75 ans. La quasi-totalité des patientes présentaient une surexpression du récepteur HER2 (85 sur 86 [98,8 %]), alors que le statut d'une patiente était équivoque. Au moment d'entreprendre le traitement, seulement la moitié des patientes avait un statut ECOG documenté de 0 ou 1 (43 patientes sur 86 [50 %]), alors que 12 patientes avaient un statut ECOG de 2, 3 ou 4. De ces 12 patientes, trois étaient âgées de plus de 70 ans. Il est à noter par contre que le score n'a pu être retrouvé dans le dossier de 31 patientes (36 %).

**Tableau 1.** Caractéristiques générales de l'ensemble des patientes au début du traitement par pertuzumab / trastuzumab

CARACTÉRISTIQUES	NOMBRE DE PATIENTES PGTM (n =86)	
Âge médian (intervalle)	56 ans (32-78)	
	Patientes de 66 à 70 ans	4 (4,7 %)
	Patientes de 71 à 75 ans	8 (9,3 %)
	Patientes de plus de 75 ans	3 (3,5 %)
<b>Statut des récepteurs hormonaux</b>	Estrogène (+) et progestérone (+)	22 (25,6 %)
	Estrogène (-) et progestérone (-)	35 (40,7 %)
	Estrogène (+) et progestérone (-)	27 (31,4 %)
	Autre <sup>1</sup> ou inconnu	2 (2,3 %)
<b>Statut des récepteurs HER2</b>	HER2+	85 (98,8 %)
	Équivoque	1 (1,2 %)
<b>ECOG</b>	0	31 (36 %)
	1	12 (14 %)
	2	9 (10,5 %)
	3	2 (2,3 %)
	4	1 (1,2 %)
	NSP	31 (36 %)

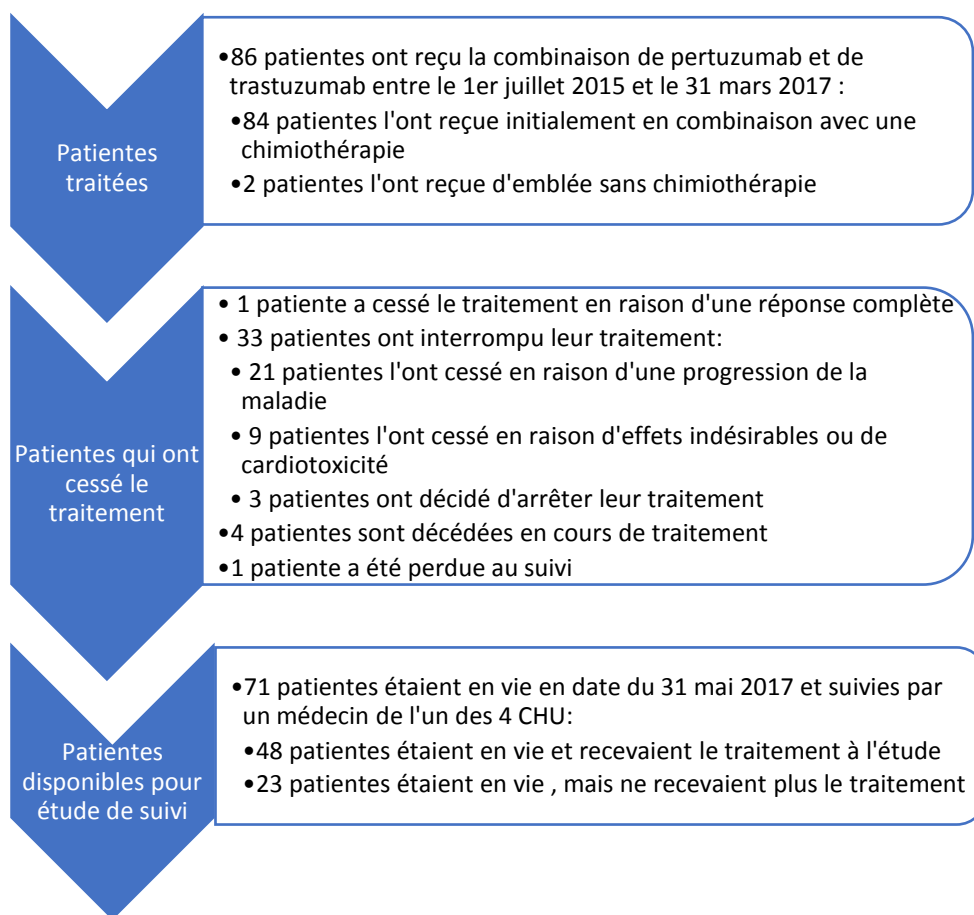
**Légende**

<sup>1</sup> Autre statut hormonal : une patiente avec estrogène (-) et progestérone (+)

En date du 31 mai 2017, 48 patientes poursuivaient leur traitement par pertuzumab / trastuzumab (55,8 %), alors que 38 patientes l'avaient cessé (quatre décès en cours de traitement avec le pertuzumab associé ou non à la chimiothérapie [4,6 %], un traitement terminé [traitement cessé en raison d'une réponse] [1,2 %] et 33 arrêts de traitement [38,4 %]). Les principales raisons d'interruption du traitement par le pertuzumab sont les suivantes : une progression de la maladie dans 63,6 % des cas (21 sur 33) ou encore en raison de la présence d'un effet indésirable (21,2 %) (7 sur 33). Une cardiotoxicité ou la décision de la patiente figurent parmi les autres raisons motivant l'arrêt du traitement (tableau 2). Au total, 14 patientes (16,3 %) ayant reçu du pertuzumab sont décédées pendant la période à l'étude, quatre alors qu'elles étaient toujours en traitement actif avec le pertuzumab et 10 (11,6 %) dans la période qui a suivi l'arrêt des traitements avec la combinaison pertuzumab / trastuzumab. La quasi-totalité des décès était liée à la progression ou à des complications du cancer du sein métastatique.

La clientèle âgée de plus de 70 ans représente 12,8 % de la population. Comparativement à la population globale, le pourcentage de patientes dont le traitement a été interrompu était deux fois plus élevé (81,8% vs 38,4 %). Le taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables a été significativement plus élevé dans cette clientèle par rapport au groupe âgé d'au plus 70 ans (62,5 % vs 8 %). Les interruptions en raison d'effets indésirables sont survenues durant la phase de traitement combinée à la chimiothérapie, sauf pour une patiente. Le pourcentage de décès en date du 31 mai 2017 était également plus élevé parmi les patientes âgées de plus de 70 ans comparativement au groupe âgé d'au plus 70 ans (45,5 % vs 12 %). Étant donné ces observations, certains résultats propres à ce sous-groupe de patientes seront présentés, bien qu'ils n'aient pas été initialement prévus au protocole.

**Figure 1 : Patientes à l'étude**



**Tableau 2.** Statut des patientes à la fin de la période de collecte (en date du 31 mai 2017)

<b>STATUT</b>	<b>NOMBRE DE PATIENTES PGTM (n = 86)</b>	<b>patientes de plus de 70 ans (n = 11)</b>	<b>patientes d'au plus 70 ans (n = 75)</b>
Traitement en cours	48 (55,8 %)	2/11 (18,2 %)	46/75 (61,3 %)
Traitement cessé pour cause de décès en cours de traitement	4* (4,6 %)	1/11 (9,1 %)	3/75 (4 %)
Traitement terminé (en raison d'une réponse)	1 (1,2 %)	0	1/75 (1,3 %)
Traitement interrompu	33 (38,4 %)	8/11 (81,8 %)	25/75 (33,3 %)
<b>RAISON DE L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT</b>	<b>NOMBRE DE PATIENTES PGTM (n = 33)</b>	<b>patientes de plus de 70 ans (n = 8)</b>	<b>patientes d'au plus 70 ans (n = 25)</b>
Progression de la maladie / traitement non efficace	21/33 (63,6 %)	2/8 (25 %)	19/25 (76 %)
Cardiotoxicité	2/33 (6,1 %)	0	2/25 (8 %)
Retrait de la patiente	3/33 (9,1 %)	1/8 (12,5 %)	2/25 (8 %)
Arrêt pour effets indésirables (autres que cardiotoxicité)	7/33** (21,2 %)	5/8 (62,5 %)	2/25 (8 %)
<b>NOMBRE DE DÉCÈS</b>	<b>NOMBRE DE PATIENTES PGTM (n = 86)</b>	<b>patientes de plus de 70 ans (n = 11)</b>	<b>patientes d'au plus 70 ans (n = 75)</b>
Nombre de décès à la fin de la période de collecte (%)	14/86 <sup>1a</sup> (16,3 %)	5/11 <sup>1b</sup> (45,5 %)	9/75 (12 %)
<b>RAISON DU DÉCÈS</b>	<b>NOMBRE DE PATIENTES PGTM (n = 14)</b>	<b>patientes de plus de 70 ans (n = 5)</b>	<b>patientes d'au plus 70 ans (n = 9)</b>
Complication / progression de la maladie	13/14 <sup>2a</sup> (92,9 %)	5/5 (100 %)	7/9 <sup>2b</sup> (77,8 %)

**Légende :**

\* Les décès sont tous survenus durant la phase de traitement combinée à la chimiothérapie, à l'exception de l'un d'eux.

\*\* Les interruptions en raison d'effets indésirables sont toutes survenues durant la phase de traitement combiné à la chimiothérapie, sauf l'une d'elles.

<sup>1a-1b</sup> Une patiente perdue de vue, on ignore si elle est décédée

<sup>2a-2b</sup> Une patiente dont on ignore la raison du décès

**Tableau 3.** Historique du traitement du cancer du sein métastatique pour la population traitée par pertuzumab / trastuzumab

	<b>NOMBRE DE PATIENTES PGTM (n = 86)</b>
<b>Combinaison pertuzumab / trastuzumab utilisée en première intention de traitement*</b>	69 (80,2 %)
<b>Traitement antérieur de première intention pour la maladie métastatique</b>	17 (19,8 %)
Hormonothérapie	9/17
Chimiothérapie	8/17
<b>Traitement antérieur de deuxième intention pour la maladie métastatique</b>	7 (8,1 %)
Hormonothérapie	3/7
Chimiothérapie	4/7
<b>Traitement antérieur de troisième intention ou plus pour la maladie métastatique</b>	2** (2,3 %)
Hormonothérapie	1/4
Chimiothérapie	3/4
<b>Traitement débuté avec le trastuzumab en monothérapie avant la combinaison pertuzumab / trastuzumab</b>	17 (19,8 %)
<b>Durée moyenne de traitement avec trastuzumab en monothérapie***</b>	85,8 jours
<b>Progression sous trastuzumab en monothérapie</b>	7/17 (41,2 %)

**Légende:**

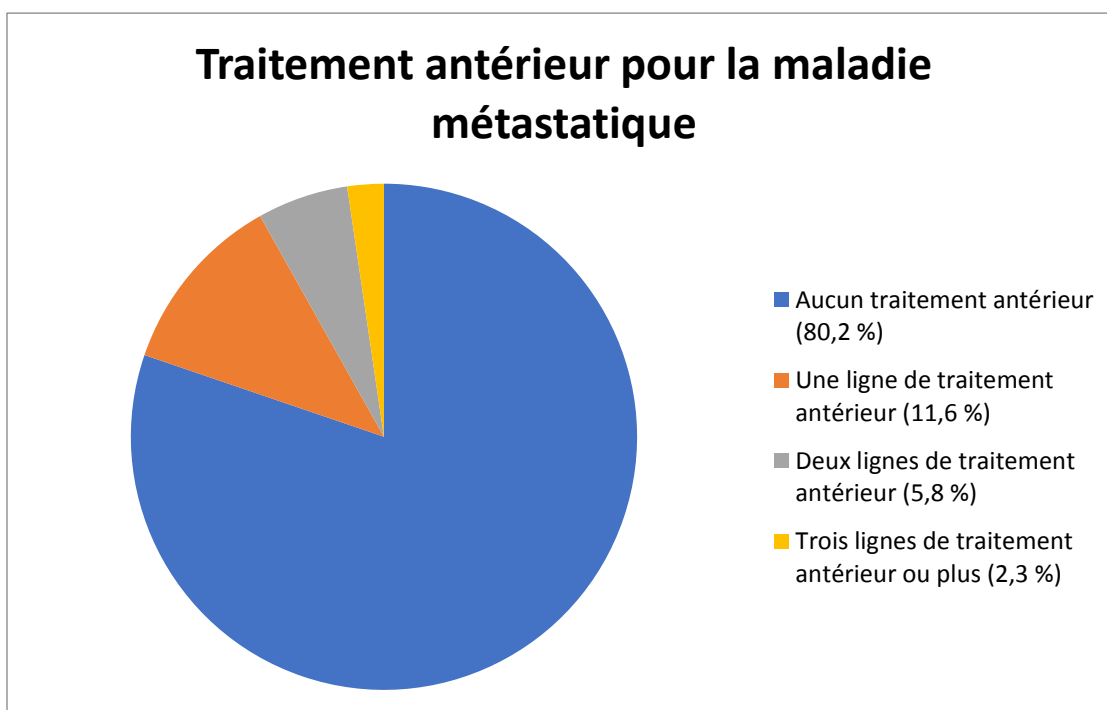
\* Si l'on inclut les six patientes n'ayant reçu qu'une hormonothérapie préalablement au traitement par pertuzumab / trastuzumab, ce pourcentage s'élève à 87,2 %.

\*\* Deux patientes ont chacune reçu un traitement antérieur de troisième et de quatrième intention (4 traitements au total)

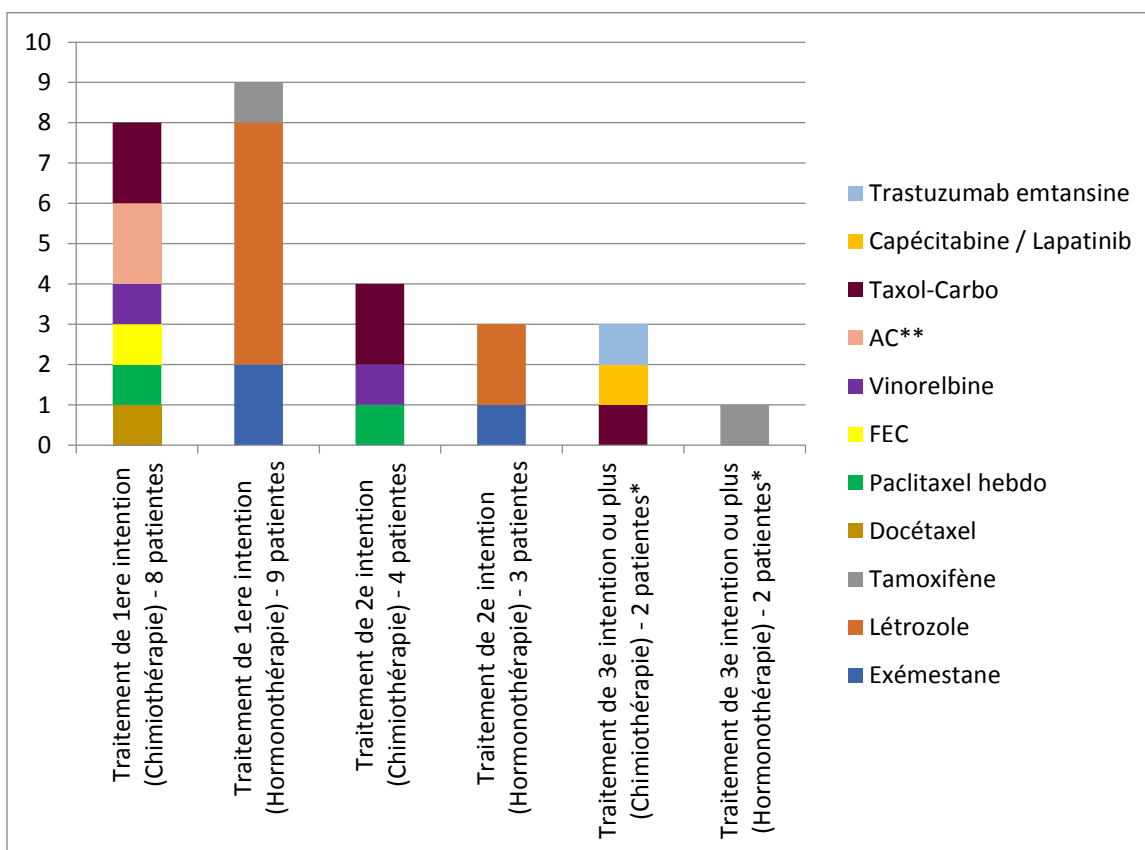
\*\* Deux patientes exclues, car elle avait entrepris le traitement de trastuzumab depuis plus de 24 mois

Soixante-neuf patientes (80,2 %) n'avaient pas reçu de traitement dans un contexte métastatique avant de commencer un traitement avec une combinaison de chimiothérapie, de pertuzumab et de trastuzumab. Les 17 autres (19,8 %) avaient déjà reçu un ou plusieurs traitements antérieurement : dix patientes avaient reçu un seul traitement (11,6 %), cinq (5,8 %) en avaient reçu deux et les deux autres (2,3 %) avaient reçu jusqu'à quatre traitements antérieurs (voir tableau 3 et figure 1). De plus, au moment de l'approbation par l'INESSS en juillet 2015, ces patientes avaient déjà amorcé un traitement avec une combinaison de trastuzumab et de chimiothérapie depuis environ trois mois en moyenne avant que le pertuzumab ne soit ajouté à la thérapie.

**Figure 2.** Historique du traitement du cancer du sein métastatique dans la population traitée par pertuzumab / trastuzumab



**Figure 3.** Nombre de traitements – et leur description – reçus par les patientes dans le cadre d’une maladie métastatique selon l’intention de traitement avant la première administration de la combinaison pertuzumab / trastuzumab



**Légende :**

\* Deux patientes ont chacune reçu un traitement antérieur de troisième et de quatrième intention (4 au total)

\*\* AC = traitement néoadjuvant prescrit, mais ensuite, maladie confirmée comme étant métastatique après 1 ou 2 cycles

La plupart des traitements donnés à ces 17 patientes, à l’exception de ceux contenant une anthracycline, le lapatinib ou le trastuzumab emtansine, étaient associés au trastuzumab.

Dans la population des patientes de plus de 70 ans, une seule (sur 11 [9,1 %]) a reçu une hormonothérapie en traitement de première intention comparativement à 16 (sur 75 [21,3 %]) dans la population âgée d’au plus 70 ans.

### SECTION 3. RÉSULTATS - UTILISATION DU PERTUZUMAB POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE

Le libellé du pertuzumab dans la *Liste de médicaments – Établissement* de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) précise que la combinaison de trastuzumab et de pertuzumab doit être donnée avec le docétaxel (pour mimer le protocole de l'étude CLÉOPATRA) alors que dans les autres provinces canadiennes, le pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) permet la combinaison avec une taxane. Parmi les 84 patientes ayant reçu initialement le pertuzumab en combinaison avec une chimiothérapie, le docétaxel a été l'agent administré à 51 patientes (60,7 %). Quant aux 33 autres patientes, le paclitaxel a été prescrit à 32 patientes, alors qu'une patiente a reçu de la vinorelbine. Les raisons motivant le choix d'une chimiothérapie autre que le docétaxel ont été répertoriées, mais il a été impossible de déterminer la raison ayant motivé une combinaison autre que le docétaxel avec le pertuzumab / trastuzumab administrée à la grande majorité des patientes (24 cas). La difficulté de trouver cette information peut être attribuée au protocole rétrospectif et à l'absence de d'inscription du motif dans les dossiers médicaux. Un seul dossier faisait mention d'une intolérance antérieure au docétaxel.

**Tableau 4.** Chimiothérapie initiale associée au pertuzumab/trastuzumab

CHIMIOTHÉRAPIE ASSOCIÉE AU PERTUZUMAB / TRASTUZUMAB	NOMBRE DE PATIENTES PGTM (n = 84) <sup>1</sup>
Docétaxel	51 (60,7 %)
Paclitaxel	32 (38,1 %)
Vinorelbine	1 (1,2 %)
RAISONS MOTIVANT LE CHOIX D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE INITIALE AUTRE QUE LE DOCÉTAXEL	NOMBRE DE PATIENTES PGTM (n = 33)
Intolérance antérieure au docétaxel	1/33 (3 %)
Âge avancé <sup>2</sup> ou altération de l'état général	2/33 (6,1 %)
Bilan hépatique perturbé	2/33 (6,1 %)
Traitement avec paclitaxel déjà amorcé	4/33 (12,1 %)
Ne sait pas (NSP)	24/33 (72,7 %)

**Légende :**

<sup>1</sup> Deux patientes ont reçu la combinaison trastuzumab / pertuzumab SANS CHIMIOTHÉRAPIE

<sup>2</sup> 78 ans

Quant aux patientes de plus de 70 ans, le docétaxel était la chimiothérapie initiale de choix pour quatre sur 11 (36,4 %) par rapport à 60,7 % de la population générale, alors que le paclitaxel avait initialement été choisi pour six patientes (54,5 %) par rapport à 38,1 % de la population générale. Une patiente âgée de plus de 70 ans sur 11 (9,1 %) a reçu la combinaison de pertuzumab et de trastuzumab sans chimiothérapie associée.

Indépendamment du choix initial de chimiothérapie, 19 patientes sur 84 (22,6 %) ont dû changer d'agent en cours de traitement, 13 des 51 patientes (25,5 %) ayant amorcé leur traitement avec le docétaxel et six des 32 patientes (18,8 %) ayant débuté avec le paclitaxel. La très grande majorité des patientes ayant commencé le traitement par docétaxel sont passées au paclitaxel, alors que les patientes qui étaient sous paclitaxel sont passées au paclitaxel nanoparticulaire (nab-paclitaxel). La majorité de ces 19 patientes (84,2 %) ont dû changer de traitement en raison d'effets secondaires ou d'intolérance à la chimiothérapie, tel que l'illustre le tableau 5.

**Tableau 5. Raisons motivant un changement de la chimiothérapie en cours de traitement**

RAISON	NOMBRE DE PATIENTES PGTM (n = 19)	
	CHIMIO INITIALE DOCÉTAXEL n = 13 (68,4 %)	CHIMIO INITIALE DOCÉTAXEL n = 6 (31,6 %)
<b>Effets indésirables (84,2 %)</b>	11 (57,9 %)	5 (26,3 %)
Neutropénie fébrile (10,5 %)	2 (10,5 %)	0
Intolérance à la chimiothérapie (ex. réaction d'hypersensibilité) (26,3 %)	2 (10,5 %)	3 (15,8 %)
Éruption cutanée (5,3 %)	0	1 (5,3 %)
Effet indésirable non spécifié (42,1 %)	7 (36,8 %)	1 (5,3 %)
<b>Intolérance corticostéroïdes (5,3 %)</b>	1 (5,3 %)	0
<b>Raison inconnue (10,5 %)</b>	1 (5,3 %)	1 (5,3 %)



**Tableau 6.** Nombre de doses et durée médiane du traitement par pertuzumab / trastuzumab

STATUT DU TRAITEMENT DES PATIENTES EN DATE DU 31 MAI 2017 (n = 86)	NOMBRE MÉDIAN DE DOSES DE PERTUZUMAB / TRASTUZUMAB REÇUES EN DATE DU 31 MARS 2017 (PGTM) (écart interquartile)	
	En association avec la chimiothérapie	Sans chimiothérapie (phase d'entretien)
Traitement terminé mené à terme (n = 1)	3	14
Traitements en cours (n = 48)	6 (5-7)	8 (0,5-16,5)
Traitements interrompus (n = 33)	5,5 (2-8)	3 (0-11)
Décès en cours de traitement (n = 4)	4 (1-9)	0 (0-7)
DURÉE MÉDIANE DE TRAITEMENT DE L'ENSEMBLE DES PATIENTES (n = 86)	232 jours (64-421)	
DURÉE MÉDIANE DE TRAITEMENT DES PATIENTES AYANT INTERROMPU LE TRAITEMENT (n = 33)	149 jours (33-332)	

En date du 31 mars 2017, les patientes composant la population globale avaient reçu le pertuzumab pendant une médiane de 232 jours (7,6 mois), alors que la durée médiane de traitement des 33 patientes qui avaient cessé le traitement était de 149 jours (4,9 mois). Une patiente a cessé son traitement avec la combinaison de pertuzumab et de trastuzumab en raison de l'obtention d'une réponse complète aux examens d'imagerie après avoir reçu un total de 17 doses.

Quatre patientes sont décédées en cours de traitement (donc avant que le traitement ne soit interrompu en raison d'une progression ou d'effets indésirables). Deux de ces patientes étaient âgées de plus de 70 ans et avaient reçu un nombre médian de 3,5 doses, autant en association avec la chimiothérapie (1-6) qu'en monothérapie (0-7).

**Tableau 7. Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)**

Mesure de FEVG	NOMBRE DE PATIENTES PGTM
Au début du traitement (n = 86)	75/86 (87,2 %)
50 % et plus	74/75 (98,7 %)
45-49 %	1/75 (1,3 %)
Au moins une mesure durant le traitement (n = 72) <sup>1</sup>	67/72 (93 %)
50 % et plus	64/67 (95,5 %)
Inférieure à 50 %	3/67 (4,5 %)
Après le traitement (n = 24) <sup>2</sup>	14/24 (58 %)
50 % et plus	14/14 (100 %)

**Légende:**

<sup>1</sup> Quatorze patientes exclues soit : 6 décès, 2 retraits, 3 interruptions pour effets indésirables survenus moins d'un mois après le début du traitement et 3 traitements en cours depuis moins d'un mois

<sup>2</sup> Soixante-deux patientes exclues soit : 9 décès, 2 retraits, 1 interruption pour cardiotoxicité, 2 interruptions pour effets indésirables et 48 traitements en cours

La FEVG de 87,2 % des patientes a été mesurée au début du traitement. Celle de 74 patientes sur les 75 évaluées (98,7 %) était de 50 % ou plus. À l'amorce du traitement, une seule patiente avait une FEVG comprise entre 45 et 49 %. La FEVG de 36 patientes a été mesurée par échographie, et celle de 45 autres, par scintigraphie.

Soixante-sept patientes sur soixante-douze (93 %) ont obtenu une mesure de la FEVG en cours de traitement avec la combinaison pertuzumab / trastuzumab. Trois de ces patientes (4,5 %) avaient une valeur de la FEVG inférieure à 50 %. Quarante-cinq patientes ont obtenu au moins deux mesures de la FEVG durant le traitement (en plus de la mesure à l'amorce du traitement). Le temps médian entre ces deux mesures était d'environ quatre mois, soit 106,6 jours (écart interquartile de 96,3 à 129,5 jours).

Cinq patientes n'ont jamais obtenu de mesure de la FEVG, que ce soit avant, pendant ou après le traitement.

Le tableau 8A montre qu'à la fin de la période de collecte au 31 mai 2017, 31 patientes (36,1 %) avaient obtenu une réponse clinique (réponse complète ou partielle), 12 (13,9 %) avaient une maladie stable, alors que la maladie de 24 patientes (27,9 %) avait progressé. Quatorze (16,3 %) des patientes qui avaient reçu le pertuzumab en combinaison au trastuzumab étaient décédées. Il a été impossible de qualifier la réponse de 19 patientes (22,1 %), soit en raison d'un traitement entrepris depuis moins de deux mois ou interrompu après deux mois ( $n = 15$ ) ou parce que l'évaluation n'avait pas été décrite ou réalisée ( $n = 4$ ).

Soixante patientes sur 86 (69,8 %) avaient obtenu un bénéfice clinique au traitement, soit par l'obtention d'une réponse complète ou partielle ou encore par la stabilisation de la maladie à un moment ou à un autre durant le traitement.

Dans la population âgée de plus de 70 ans, le taux de réponse obtenu au 31 mai 2017 était semblable à celui obtenu dans la population globale; quatre patientes sur 11 (36,4 %) comparativement à 27 sur 75 (36,0 %) parmi les patientes âgées d'au plus 70 ans (population globale 36,1%).

Tel que l'illustre le tableau 8B, les patientes traitées en première intention de leur maladie métastatique ont obtenu un taux de réponse comparable à celui de la population globale de l'analyse descriptive.

**Tableau 8A.** Efficacité du traitement à la fin de la collecte de données (en date du 31 mai 2017)

EFFICACITÉ DU TRAITEMENT <sup>1</sup>	NOMBRE DE PATIENTES PGTM (n = 86)	NOMBRE DE PATIENTES DOCETAXEL (n = 51)	NOMBRE DE PATIENTES PACLITAXEL (n = 32)
Réponse (%)	31 (36,1 %)	18 (35,3 %)	12 (37,5 %)
Maladie stable (%)	12 (13,9 %)	7 (13,7 %)	3 (9,4 %)
Maladie en progression (%)	24 (27,9 %)	15 (29,4 %)	9 (28,1 %)
Évaluation non applicable, non documentée ou non réalisée (%)	19 (22,1 %)	11 (21,6 %)	8 (25 %)

Légende : <sup>1</sup>Y compris les traitements en cours et les décès

**Tableau 8B.** Efficacité du traitement à la fin de la collecte de données dans le sous-groupe de patientes en première intention de traitement de la maladie métastatique

EFFICACITÉ DU TRAITEMENT	NOMBRE DE PATIENTES PGTM (n = 74)
Réponse (%)	28 (37,8 %)
Maladie stable (%)	9 (12,2 %)
Maladie en progression (%)	21 (28,4 %)
Évaluation non applicable, non documentée ou non réalisée (%)	16 (21,6 %)

Comme l'illustre le tableau 9, pendant le traitement avec la combinaison de pertuzumab, trastuzumab et chimiothérapie, 54 patientes (62,8 %) ont présenté au moins un effet indésirable ayant eu une conséquence, soit une hospitalisation, un arrêt d'au moins un des médicaments, un retard dans les traitements ou une diminution de dose.

Il est à noter que les 11 patientes ayant subi une neutropénie fébrile recevaient du docétaxel en combinaison avec le pertuzumab et le trastuzumab.

**Tableau 9.** Effets indésirables présentés par l'ensemble des patientes recevant la combinaison pertuzumab / trastuzumab durant la phase combinée à la chimiothérapie

EFFETS INDÉSIRABLES	NOMBRE DE PATIENTES	
	Population globale (n = 86)	Plus de 70 ans (n = 11)
Neutropénie (fébrile ou non)	11 (12,8 %)*	1 (9,1 %)
Toxicité hématologique (autre que la neutropénie)	8 (9,3 %)	3 (27,3 %)
Neuropathies (tous grades confondus)	16 (18,6 %)	1 (9,1 %)
Céphalées / Étourdissements	13 (15,1 %)	0
Effets gastro-intestinaux	38 (44,2 %)	7 (63,6 %)
Toux / dyspnée / insuffisance cardiaque	6 (7,0 %)	2 (18,2 %)
Éruption cutanée / réaction d'hypersensibilité / fièvre ou frissons	19 (22,1 %)	4 (36,4 %)
Myalgies/arthralgies	4 (4,7 %)	1 (9,1 %)
Autres	9 (10,4 %)	4 (36,4 %)
<b>Nombre de patientes ayant présenté au moins un effet indésirable attribuable à la chimiothérapie ou à la combinaison pertuzumab / trastuzumab</b>	<b>54 (62,8 %)</b>	<b>9 (81,8 %)</b>

**Légende :** \* Les 11 patientes ayant subi une neutropénie fébrile recevaient du docétaxel en combinaison avec le pertuzumab et le trastuzumab

Dans la population des patientes âgées de plus de 70 ans, 9 patientes sur 11 (81,8 %) ont présenté au moins un effet indésirable ayant eu une conséquence comparativement à 62,8 % dans la population générale.

Dans la population globale, neuf patientes (9 sur 86; 10,4 %) ont cessé le traitement en raison d'effets indésirables (voir tableau 2), deux pour cardiotoxicité et sept en raison d'autres effets indésirables. De ces neuf patientes, cinq avaient plus de 70 ans (5 sur 11; 45,5 %) et toutes les cinq ont cessé le traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux ou répertoriés dans la catégorie « Autres » soit asthénie et fatigue.

De plus, les patientes âgées de plus de 70 ans ont eu des réactions d'hypersensibilité, de la fièvre, des frissons et des éruptions cutanées plus fréquentes (4 patientes sur 11 [36,4 %]) que dans la population générale, où le taux global de ces effets se chiffrait à 22,1 %.

Cinquante-deux patientes (60,4 %) ont atteint la phase d'entretien avec le pertuzumab et le trastuzumab (sans chimiothérapie). De ce nombre, huit patientes (15,4 %) ont subi au moins un effet indésirable ayant eu une conséquence : sept (13,5 %) ont présenté des troubles gastro-intestinaux (nausée, vomissement, diarrhée ou constipation); cinq (9,6 %) des éruptions cutanées ou une réaction d'hypersensibilité; quatre (7,7 %) de la toux, de la dyspnée ou des symptômes pouvant s'apparenter à de l'insuffisance cardiaque; trois (5,8 %) des céphalées ou des étourdissements; une (1,9 %) des neuropathies; et une (1,9 %) a présenté une bradycardie.

**Tableau 10.** Effets indésirables attribuables à la combinaison pertuzumab / trastuzumab présentés par l'ensemble des patientes durant la phase d'entretien

EFFETS INDÉSIRABLES	NOMBRE DE PATIENTES	
	Population globale (n = 52)	Plus de 70 ans (n = 7)
Neuropathies (tous grades confondus)	1 (1,9 %)	0
Céphalées / étourdissements	3 (5,8 %)	0
Effets gastro-intestinaux	7 (13,5%)	2 (28,6 %)
Éruption cutanée / réaction d'hypersensibilité	5 (9,6 %)	2 (28,6 %)
Toux / dyspnée / insuffisance cardiaque	4 (7,7 %)	0
Autres <sup>1</sup>	1 (1,9 %)	0
<b>Nombre de patientes ayant présenté au moins un effet indésirable attribuable à la combinaison pertuzumab / trastuzumab</b>	<b>8 (15,4 %)</b>	<b>3 (42,9 %)</b>

**Légende :** <sup>1</sup> Autre effet indésirable : bradycardie

Quatre-vingt-dix effets indésirables ayant engendré une conséquence ont été répertoriés dans l'ensemble de la population pendant le traitement avec la combinaison de pertuzumab et de trastuzumab (que ce soit pendant la phase avec chimiothérapie ou pendant la phase de maintien). Les effets indésirables subis par 34 patientes (39,5 %), ont mené à l'arrêt du médicament en cause, que ce soit l'agent de chimiothérapie, le pertuzumab, le trastuzumab ou une combinaison de deux ou de tous ces agents. Quatorze patientes (16,3 %) ont dû être hospitalisées et 19 (22,1 %) ont dû consulter à l'urgence. De plus, l'effet indésirable subi respectivement par 15 (17,4 %) et 6 (6,9 %) patientes a mené à une diminution ou à un report des traitements. Finalement, deux des patientes ont nécessité l'ajout de filgrastim en prophylaxie secondaire en raison d'une neutropénie. Il aurait toutefois été intéressant de connaître la proportion de patientes ayant reçu le filgrastim en prophylaxie primaire. Par ailleurs, aucun décès n'a été répertorié.

**Tableau 11.** Conséquences des effets indésirables subis par les patientes durant le traitement par pertuzumab / trastuzumab (associés ou non à la chimiothérapie)

CONSEQUENCES	NOMBRE DE PATIENTES	
	Population globale (n = 86)	Plus de 70 ans (n = 11)
Hospitalisation	14 (16,3 %)	3 (27,3 %)
Visite à l'urgence	19 (22,1 %)	5 (45,4 %)
Arrêt du médicament en cause (chimiothérapie, ou combinaison pertuzumab / trastuzumab)	34 (39,5 %)*	6 (54,5 %)
Report du traitement de chimiothérapie	6 (6,9 %)	2 (18,2 %)
Diminution de dose de la chimiothérapie	15 (17,4 %)	1 (9,1 %)
Ajout de filgrastim pour traitement d'une neutropénie	2 (2,3 %)	0

**Légende :** \* Six patientes ont cessé leur traitement en raison d'effets indésirables liés au pertuzumab / trastuzumab : 4 durant la phase en association à la chimiothérapie et 2 durant la phase d'entretien.

À la fin de la période de collecte, 48 patientes sur 86 (55,8 %) étaient encore traitées avec la combinaison de pertuzumab et de trastuzumab, alors que 34 patientes avaient cessé leur traitement; quatre sont décédées en cours de traitement. Vingt-cinq patientes (29,1% de la population totale) ont reçu au moins un traitement subséquent pour le cancer du sein. La plupart ont reçu des traitements avec un nouvel agent de chimiothérapie.

Onze patientes ont reçu le trastuzumab emtansine comme traitement subséquent et seules cinq patientes ont reçu du trastuzumab en combinaison avec un nouvel agent de chimiothérapie après la progression de la maladie sous la combinaison de trastuzumab et de pertuzumab.

Six patientes ont été enrôlées dans un projet de recherche après la progression de leur maladie.

Aucune patiente n'a reçu à nouveau un traitement associé au pertuzumab.

**Tableau 12.** Nombre de patientes ayant reçu au moins un traitement à la suite de l'arrêt de la combinaison pertuzumab / trastuzumab

TRAITEMENTS SUBSÉQUENTS	NOMBRE DE PATIENTES	
	Population globale (n = 86)	Plus de 70 ans (n = 11)
Aucun traitement	9/86 (10,5 %)	3/11 (27,3 %)
Non applicable	52/86 (60,5 %) <sup>1a</sup>	4/11 (36,4 %) <sup>1b</sup>
Traitement en cours au 31 mai 2017	48/86 (55,8 %)	2/11 (18,2 %)
Au moins un traitement subséquent	25/86 (29,1 %)	4/11 (36,4 %)
Un seul traitement subséquent	16/25 (64 %)	4/4 (100 %)
Deux traitements subséquents	7/25 (28 %)	0
Trois traitements subséquents ou plus	2/25 (8 %)	0
Usage du trastuzumab dans un régime de traitement subséquent	5/25 (20 %) <sup>2</sup>	2/4 (50 %)
Traitement dans le cadre d'une étude clinique	6/25 (24 %)	0
Traitement de radiothérapie (RT)	2/25 (8 %) <sup>3</sup>	0

**Légende :**

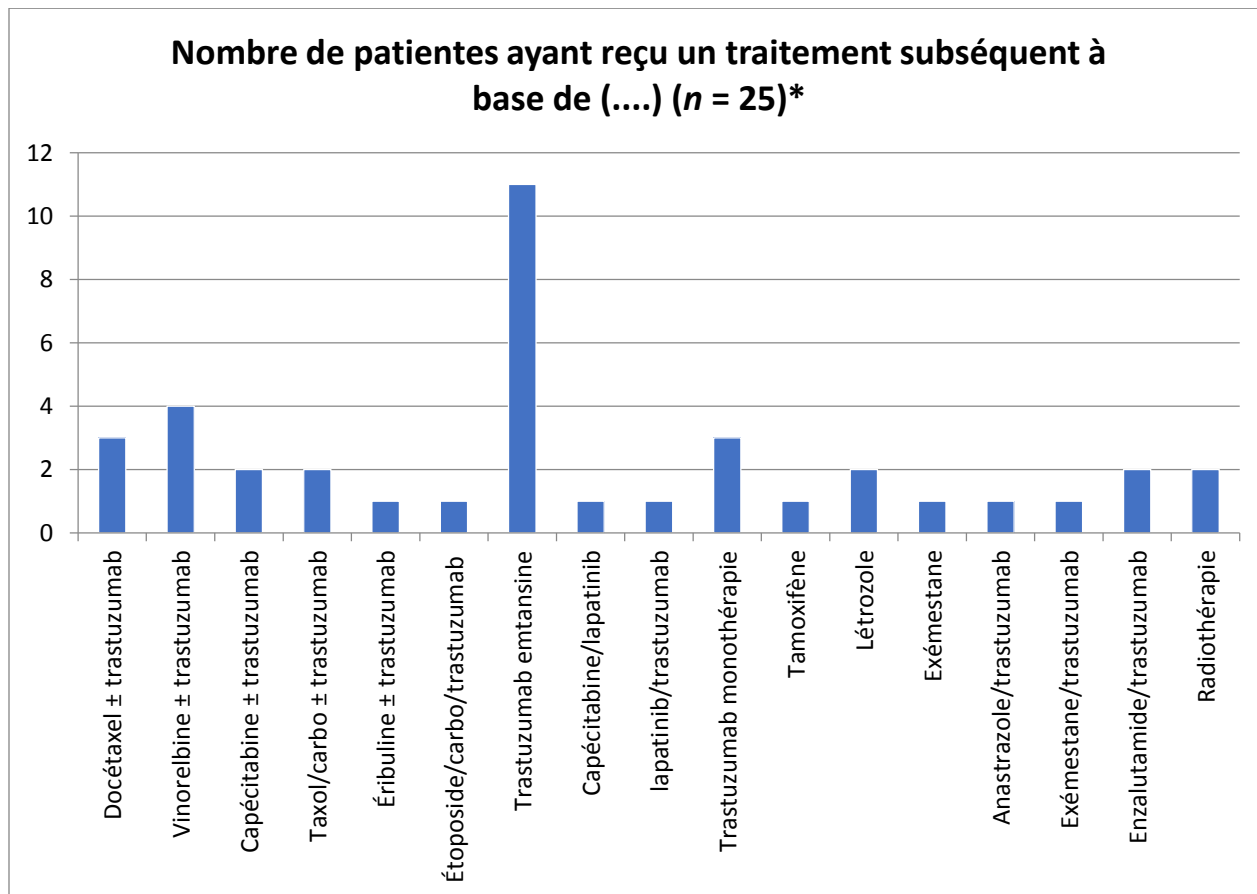
<sup>1a</sup> Quatre patientes décédées en cours de traitement et 48 traitements en cours

<sup>1b</sup> Une patiente décédée en cours de traitement et un traitement en cours

<sup>2</sup> Deux patientes recevaient du trastuzumab dans le cadre d'une étude clinique

<sup>3</sup> Une patiente a reçu de la RT seule et une autre de la RT de type *gammaknife* puis de la chimiothérapie

**Figure 4.** Nombre et type de traitements de chimiothérapie ou d'hormonothérapie utilisés pour les patientes dont la maladie avait progressé pendant un traitement avec la combinaison de pertuzumab et de trastuzumab



**Légende :** \*Il est à noter que 25 patientes avaient reçu 39 traitements subséquents (moyenne 1,56 traitement subséquent) à la fin de la période de collecte (écart 1 à 5 traitements).



L'utilisation qui a été faite de la combinaison de pertuzumab et de trastuzumab a été comparée aux critères d'utilisation figurant sur la liste des médicaments fournis en établissement de la RAMQ et est présentée au tableau 13. Les critères d'utilisation selon la liste sont :

- Traitement de première intention du cancer du sein métastatique;
- Cancer surexprimant le récepteur HER2;
- Statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 à l'amorce du traitement;
- Traitement initial en combinaison avec le docétaxel;
- Maintien du statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 tout au long des traitements.

De plus, selon les critères énoncés sur la liste, chaque patiente doit subir un examen radiologique qui démontre un bénéfice clinique relatif à l'absence de progression de la maladie.

Sur la base de ces critères, 74 patientes (86 %) ont reçu le traitement en première intention de traitement de la maladie métastatique (y compris les six patientes qui avaient reçu un traitement métastatique de première intention avec de l'hormonothérapie).

La quasi-totalité des patientes (85 sur 86) présentaient une surexpression du récepteur HER2. Le statut HER2 de sept de ces patientes avait été déterminé plus de 36 mois avant le début du traitement avec trastuzumab / pertuzumab combinés.

Quarante-trois patientes (50 %) avaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 au moment d'amorcer leur traitement. Par contre, comme l'illustre le tableau 1, il manquait le score de 31 patientes (36 %) selon l'ECOG.

Cinquante-et-une patientes (59,3 %) ont initialement reçu du docétaxel en combinaison avec le pertuzumab et le trastuzumab.

Finalement, 39 patientes (45,3 %) ont maintenu un score selon l'ECOG de 0 ou 1 tout au long du traitement avec le pertuzumab. Cependant, comme pour le score ECOG initial, cette information manquait souvent, puisque cette information n'était pas inscrite au dossier de 33 patientes (38,4 %).

Parmi les 63 patientes qui recevaient du pertuzumab / trastuzumab depuis au moins quatre mois, 47 ont subi une évaluation radiologique ou médicale tous les quatre mois alors que les 16 autres ont dû attendre de six à huit mois entre deux évaluations.

Le pertuzumab a été cessé chez toutes les patientes au moment de la progression de la maladie (21 patientes sur 21). Plusieurs patientes ont reçu un traitement ciblant encore le récepteur HER2 (trastuzumab-emtansine, trastuzumab ou lapatinib) et par la suite, aucune n'a reçu un second traitement comportant du pertuzumab.

Tableau 13. Description de l'usage du pertuzumab / trastuzumab

CRITÈRES *	NOMBRE DE PATIENTES PGTM (n = 86)
<b>Première intention de traitement de la maladie métastatique</b>	74 (86 %) <sup>x</sup>
<b>HER2+</b>	85 (98,8 %) <sup>a,b</sup>
Trastuzumab en monothérapie débuté moins de 6 mois avant l'ajout de pertuzumab pour les 17 patientes traitées préalablement à la combinaison pertuzumab / trastuzumab <sup>1</sup> (n = 17)	15/17 (88,2 %) <sup>1,2</sup>
<b>ECOG initial 0-1</b>	43 (50 %) <sup>c</sup>
<b>Combinaison initiale avec docétaxel</b>	51 (59,3 %)
<b>Maintien de l'ECOG 0-1 durant tout le traitement</b>	39 (45,3 %) <sup>d</sup>
Évaluation radiologique ou médicale tous les 4 mois durant tout le traitement (n évaluable = 63) <sup>e</sup>	47 /63 (74,6 %)
Arrêt du traitement au moment de la progression (n progression = 21)	21/21 (100 %)

**Légende :**

\*En caractères gras : critères correspondant à ceux de l'INESSS

<sup>1</sup> Après l'approbation par l'INESSS en juillet 2015, le pertuzumab a été administré respectivement à 2 patientes 8 et 26 mois après le début d'une monothérapie avec trastuzumab

<sup>2</sup> Après l'approbation par l'INESSS en juillet 2015, six patientes ont commencé à recevoir du pertuzumab alors que la maladie avait progressé avec une monothérapie avec trastuzumab

<sup>a</sup> Une patiente statut équivoque

<sup>b</sup> Sept patientes dont le statut HER2 a été déterminé au moins 36 mois avant le début du traitement par pertuzumab / trastuzumab (intervalle 3-8 ans)

<sup>c</sup> 31/86 (36 %) patientes dont le score ECOG initial était absent du dossier médical

<sup>d</sup> 33/86 (38 %) patientes dont le score ECOG était absent du dossier médical en cours de traitement

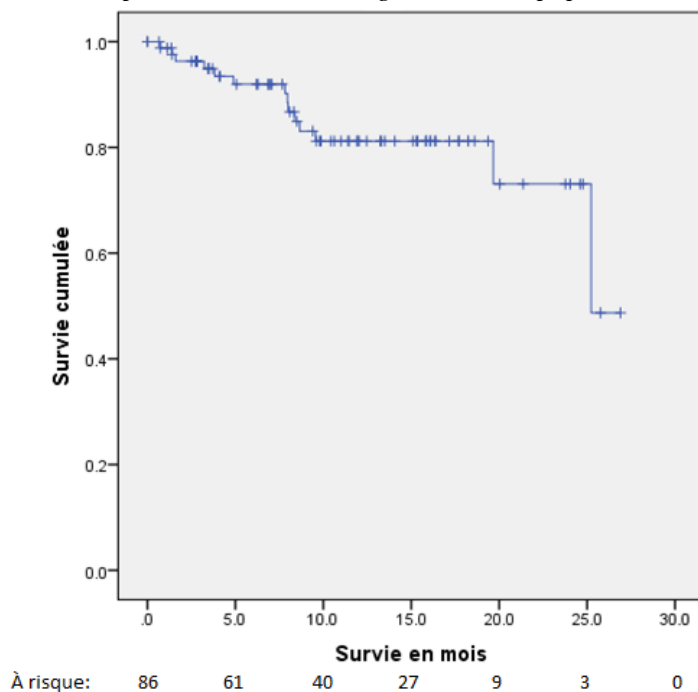
<sup>e</sup> Vingt-trois patientes ont reçu un traitement d'une durée inférieure à 4 mois

<sup>x</sup> Six patientes sont considérées comme recevant une première intention de traitement même si elles ont d'abord été traitées par hormonothérapie et une patiente recevait un traitement dans un contexte adjuvant

Les patientes de notre cohorte ont été suivies pendant une période médiane de 7,6 mois. Seulement trois d'entre elles ont été suivies pendant plus de 24 mois. En date du 31 mai 2017, 72 patientes (83,7%) étaient en vie et 48 recevaient encore le traitement à l'étude.

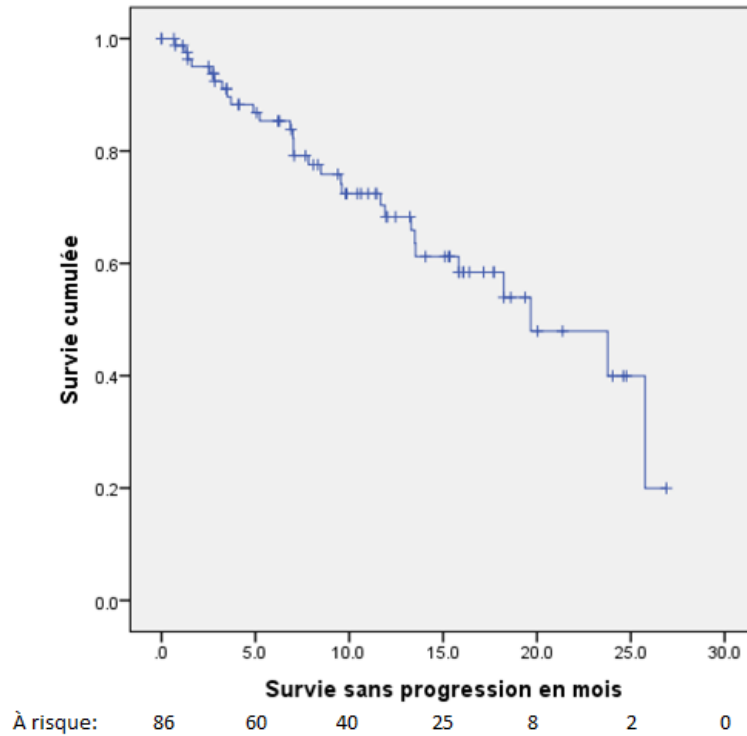
La figure 5 présente la survie globale (en mois) de l'ensemble de la population traitée par pertuzumab / trastuzumab pour un cancer du sein métastatique entre le 1<sup>er</sup> juillet 2015 et le 31 mars 2017 dans un CHU du Québec. Il y a eu un total de 14 décès pendant la période à l'étude (4 pendant que le traitement à l'étude était encore en cours et 10 à la suite de la progression de la maladie et de l'arrêt du traitement). La survie globale médiane de l'ensemble de la population étudiée était estimée à 25 mois.

**Figure 5 . Courbe Kaplan-Meier de survie globale de la population complète**



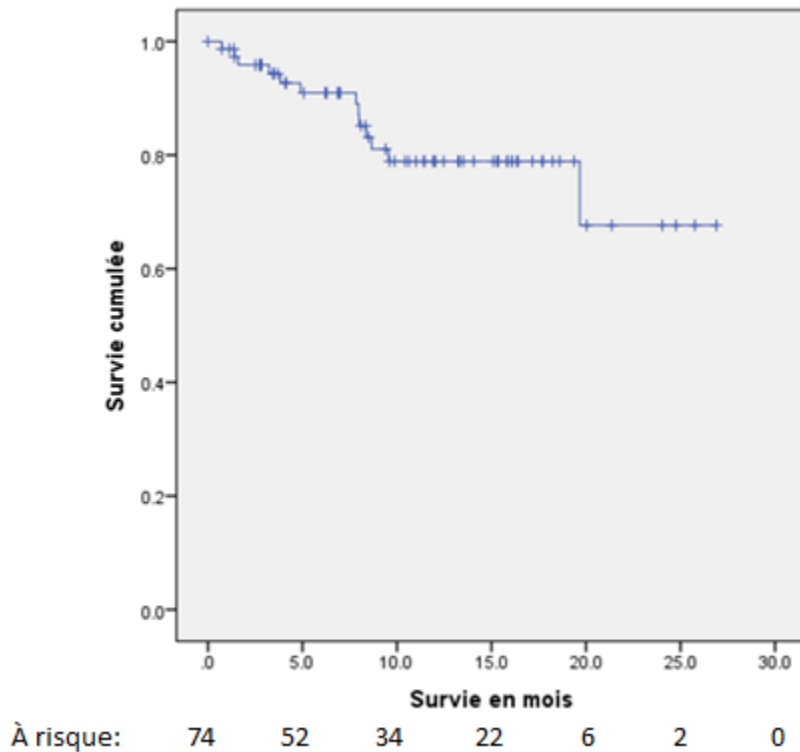
La figure 6 présente la survie sans progression (en mois) de l'ensemble de la population traitée par pertuzumab / trastuzumab pour un cancer du sein métastatique entre le 1<sup>er</sup> juillet 2015 et le 31 mars 2017 dans un CHU du Québec. Il y a eu un total de 29 événements (21 cas de progression, quatre décès avant la progression, trois arrêts par la patiente et une perte au suivi) pendant la période à l'étude. La survie sans progression médiane de l'ensemble de la population étudiée était estimée à 19 mois.

**Figure 6.** Courbe Kaplan-Meier de survie sans progression de la population complète



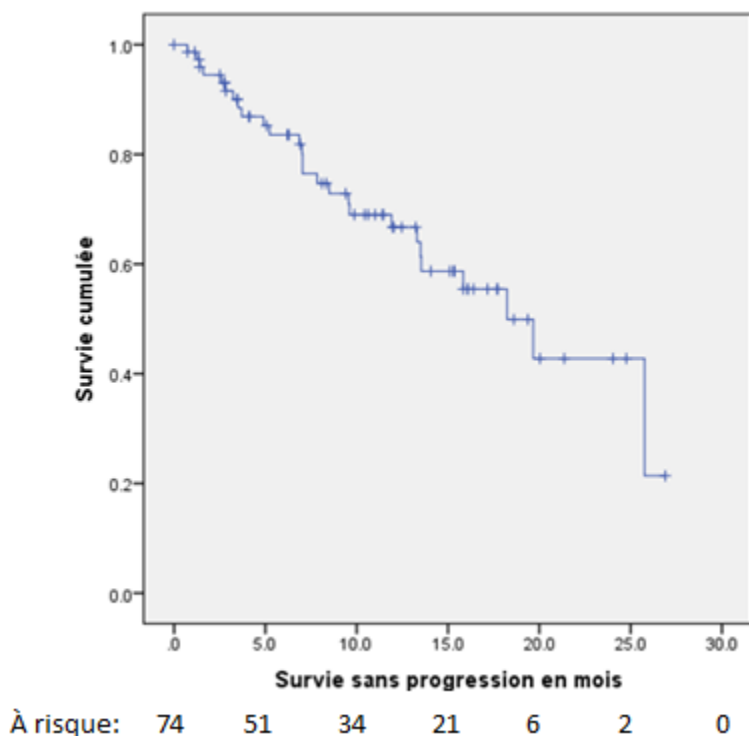
La figure 7 présente la survie globale (en mois) de la population traitée par pertuzumab / trastuzumab pour un cancer du sein métastatique en traitement de première intention entre le 1<sup>er</sup> juillet 2015 et le 31 mars 2017 dans un CHU du Québec. Cette population est celle qui ressemble le plus aux patientes de l'étude pivot CLÉOPATRA. Il y a eu un total de 13 décès pendant la période à l'étude (quatre alors que le traitement à l'étude était encore en cours et neuf après l'arrêt du traitement à la suite d'une progression de la maladie). Cette population n'avait pas encore atteint la survie globale médiane.

**Figure 7.** Courbe Kaplan-Meier de survie globale de la population de patientes traitées en première intention du cancer du sein métastatique (n = 74)



La figure 8 présente la survie sans progression (en mois) de la population traitée par pertuzumab / trastuzumab pour un cancer du sein métastatique en traitement de première intention entre le 1<sup>er</sup> juillet 2015 et le 31 mars 2017 dans un CHU du Québec. Il y a eu un total de 27 événements (20 progressions, quatre décès avant progression, deux arrêts par la patiente et une perte au suivi) pendant la période à l'étude. La survie sans progression médiane de cette population était estimée à 18,2 mois, ce qui est comparable à la population de l'étude CLÉOPATRA (18,7 mois).

**Figure 8.** Courbe Kaplan-Meier de survie sans progression de la population de patientes traitées en première intention d'un cancer du sein métastatique (n = 74)



## SECTION 4. ANALYSE ET COMMENTAIRES

---

### 4.1 Généralités

Avec une incidence estimée à 26 300 nouveaux cas par année en 2017, le cancer du sein représente au Canada la pathologie tumorale qui affecte le plus fréquemment la femme et constitue la seconde cause de décès féminins liés à un cancer après le cancer du poumon<sup>2</sup>.

La maladie d'environ 5 % des femmes recevant un diagnostic de cancer du sein sera métastatique au moment de la détection, alors qu'environ 30 % d'entre elles développeront une maladie métastatique dans les dix ans qui suivent le diagnostic initial. Les tumeurs HER2-positives comptent pour environ 15 à 20 % de tous les cancers du sein (jusqu'à 30 % selon certains auteurs). Le taux de survie à cinq ans des patientes ayant un cancer du sein métastatique est de 20 %<sup>1</sup>. La prise en charge de cette maladie au stade métastatique doit avoir pour objectif de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie et la survie globale<sup>3</sup>.

Le traitement standard de première intention du cancer du sein HER2-positif métastatique consiste à combiner le trastuzumab et le pertuzumab à une chimiothérapie (habituellement le docétaxel). L'étude clinique de phase III CLÉOPATRA a démontré que cette triple association apportait un bénéfice significatif comparativement à l'association trastuzumab / docétaxel en termes de pourcentage de réponse, de temps jusqu'à la progression de la maladie et de survie globale.

Le pertuzumab est officiellement indiqué au Canada en association avec le trastuzumab et le docétaxel 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. Le pertuzumab est également indiqué en association avec le trastuzumab et la chimiothérapie pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein de stade précoce surexprimant HER2 avec une atteinte des ganglions lymphatiques ou à récepteurs hormonaux négatifs, mais au Québec, son remboursement a été refusé pour cette indication. En effet, le pertuzumab / trastuzumab figure sur la *Liste de médicaments – Établissements* de la RAMQ à titre de médicament d'exception depuis juillet 2015 en association avec le docétaxel pour le traitement de chimiothérapie de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2, pour les personnes dont le statut de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) est de 0 ou 1<sup>4-7</sup>.

### 4.2 The Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab : Étude CLÉOPATRA<sup>8-10</sup>

CLÉOPATRA est une étude de phase III internationale, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo. Cette étude a évalué l'efficacité et le profil d'innocuité du pertuzumab en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie au docétaxel comparativement à l'association trastuzumab, docétaxel et placebo pour 808 personnes atteintes de cancer du sein métastatique HER2-positif n'ayant jamais été traitées ou dont la maladie avait récidivé après une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante antérieure.

### 4.3 Population

Notre étude a inclus 86 patientes dont l'âge médian était de 56 ans. Contrairement aux patientes admises dans l'étude CLÉOPATRA, qui devaient avoir un score ECOG de 0-1, seulement la moitié des patientes de notre cohorte avait un score ECOG documenté de 0 ou 1 au moment d'entreprendre le traitement. Le score ECOG étant souvent absent des notes médicales de suivi, ce pourcentage aurait pu être plus élevé si cet indicateur avait été bien inscrit dans les dossiers médicaux. Par ailleurs, le statut des récepteurs hormonaux de la tumeur s'est révélé négatif chez 40,7 % de notre population comparativement à 50,5 % de celle de l'étude CLÉOPATRA<sup>8</sup>.

Soixante-neuf patientes (80,2 %) n'avaient reçu aucun traitement dans un contexte métastatique avant de commencer à recevoir l'association pertuzumab, trastuzumab et chimiothérapie. Il est à noter qu'un traitement hormonal unique pouvait avoir été reçu avant la répartition aléatoire de l'étude CLÉOPATRA<sup>8</sup>. Ainsi, si on prend en considération les six patientes qui avaient uniquement été traitées par hormonothérapie ainsi que la patiente ayant été traitée dans un contexte adjuvant, on peut conclure que 86 % des patientes ont reçu le pertuzumab / trastuzumab en traitement de première intention pour un cancer du sein métastatique tel qu'il a été indiqué.

De plus, au moment de l'approbation du pertuzumab par l'INESSS en 2015, près de 20 % des patientes de notre population avaient déjà amorcé un traitement avec une combinaison de trastuzumab et de chimiothérapie depuis en moyenne trois mois avant que le pertuzumab ne soit ajouté à la thérapie. Au cours des premiers mois d'utilisation, il avait été permis aux cliniciens dans certains centres, d'offrir le pertuzumab à toute personne qui recevait le trastuzumab depuis moins de six mois et dont la maladie était stable. Il faut toutefois noter que le pertuzumab a été ajouté après que le clinicien ait noté une progression de la maladie de sept patientes sur les 17 qui avaient amorcé un traitement par trastuzumab (41,2 %). De plus, quatre patientes sur 17 (23,5 %) ont débuté le pertuzumab alors qu'elles recevaient le trastuzumab depuis plus de six mois.

#### **4.4 Traitement**

La posologie des anticorps monoclonaux n'a pas fait l'objet de la collecte de données, puisque plusieurs CHU utilisent des ordonnances préimprimées pour la prescription de ces agents. Toutefois, on s'est intéressé au type de chimiothérapie associé initialement à ces anticorps afin d'en vérifier la conformité avec le libellé inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* qui stipule que la combinaison de trastuzumab et de pertuzumab doit être donnée avec le docétaxel afin de correspondre au protocole de l'étude CLÉOPATRA<sup>4</sup>. En 2017, Mentuccia et coll. ont publié un résumé qui concluait à l'efficacité équivalente de cette association, indifféremment du choix de la chimiothérapie. Il s'agissait d'une étude italienne rétrospective, multicentrique, menée entre septembre 2012 et avril 2017 auprès de 239 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et traitées par la combinaison de trastuzumab et de pertuzumab associée au docétaxel ou au paclitaxel<sup>11</sup>.

Le docétaxel était l'agent de chimiothérapie utilisé pour 51 patientes (60,7 %) alors que le paclitaxel avait été choisi pour 38,1 % des patientes. Cette donnée illustre une pratique préalablement établie dans les CHU, qui favorisait, avant l'arrivée du pertuzumab, l'usage du paclitaxel plutôt que du docétaxel en combinaison avec le trastuzumab, en raison de sa meilleure tolérance et de son coût légèrement inférieur. Bien que cette pratique ne respecte pas le libellé du critère d'utilisation de la *Liste-Établissement*, certains CHU avaient évoqué la possibilité d'une association avec le paclitaxel lors d'intolérance ou de contre-indication au docétaxel, notamment pour les patientes frêles ou lorsque la fonction hépatique est perturbée. Dans le cadre de notre étude, les raisons motivant l'usage d'une chimiothérapie autre que le docétaxel ont été répertoriées, mais pour la grande majorité des patientes (24 cas), elles n'étaient pas inscrites dans leur dossier médical. Un seul dossier faisait mention d'une intolérance antérieure au docétaxel.

Indépendamment du choix initial de chimiothérapie, plus de 20 % des patientes ont dû changer d'agent en cours de traitement, soit 13 patientes ayant amorcé leur traitement avec le docétaxel et six patientes ayant débuté avec le paclitaxel. Dans la majorité des cas (84,2 %), la présence d'effets indésirables a motivé ce changement. Deux patientes du groupe docétaxel ont présenté une neutropénie fébrile. Toutefois, on ne connaît pas la proportion de patientes qui recevaient du filgrastim en prophylaxie primaire.

En date du 31 mai 2017, 48 patientes recevaient toujours le traitement à l'étude (55,8 %), alors que 38 patientes l'avaient cessé. Parmi celles-ci, on a observé une progression de la maladie dans 63,6 % des cas (21 sur 33) ou encore un arrêt des traitements en raison de la présence d'un effet indésirable autre qu'une cardiotoxicité (21,2 %) (7 sur 33). Une cardiotoxicité ou le retrait de la patiente figurent parmi les autres



raisons motivant l'arrêt du traitement (tableau 2). Au total, 14 patientes (16,3 %) ayant reçu du pertuzumab sont décédées pendant la période à l'étude, dont quatre alors qu'elles étaient toujours en traitement actif avec le pertuzumab et 10 (11,6 %) après l'arrêt des traitements avec la combinaison pertuzumab / trastuzumab. Ce pourcentage est similaire à celui obtenu dans le groupe pertuzumab de l'étude CLÉOPATRA, qui s'est élevé à 14 %. La quasi-totalité des décès dans les deux études était liée à la progression de la maladie ou à des complications du cancer du sein métastatique.

#### **4.5 Efficacité du traitement**

Comparativement au taux de 94,6 % obtenu dans le groupe traité par pertuzumab dans le cadre de l'étude CLÉOPATRA, 60 patientes de notre cohorte sur 86 (69,8 %) ont obtenu un bénéfice clinique au traitement, soit par l'obtention d'une réponse complète ou partielle ou encore d'une stabilisation de la maladie à un moment ou à un autre durant le traitement<sup>8</sup>. À la fin de la période de collecte en date du 31 mai 2017, la maladie de douze patientes (13,9 %) avait progressé; le taux de progression s'élevait à 3,8 % dans l'étude pivot. Dans l'étude de Mentuccia et coll., les taux de réponses complètes ou partielles ont atteint respectivement 18 % et 61 % et le taux de progression s'est établi à 4 %<sup>11</sup>. Il a été impossible de qualifier la réponse de 19 patientes (22,1 %), soit en raison d'un traitement entrepris depuis ou interrompu après moins de deux mois ou parce que l'évaluation n'avait pas été documentée ou réalisée alors que ce taux s'établissait à 1,5 % dans le cadre de l'étude CLÉOPATRA<sup>8</sup>.

La comparaison des taux de réponse obtenus dans le cadre de notre étude par rapport à la population de l'étude CLÉOPATRA aurait pu s'expliquer par le fait que près de 20 % de nos patientes avaient déjà reçu un traitement pour leur maladie métastatique alors que cette population avait été exclue de l'étude pivot. Toutefois, les taux de réponses obtenus dans le sous-groupe de patientes traitées uniquement en première intention étaient comparables à ceux obtenus dans la population globale de l'AD. Il est possible que les patientes traitées dans nos CHU représentent une clientèle plus vulnérable ou avec un moins bon statut de performance que celle admise à l'étude CLÉOPATRA.

#### **4.6 Exposition au traitement**

La durée médiane de traitement avec le pertuzumab de l'ensemble des patientes était de 232 jours, soit 7,6 mois (nombre de cycles médian = 6,6), comparativement à 18,1 mois (nombre de cycles médian = 18) dans le groupe traité par pertuzumab dans le cadre de l'étude CLÉOPATRA publiée en 2012 et à 24 cycles dans la mise à jour publiée en 2015<sup>8,10</sup>. Il faut toutefois prendre en compte le fait que plus de la moitié de notre cohorte recevait encore le traitement à l'étude à la fin de la période de collecte en date du 31 mai 2017.

#### **4.7 Fraction d'éjection**

Il y a lieu d'évaluer la fonction ventriculaire gauche (FEVG) de toutes les personnes avant, pendant et jusqu'à 24 mois après le traitement par pertuzumab à l'aide d'une échocardiographie, d'une scintigraphie-ventriculographie isotopique ou par résonance magnétique. La fraction d'éjection ventriculaire de 87,2 % des patientes (75 sur 86) a été mesurée au début du traitement. Soixante-quatorze patientes sur les 75 évaluées (98,7 %) avaient une FEVG normale. Une seule patiente avait une FEVG inférieure à 50 %; cette patiente n'aurait pas été admise dans l'étude CLÉOPATRA. Soixante-sept patientes sur 72 (93 %) ont subi une mesure de la FEVG en cours de traitement avec la combinaison pertuzumab / trastuzumab. La valeur de la FEVG de trois de ces patientes (4,5 %) a chuté sous les 50 % et même sous les 40 % pour l'une d'elles comparativement à 3,8 % dans le groupe pertuzumab de l'étude CLÉOPATRA. Le traitement de deux de ces patientes a été interrompu.

Le temps médian entre deux mesures était d'environ 15 semaines, soit 106,6 jours (écart interquartile de 96,3 à 129,5 jours) alors que des mesures de la FEVG étaient prévues toutes les neuf semaines dans le

cadre de l'étude CLÉOPATRA<sup>8</sup>. Cinq patientes n'ont jamais obtenu de mesure de la FEVG, que ce soit avant, pendant ou après le traitement.

#### **4.8 Innocuité**

En raison du devis rétrospectif et étant donné que le protocole de notre étude ne prévoyait pas de grader les effets indésirables mais plutôt de ne colliger que ceux ayant engendré une conséquence (une hospitalisation, l'arrêt d'un médicament, un retard dans les traitements ou une diminution de dose), il est difficile d'établir une comparaison fiable de nos résultats avec ceux de l'étude pivot CLÉOPATRA. Il convient toutefois de mentionner que, tel que nous l'avons indiqué dans cette étude, les effets indésirables ont été plus nombreux durant l'administration concomitante de chimiothérapie comparativement à la phase de maintien<sup>10</sup>.

De plus, on a observé certaines similitudes avec une étude rétrospective dont le principal objectif était l'innocuité. Esin et coll. ont mené une revue rétrospective auprès de 26 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, traitées en première intention par pertuzumab / trastuzumab<sup>12</sup>. Hormis l'alopécie, au moins un effet indésirable a été observé chez 18 de ces 26 patientes (69,2%). Ce taux s'apparente à celui obtenu dans notre étude alors que 54 patientes de notre cohorte (62,8 %) ont présenté au moins un effet indésirable ayant engendré une conséquence, soit une hospitalisation, un arrêt d'au moins un des médicaments, un retard dans les traitements ou une diminution de dose. Le taux de neutropénie fébrile s'est également révélé comparable entre les deux populations (3,8 % vs 2,3 % dans notre étude). Aucun décès n'a été lié à ces effets indésirables, alors que huit décès (2%) ont été constatés à la suite d'une neutropénie fébrile présentée par les patientes traitées par pertuzumab dans le cadre de l'étude CLÉOPATRA<sup>8</sup>.

#### **4.9 Population âgée**

Les personnes âgées représentent une proportion substantielle des patientes atteintes de cancer du sein. Les données sur l'efficacité, et plus important encore, sur la tolérance des anti-HER2 dans cette population sont cependant rares; les patients âgés étant souvent sous-représentés dans les essais cliniques. Bien qu'elles proviennent parfois de série de cas, d'études de cohorte rétrospectives ou de sous-analyses des essais de phase III, les données révèlent généralement que les anti-HER2 ont une efficacité similaire pour les patientes âgées, mais sont néanmoins plus toxiques<sup>3</sup>. L'essai EORTC 75111-10114 explorant une stratégie de traitement spécifique aux personnes âgées atteintes d'un cancer du sein avancé HER2 positif a présenté ses premiers résultats portant sur 80 patientes<sup>13</sup>. Cette étude comparait l'association pertuzumab / trastuzumab avec ou sans chimiothérapie. La survie sans progression à six mois a été de 73,4 % contre 46,2 % (HR 0,65 [IC 95 % 0,37–1,12] p = 0,12) en faveur du groupe incluant la chimiothérapie. Les résultats d'innocuité démontrent quant à eux que les deux stratégies engendrent une incidence similaire d'événements indésirables de grade 3 à 5 (environ 50 %), et donc que la toxicité n'est pas négligeable dans cette population. Les résultats de cette étude, de même que ceux de Mentuccia et coll., indiquent néanmoins que cette population bénéficie d'un double blocage HER2 quand le traitement est associé à une chimiothérapie<sup>11,13</sup>.

La fragilité de cette population a également été démontrée dans le cadre de notre étude, même s'il s'agit d'un sous-groupe de petite taille. Cette constatation, conforme aux données disponibles dans la littérature, nous a incités à analyser les résultats obtenus dans ce sous-groupe de patientes, bien que cet examen n'ait pas été initialement prévu au protocole. La clientèle âgée de plus de 70 ans représente 11 patientes soit 12,8 % de la population. Comparativement à la population globale, le pourcentage d'interruptions du traitement est deux fois plus élevé parmi ces patientes (81,8 % vs 38,4 %); six d'entre elles ont reçu un traitement subséquent et une seule recevait toujours le traitement à l'étude à la fin de la collecte de données. Le taux d'abandons du traitement en raison d'effets indésirables a été significativement supérieur dans cette clientèle par rapport au groupe dont l'âge était inférieur à 70 ans (62,5 % vs 8 %). Le

pourcentage de décès en date du 31 mai 2017 était également plus élevé parmi les patientes âgées de plus de 70 ans comparativement à la clientèle plus jeune (45,5 % vs 12 %).

En termes d'effets indésirables, on note la présence d'au moins un effet indésirable attribuable à la chimiothérapie ou à l'un des anticorps dans 81,8 % de la population de plus de 70 ans comparativement à 62,8 % lorsque l'on considère l'ensemble de la population. Outre le taux de neutropénies qui a été comparable entre les deux groupes, un nombre significativement plus élevé de patientes âgées de plus de 70 ans ont été touchées par l'ensemble des effets indésirables.

#### ***4.10 Limites de l'étude***

Le caractère rétrospectif représente la principale limite de cette analyse descriptive, puisque la collecte d'information peut se révéler incomplète ou incertaine dans diverses situations. Par exemple, lorsque les renseignements ne figuraient pas clairement au dossier, la réponse ou non au traitement comprenant du pertuzumab était difficile à évaluer, surtout dans le cadre d'une collecte de données rétrospective. Par ailleurs, plus de 50 % des patientes de l'étude étaient en traitement au moment de la collecte des données dans les dossiers médicaux.

Il est alors difficile de tirer des conclusions claires sur la survie et les taux d'efficacité du pertuzumab, et le PGTM doit demeurer prudent dans l'analyse des données. Il en est de même pour l'évaluation de la sécurité du pertuzumab, étant donné les limites d'une collecte rétrospective d'effets indésirables à partir des dossiers médicaux des usagers.

## SECTION 5. CONCLUSION

Depuis son approbation par l'INESSS en juillet 2015, le pertuzumab est couramment utilisé en première intention de traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2 dans les quatre CHU du Québec qui offrent des traitements à la clientèle adulte atteinte de cancer. On estimait à plus de trois millions le budget de l'ensemble des quatre CHU consacré à l'acquisition de cet antinéoplasique destiné aux 86 patientes de notre étude. Ce chiffre est peut-être encore plus important maintenant, compte tenu du fait que certaines patientes n'ont peut-être pas pu bénéficier du traitement au moment où il a été rendu disponible puisqu'elles n'étaient plus en condition de le recevoir à ce moment. Cela justifie le fait que l'utilisation du pertuzumab soit optimisée, tant sur le plan de la sécurité que de l'efficacité recherchée.

Comme dans plusieurs études réalisées dans un contexte de « vraie vie » où l'on traite parfois une clientèle plus vulnérable, la combinaison de pertuzumab et de trastuzumab semble être moins efficace que dans l'étude pivot, comme en témoigne le pourcentage de patientes ayant obtenu un bénéfice clinique (69,8 % dans notre étude par rapport à 94,6 % dans le groupe traité par pertuzumab dans le cadre de l'étude CLÉOPATRA) et le taux de progression de 13,9 % dans notre étude par rapport à 3,8 %. Toutefois, il importe de considérer qu'il a été impossible de qualifier la réponse de plus de 20% des patientes de notre cohorte, soit en raison d'un traitement entrepris depuis moins de deux mois ou interrompu après deux mois (n=15) ou parce que l'évaluation n'avait pas été décrite ou réalisée (n = 4).

Par ailleurs, la population étudiée n'était pas assez mature au moment de la collecte des données pour que nous puissions conclure sur la SSP et sur la SG de notre cohorte. Une étude de suivi du devenir de notre population pourra nous apporter un nouvel éclairage sur la valeur réelle de la combinaison pertuzumab / trastuzumab dans le contexte des CHU au Québec.

### Recommandations scientifiques du PGTM

À la lumière des résultats obtenus pour la population recevant le pertuzumab, il est possible d'émettre les recommandations suivantes:

- Veiller à ce que le statut de performance (ECOG) des patientes soit évalué rigoureusement et documenté tout au long du traitement et que seules les patientes avec un statut ECOG de 0-1 soient admissibles; l'ajout d'un espace consacré à l'inscription du statut ECOG sur les ordonnances préimprimées pourrait être envisagé par les CHU;
- Laisser le choix entre le docétaxel et le paclitaxel au prescripteur, puisque les données ne montrent pas de différence du taux de réponse et de stabilisation de la maladie (49 % vs 46,9 %);
- Veiller à ce que chaque patiente ait une imagerie cardiaque de base pour documenter la FEVG avant le début du traitement, et que cette évaluation soit effectuée à une fréquence appropriée pendant et jusqu'à 24 mois après un traitement avec pertuzumab;
- Étant donné les toxicités présentées par les patientes de notre étude âgées de plus de 70 ans, qui ont engendré une conséquence (81,8 % vs 62,8 % dans la population globale durant la phase initiale et 27,3 % vs 9,3 % dans la phase d'entretien), sensibiliser les cliniciens à l'importance de cibler les patientes capables de tolérer cette combinaison d'agents en prenant en considération leur statut de performance, les comorbidités et les risques d'interactions médicamenteuses en cas de polypharmacie;
- Améliorer l'inscription au dossier médical des informations relatives au diagnostic, à la réponse au traitement, de même qu'aux toxicités et à leur prise en charge;
- Réaliser une étude de suivi afin d'objectiver la survie sans progression et la survie globale avec des données plus matures.

## SECTION 6. AUTEURS ET RÉVISEURS

---

### **Rédaction du document PGTM**

Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec - Université Laval

Ghislain Bérard, pharmacien, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

### **Révision du document PGTM (membre du PGTM)**

Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

### **Révision expert**

Dre Catherine Doyle, CHU de Québec - Université Laval

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

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

### **Réviseurs (Membres du comité scientifique du PGTM)**

Ghislain Bérard, pharmacien, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dre Louise Deschênes, CHU de Québec - Université Laval

Dr Paul Farand, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

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

Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec - Université Laval

Dr Philippe Ovetchkine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

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

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

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

### **Base de données et compilation des résultats :**

Conception de la base de données et Extraction des données : Vincent Nault, Lumed

### **Collaboration à la collecte des données :**

Guillaume Blanchard (CIUSSS de l'Estrie - CHUS)

Sarah Allouchene (CUSM)

Sophie Shalaby (CUSM)

Marjorie Touyères (CHU de Québec)

Nina Berrocal (CHU de Québec)

Fanny Béland (CHUM)

Laetissia Amirouche (CHUM)

**Titre du document :** *Analyse descriptive de l'utilisation du pertuzumab/trastuzumab dans le traitement du cancer du sein métastatique dans les CHU adultes du Québec*

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le 17 décembre 2018**

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.**

**Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM le 1<sup>er</sup> mars 2019**

**Disponible sur le site web du PGTM : [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)**

## SECTION 7. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

---

1. Bérard G. Pertuzumab (Perjeta<sup>md</sup>) dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif. Prise de position préliminaire du PGTM. Février 2014. Disponible à : [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)
2. Société Canadienne du Cancer. Cancer du sein. Disponible à : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/statistics/?region=qc>
3. Pondé N, Brandao M, El-Hachem G et al. Treatment of advanced HER2-positive breast cancer : 2018 and beyond. *Cancer Treatment Reviews* 2018; 67: 10-20.
4. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Perjeta<sup>md</sup> – Herceptin<sup>md</sup> – Cancer du sein métastatique. Québec: Juillet 2015. Disponible à : [www.inesss.qc.ca](http://www.inesss.qc.ca)
5. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Perjeta<sup>md</sup> – Herceptin<sup>md</sup> – Cancer du sein précoce. Québec: Octobre 2018. Disponible à : [www.inesss.qc.ca](http://www.inesss.qc.ca)
6. Hoffman La-Roche Limitée. Monographie de pertuzumab (Perjeta<sup>md</sup>). Mississauga, Ontario. 30 août 2018.
7. Hoffman La-Roche Limitée. Monographie de trastuzumab (Herceptin<sup>md</sup>). Mississauga, Ontario. 23 août 2018.
8. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(2): 109-19.
9. 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.
10. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone Met al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(8): 724-34.
11. Mentuccia L, Gelibter A , Sperduti I et al. Efficacy of pertuzumab in combination with trastuzumab and a taxane in first-line treatment for metastatic breast cancer (MBC): A multicenter retrospective observational study. *Annals of Oncology* 2017; 28 supp 6 octobre (Abstract).
12. Esin E, Oksuzoglu OBC, Erdur E et al. Short term real world safety data of pertuzumab use in HER2 targeted treatment of metastatic breast cancer. *Journal of Oncological sciences* 2018; (4):11-14.
13. Wildiers H, Tryfonodis K, Dal Lago L et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open- label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. *Lancet Oncol* 2018;19:323-36.