



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

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

PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

Étude de suivi d'une analyse descriptive

Rapport PGTM

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



Approuvé par le PGTM le 20 juillet 2020

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 décembre de l'année 2019. 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.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
CONTEXTE.....	4
RÉSULTATS DE L'ÉTUDE INITIALE	4
RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DE SUIVI.....	5
QUESTIONS D'ÉVALUATION	6
QUESTION DÉCISIONNELLE	6
QUESTIONS D'ÉVALUATION	6
SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	7
BUTS ET OBJECTIFS	7
MÉTHODOLOGIE.....	7
SECTION 2. RÉSULTATS : DESCRIPTION DE LA POPULATION	8
SECTION 3. RÉSULTATS - UTILISATION DU PERTUZUMAB POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE	12
SECTION 4. ANALYSE ET COMMENTAIRES	19
ÉTUDE CLEOPATRA : RÉSULTATS DE L'ANALYSE FINALE	19
ÉTUDE DE SUIVI : SURVIE.....	19
ÉTUDE DE SUIVI : BÉNÉFICE CLINIQUE	20
ÉTUDE DE SUIVI : INTERRUPTIONS DE TRAITEMENT	21
SECTION 5. CONCLUSION	22
SECTION 6. AUTEURS ET RÉVISEURS	23
SECTION 7. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	25
ANNEXE 1A. IMPACT DU STATUT DE PERFORMANCE INITIAL SUR LA DURÉE DU TRAITEMENT POUR LA POPULATION TOTALE	26
ANNEXE 1B. IMPACT DE L'ÂGE SUR LA DURÉE DU TRAITEMENT	27

RÉSUMÉ

Contexte

Amorcée par le PGTM en 2017, l'étude initiale « *Utilisation du pertuzumab / trastuzumab pour le traitement du cancer du sein métastatique dans les CHU adultes du Québec* » avait comme objectifs de décrire la population ayant reçu la combinaison de pertuzumab et de trastuzumab pour le traitement de première intention du cancer du sein dans les CHU adultes du Québec, d'en détailler l'usage en termes de bénéfice clinique, de sécurité et de survie et de comparer les données de la vie réelle à celles disponibles dans la littérature scientifique¹. Au moment de la publication du rapport, les résultats de cette analyse initiale portant sur la survie ne permettaient pas de tirer des conclusions sur cet aspect. Le comité scientifique du PGTM recommandait donc la réalisation d'une étude de suivi en vue d'une comparaison de notre population à celle de l'étude pivot **CLEOPATRA**. C'est d'ailleurs à la suite de la publication de cette étude que l'INESSS a rendu une décision favorable quant à l'ajout du pertuzumab à la Liste des médicaments – Établissements et que des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont été traitées avec cette molécule dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec². **CLEOPATRA** est un essai contrôlé à répartition aléatoire de phase III, ayant comparé la combinaison pertuzumab / trastuzumab / docétaxel avec l'association placebo / trastuzumab / docétaxel auprès de 808 patientes en première intention de traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif³. L'analyse finale qui a eu lieu après un suivi de huit ans a démontré que 37 % des patientes du groupe ayant reçu le pertuzumab étaient toujours en vie. Ces résultats présentés au congrès de l'ASCO en juin dernier faisaient état d'une survie globale médiane de 40,8 mois des patientes du groupe placebo et de 57,1 mois de celles du groupe de traitement, une différence de 16,3 mois à l'avantage du groupe ayant reçu le pertuzumab (RRI* : 0,69; IC 95 %** 0,56-0,84 p < 0,001).⁴

*RRI : Rapport de risques instantanés **IC : intervalle de confiance

Résultats de l'étude initiale

« *Utilisation du pertuzumab / trastuzumab pour le traitement du cancer du sein métastatique dans les CHU adultes du Québec* »¹

Entre le 1^{er} juillet 2015 et le 31 mars 2017, 86 patientes, dont l'âge médian était de 56 ans, ont été traitées avec le pertuzumab / trastuzumab en combinaison à une taxane pour un cancer du sein métastatique. Les patientes âgées de plus de 70 ans représentaient 12 % de la population étudiée. Selon l'ECOG, la moitié des patientes avaient un statut de performance de 0 ou de 1 au début du traitement alors qu'il se situait entre 2 et 4 dans 14 % des cas. Soixante-quatorze patientes (86 %) ont reçu le pertuzumab / trastuzumab en première intention de traitement de la maladie métastatique et le docétaxel était l'agent administré à 51 patientes (60,7 %). Les effets indésirables, survenus principalement en association à la chimiothérapie, ont été observés chez 62,8 % de la population totale, contre 81,8 % parmi les patientes de plus de 70 ans. Toutefois, la prudence est de mise pour l'interprétation des résultats touchant la population âgée, étant donné le faible nombre de patientes de l'étude.

Au moment de l'analyse initiale, le 31 mai 2017, les patientes de notre cohorte avaient été suivies pendant une période médiane de 7,6 mois avant leur décès, leur perte au suivi ou la fin de l'étude. La durée de traitement médiane de l'ensemble des patientes était de 33 semaines (onze doses) et plus de 50 % des

patientes ($n = 48$) poursuivaient encore le traitement. L'efficacité, évaluable auprès de 67 patientes, a montré que 31 d'entre elles (36 %) avaient obtenu une réponse clinique (réponse complète ou partielle), la maladie de douze patientes (13,9 %) était demeurée stable, alors que celle de 24 patientes (27,9 %) avait progressé. À la fin de cette analyse primaire, 71 patientes (82,6 %) étaient toujours en vie. Par contre, les résultats sur la survie n'étaient pas assez matures pour que nous puissions tirer des conclusions à ce sujet.

Résultats de l'étude de suivi

« Analyse descriptive de l'utilisation du pertuzumab / trastuzumab pour le traitement du cancer du sein métastatique dans les CHU du Québec - **Étude de suivi** »

Cette étude de suivi menée en 2019 permet donc de mettre à jour les données de survie grâce à un suivi supplémentaire de deux ans de la cohorte initiale. Les données de survie obtenues au 31 mai 2019 permettent ainsi de répondre aux questions d'évaluation soulevées à la section suivante du présent rapport et se comparent favorablement à celles obtenues dans le cadre de l'étude pivot :

- En date du 31 mai 2019, au moment de la seconde analyse de la survie globale menée deux ans après l'analyse primaire, 26 patientes étaient décédées, ce qui portait à 57 (66 %) le nombre de patientes toujours en vie après un suivi médian de 32 mois (3 pertes au suivi et 12 décès au cours des 24 derniers mois de suivi). Le délai médian de l'ensemble de la population avant le décès n'a pas encore été atteint, tout comme le montrent les résultats de survie globale des patientes du groupe pertuzumab traitées dans le cadre de l'étude **CLEOPATRA** après un suivi médian comparable de 30 mois⁵.
- La survie médiane sans progression après 47 événements survenus dans l'ensemble de la population (34 cas de progression, six décès avant la progression, cinq arrêts par la patiente et deux pertes au suivi en raison de la poursuite du traitement dans un autre établissement) était estimée à 27 mois comparativement à 18,7 mois pour les patientes traitées au pertuzumab dans le cadre de l'étude **CLEOPATRA**.
- Soixante-treize patientes sur 86 (85 %) avaient obtenu un bénéfice clinique, soit l'obtention d'une réponse complète ou partielle ou encore la stabilisation de la maladie.
- Les patientes ont reçu le pertuzumab pendant une durée médiane de 13,3 mois.
- Outre la progression de la maladie (40 %), la présence d'un effet indésirable (11,6 %) ou d'une cardiotoxicité (2,3 %) et la décision de la patiente d'interrompre le traitement (6 %) figurent parmi les autres raisons motivant l'arrêt du traitement.
- Vingt-deux patientes (25,6 %) poursuivaient leur traitement au pertuzumab / trastuzumab en date du 31 mai 2019.
- Quarante-six patientes, soit plus de la moitié de la population totale, ont reçu au moins un traitement subséquent pour le cancer du sein et 30 d'entre elles en recevaient encore en date du 31 mai 2019. La plupart des patientes ont reçu des traitements avec un nouvel agent de chimiothérapie. Parmi celles-ci, on compte six patientes qui ont poursuivi la combinaison pertuzumab / trastuzumab associée à une nouvelle chimiothérapie malgré la progression sous traitement de maintien au pertuzumab / trastuzumab.

QUESTIONS D'ÉVALUATION

Question décisionnelle

Quelles sont les données de survie globale et de survie sans progression après un suivi de quatre ans de la population traitée au pertuzumab / trastuzumab pour un cancer du sein métastatique dans un CHU du Québec.

Questions d'évaluation

Les données de cette population permettront l'obtention de données de vie réelle (*real world data*) en date du 31 mai 2019 et aideront à répondre aux questions d'évaluation suivantes :

1. Quel est l'avantage clinique pour les patientes ainsi que le taux de progression dans la population traitée au pertuzumab / trastuzumab pour un cancer du sein métastatique?
2. Quelles sont les causes d'interruption du traitement?
3. Les données mesurées dans la population traitée dans les CHU du Québec sont-elles comparables à celles obtenues dans le cadre de l'étude clinique pivot **CLEOPATRA**?

SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

Buts et objectifs

Les objectifs de cette étude de suivi sont les suivants :

- Décrire l'utilisation du pertuzumab en termes de :
 - Bénéfice clinique (taux de réponses et de maladies stables) ainsi que le taux de progression dans la population traitée
 - Survie **sans progression** et survie **globale** dans la population traitée;
- Décrire les causes d'interruption de traitement;
- Comparer les données analysées à celles de la littérature disponible sur le pertuzumab / trastuzumab pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif.

Méthodologie

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

Collecte de données

La collecte de données rétrospective a été effectuée à partir des informations trouvées 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 d'imagerie ainsi que tout document pertinent ont pu être consultés pour la collecte d'information. La colligation des renseignements recueillis dans les dossiers a eu lieu sur un formulaire papier. Par la suite, la saisie des données dans un fichier Excel a été effectuée au CHU de Québec, centre responsable de l'analyse.

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 Excel 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.

SECTION 2. RÉSULTATS : DESCRIPTION DE LA POPULATION

La figure 1 présente en rappel une illustration de la population à la fin de l'étude initiale en date du 31 mai 2017. Les 71 patientes qui étaient toujours en vie ont fait l'objet d'une collecte de données complémentaire dans le cadre de l'étude de suivi en 2019¹. La figure 2 représente cette même population au moment de la seconde analyse de la survie globale effectuée dans le cadre de l'étude actuelle de suivi.

Figure 1 : Population à la fin de l'étude initiale, en date du 31 mai 2017¹

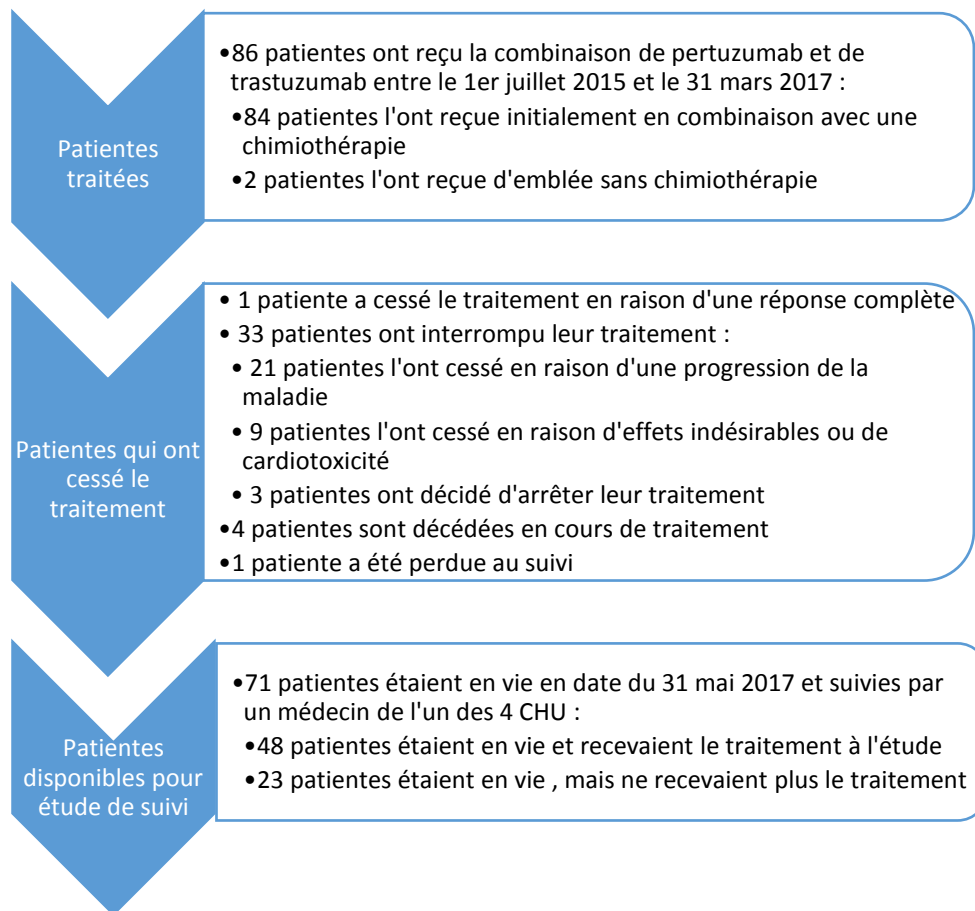
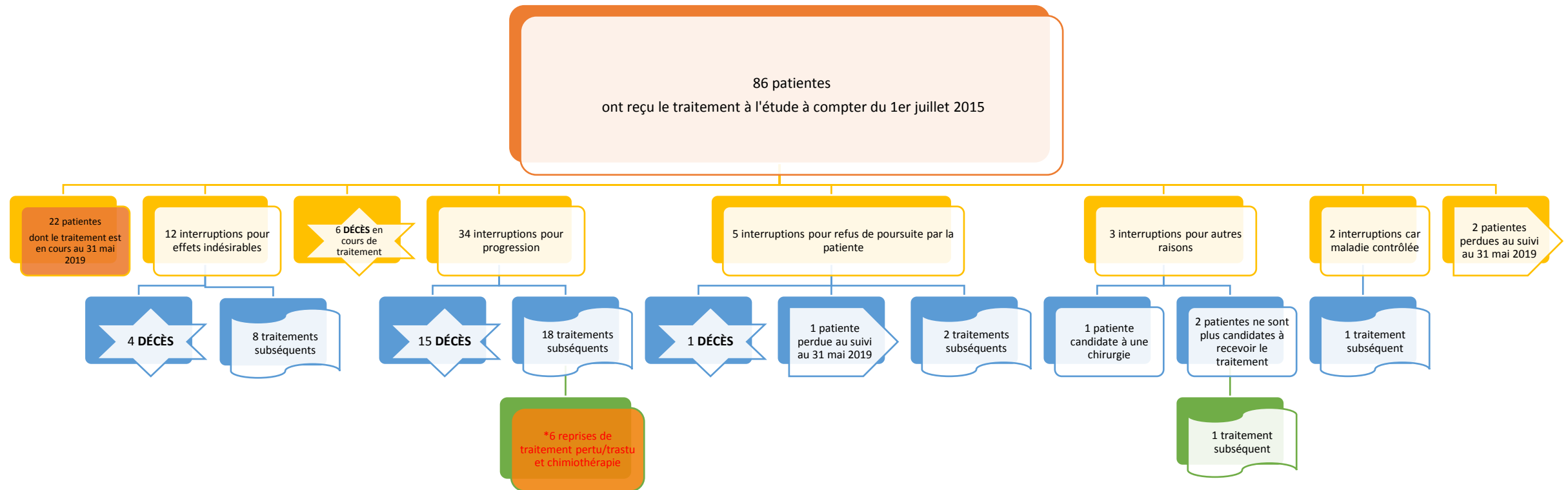


Figure 2 : Population à la fin de l'étude de suivi, en date du 31 mai 2019



*Légende : Ces six patientes n'ont donc jamais cessé le traitement au pertuzumab malgré la progression et s'ajoutent donc aux 22 patientes en cours de traitement

En date du 31 mai 2019, deux patientes manquaient au suivi en raison de la poursuite de leur traitement dans un autre établissement, 22 poursuivaient leur traitement au pertuzumab / trastuzumab (25,6 %), alors que 62 patientes l'avaient cessé (six décès en cours de traitement au pertuzumab combiné ou non à la chimiothérapie [6,9 %], deux traitements terminés en raison d'une réponse [2,4 %] et 54 arrêts de traitement [62,8 %]). Les principales raisons d'interruption du traitement au pertuzumab sont les suivantes : une progression de la maladie dans 62,9 % des cas (34 sur 54) ou encore en raison de la présence d'un effet indésirable autre que la cardiotoxicité (18,5 %) (10 sur 54). Une cardiotoxicité (2 sur 54) ou la décision de la patiente (cinq) figurent parmi les autres raisons motivant l'arrêt du traitement (tableau 1). Au total, 26 patientes (30,2 %) ayant reçu du pertuzumab sont décédées; six alors qu'elles étaient toujours en traitement actif au pertuzumab et 20 durant la période qui a suivi l'arrêt des traitements avec la combinaison pertuzumab / trastuzumab. À l'exception d'une patiente dont la cause du décès n'a pu être déterminée, la totalité des décès était liée à la progression ou à des complications du cancer du sein métastatique (tableau 1).

Rappelons que la clientèle âgée de plus de 70 ans représentait 12,8 % de la population initialement étudiée. Bien que le faible nombre de patientes nécessite la prudence dans l'interprétation des résultats, la fragilité de cette population a été démontrée dans le cadre de cette étude de suivi. Au moment d'entreprendre le traitement, 27 % des patientes âgées de plus de 70 ans présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 2, 3 ou 4, comparativement à 12 % pour la population d'au plus 70 ans. Par ailleurs, comparativement à la population globale, le pourcentage de patientes dont le traitement a été interrompu était plus élevé (81,8 % vs 62,8 %). Le taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables (autres que la cardiotoxicité) a été significativement plus élevé dans cette clientèle par rapport au groupe âgé d'au plus 70 ans (55,6 % vs 11,1 %) (tableau 1).

Tableau 1. Statut des patientes à la fin de la période de collecte (en date du 31 mai 2019)

STATUT	NOMBRE DE PATIENTES PGTM (N = 86)	PATIENTES DE PLUS DE 70 ANS (N = 11)	PATIENTES D'AU PLUS 70 ANS (N = 75)
Traitement en cours	22 (25,6 %)	0	22/75 (29,3 %)
Traitement cessé pour cause de décès en cours de traitement	6* (6,9 %)	2/11 (18,2 %)	4/75 (5,3 %)
Traitement terminé (en raison d'une réponse)	2 (2,4 %)	0	2/75 (2,7 %)
Traitement interrompu	54 (62,8 %)	9/11 (81,8 %)	45/75 (60 %)
Statut inconnu en cours de traitement actif en raison de la poursuite du traitement dans un autre établissement	2** (2,4 %)	0	2/75 (2,7 %)

RAISON DE L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT	NOMBRE DE PATIENTES PGTM (N = 54)	PATIENTES DE PLUS DE 70 ANS (N = 9)	PATIENTES D'AU PLUS 70 ANS (N = 45)
Progression de la maladie / traitement non efficace	34/54 (62,9 %)	2/9 (22,2 %)	32/45 (71,1 %)
Cardiotoxicité	2/54 (3,7 %)	0	2/45 (4,4 %)
Retrait de la patiente	5/54*** (9,3 %)	1/9 (11,1 %)	4/45 (8,8 %)
Arrêt pour effets indésirables (autres que cardiotoxicité)	10/54**** (18,5 %)	5/9 (55,6 %)	5/45 (11,1%)
Autre raison	3/54***** (5,6 %)	1/9 (11,1 %)	2/45 (4,4 %)

NOMBRE DE DÉCÈS	Nombre de patientes PGTM (N = 86)	Patientes de plus de 70 ans (N = 11)	Patientes d'au plus 70 ans (N = 75)
Nombre de décès à la fin de la période de collecte (%)	26/86 ^{1a} (30,2 %)	6/11 ^{1b} (54,5 %)	20/75 ^{1c} (26,7 %)

RAISON DU DÉCÈS	Nombre de patientes PGTM (N = 26)	Patientes de plus de 70 ans (N = 6)	Patientes d'au plus 70 ans (N = 20)
Complication / progression de la maladie	25/26 ^{2a} (96,2 %)	6/6 (100 %)	19/20 ^{2a} (95 %)

Légende :

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

** Deux patientes perdues de vue en raison de la poursuite de leur traitement dans un autre établissement

*** Une patiente dont le traitement a été interrompu à sa demande a été perdue de vue

**** Les deux tiers des interruptions en raison d'effets indésirables (cardiotoxicité comprise) sont survenues durant la phase de traitement combiné à la chimiothérapie.

***** Une patiente candidate à la chirurgie et deux patientes ne sont plus admissibles à recevoir le pertuzumab

^{1a} **Trois patientes perdues de vue**, dont deux traitées dans un autre établissement, et une dont le traitement avait été interrompu à sa demande; on ignore si elles sont décédées

^{1b} Deux patientes perdues de vue

^{1c} Une patiente perdue de vue

^{2a} Une patiente dont on ignore la raison du décès

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

En date du 31 mai 2019, les patientes composant la population globale avaient reçu le pertuzumab pendant une médiane de 404 jours (13,3 mois), alors que la durée médiane de traitement des 54 patientes dont le traitement avait été interrompu était de 281 jours (9,2 mois). Deux patientes ont cessé leur 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 respectivement 17 et 57 doses (moyenne 5 doses en association à la chimiothérapie et 32 doses en phase d'entretien).

Six patientes sont décédées en cours de traitement (donc avant l'interruption du traitement en raison d'une progression ou d'effets indésirables). Elles avaient reçu un nombre médian de 7,5 doses en association à la chimiothérapie (tableau 2).

Vingt-deux patientes recevaient toujours leur traitement le 31 mai 2019. Le nombre de doses reçues par cette population en phase d'entretien, allant de 28 à 86 (nombre médian de doses = 41 [écart interquartile 35,25 - 54,5]) démontre une longue période de stabilité de la maladie après l'obtention d'une réponse au traitement.

Tableau 2. Nombre de doses et durée médiane du traitement au pertuzumab / trastuzumab (en date du 31 mai 2019)

STATUT DU TRAITEMENT DES PATIENTES EN DATE DU 31 MAI 2019 (N = 84) ^a	NOMBRE MÉDIAN DE DOSES DE PERTUZUMAB / TRASTUZUMAB REÇUES EN DATE DU 31 MAI 2019 (PGTM) (ÉCART INTERQUARTILE)	
	EN ASSOCIATION À LA CHIMIOTHÉRAPIE	SANS CHIMIOTHÉRAPIE (PHASE D'ENTRETIEN)
Traitements menés à terme (n = 2)	5 (3 - 7) ^b	32 (14 - 50) ^b
Traitements en cours (n = 22)	6 (5,25 - 8,75)	41 (35,25 - 54,5)
Traitements interrompus (n = 54)	5 (2 - 6)	8 (1 - 14)
Décès en cours de traitement (n = 6)	7,5 (3 - 13,5)	0 (0 - 5,25)
DURÉE MÉDIANE DE TRAITEMENT DE L'ENSEMBLE DES PATIENTES (N = 84) ^a	404 JOURS (189 - 905)	
DURÉE MÉDIANE DE TRAITEMENT DES PATIENTES AYANT INTERROMPU LE TRAITEMENT (N = 54)	281 JOURS (64 - 455)	

Légende :

^a : Deux patientes perdues au suivi étaient en cours de traitement actif

^b : moyenne plutôt que médiane (intervalle plutôt que écart interquartile)

Durant le traitement au pertuzumab / trastuzumab, 73 patientes sur 86 (85 %) ont obtenu un bénéfice clinique, soit une réponse complète ou partielle ou encore la stabilisation de la maladie.

Le tableau 3 montre qu'à la fin de la période de collecte, la maladie de 34 patientes (39,5 %) avait progressé. Il avait alors été impossible de qualifier la réponse de huit patientes (9,3 %), soit en raison d'une interruption de traitement après moins de deux mois ($n = 7$) ou parce que l'évaluation n'avait pas été décrite ou réalisée ($n = 1$).

Tableau 3. Efficacité du traitement

RÉPONSE AU TRAITEMENT AU 31 MAI 2019 ¹	NOMBRE DE PATIENTES PGTM (N = 86)
Réponse (%)	29 (33,7 %)
Maladie stable (%)	15 (17,4 %)
Maladie en progression (%)	34 (39,5 %)
Évaluation non applicable, non documentée ou non réalisée (%)	8 (9,3 %)
MEILLEURE RÉPONSE OBTENUE (BÉNÉFICE CLINIQUE)	NOMBRE DE PATIENTES PGTM (N = 86)
RÉPONSES COMPLÈTES, PARTIELLES OU STABILITÉ DE LA MALADIE DURANT LE TRAITEMENT	73 (85 %)

Légende :

¹Y compris les traitements en cours et les décès

À la fin de la période de collecte, 22 patientes sur 86 (25,6 %) étaient encore traitées avec la combinaison de pertuzumab et de trastuzumab, alors que 61 patientes avaient cessé leur traitement et trois avaient été perdues au suivi.

Quarante-six patientes, soit plus de la moitié de la population totale ont reçu au moins un traitement subséquent pour le cancer du sein et 30 d'entre elles (65 %) en recevaient encore en date du 31 mai 2019. La plupart ont reçu des traitements avec un nouvel agent de chimiothérapie. Parmi les patientes ayant reçu un traitement subséquent, on compte six patientes qui ont poursuivi le traitement avec la combinaison pertuzumab / trastuzumab associée à une nouvelle chimiothérapie à la progression sous traitement de maintien au pertuzumab / trastuzumab, une utilisation non reconnue par les agences de remboursement provinciales au Canada.

Parmi les autres traitements subséquents administrés, 25 patientes ont reçu le trastuzumab emtansine et huit patientes ont été enrôlées dans un projet de recherche après la progression de leur maladie.

Tableau 4. Nombre de patientes ayant reçu au moins un traitement à la suite de l'arrêt de la combinaison pertuzumab / trastuzumab (en date du 31 mai 2019)

TRAITEMENTS SUBSÉQUENTS	Nombre de patientes	
	POPULATION GLOBALE (N = 86)	
Non applicable	31 (36 %)	
Traitement en cours au 31 mai 2019	22 (25,6 %)	
Décès en cours de traitement	6 (7 %)	
Pertes au suivi	3 (3,5 %)	
Aucun traitement subséquent	9 (10,5 %)	
Au moins un traitement subséquent	46 (53,5 %)	
REPRISE / AJOUT CHIMIO À LA COMBINAISON PERTUZUMAB / TRASTUZUMAB	6 (7%)	

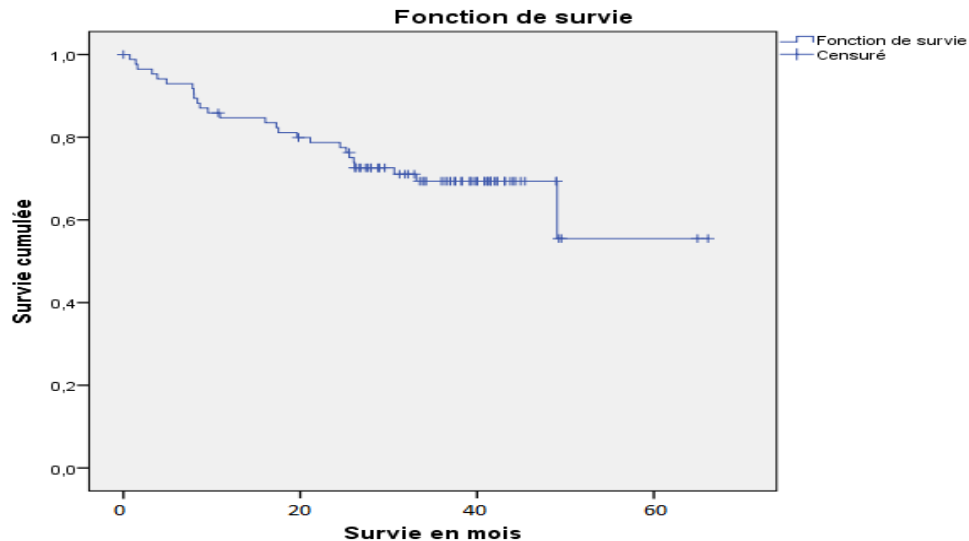
Les patientes de notre cohorte ont été suivies pendant une période médiane de 32 mois. En date du 31 mai 2019, 60 patientes (69,7%) étaient en vie et 22 recevaient encore le traitement.

La **figure 3** présente la survie globale de l'ensemble de la population des CHU du Québec ayant reçu au moins une dose de pertuzumab / trastuzumab entre le 1^{er} juillet 2015 et le 31 mars 2017 pour le traitement d'un cancer du sein métastatique. Après un suivi de 4 ans, il y a eu 26 décès (six pendant que le traitement à l'étude était encore en cours et 20 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 n'était pas encore atteinte.

Figure 3 . Courbe Kaplan-Meier de survie globale de la population complète au 31 mai 2019

Moyennes et médianes de la durée de survie							
Moyenne ^a				Médiane			
Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
		Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
48,100	3,275	41,681	54,520				

a. L'estimation est limitée à la plus longue durée de survie si elle est censurée.

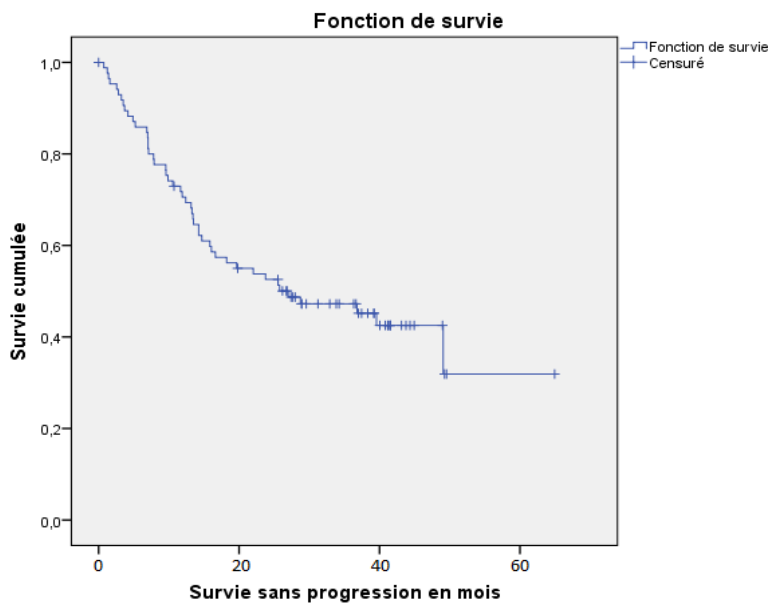


La **figure 4** présente la survie sans progression de l'ensemble de la population. Après un suivi de 4 ans, il y a eu 47 événements (34 cas de progression, six décès avant la progression, cinq arrêts par la patiente et deux pertes au suivi). La survie sans progression médiane de l'ensemble de la population étudiée était estimée à 27 mois (IC 95 % 9,9 – 44,1).

Figure 4. Courbe Kaplan-Meier de survie sans progression de la population complète en date du 31 mai 2019

Moyennes et médianes de la durée de survie							
Moyenne ^a				Médiane			
Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
		Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
33,814	3,109	27,720	39,909	27,000	8,742	9,866	44,134

a. L'estimation est limitée à la plus grande durée de survie si elle est censurée.



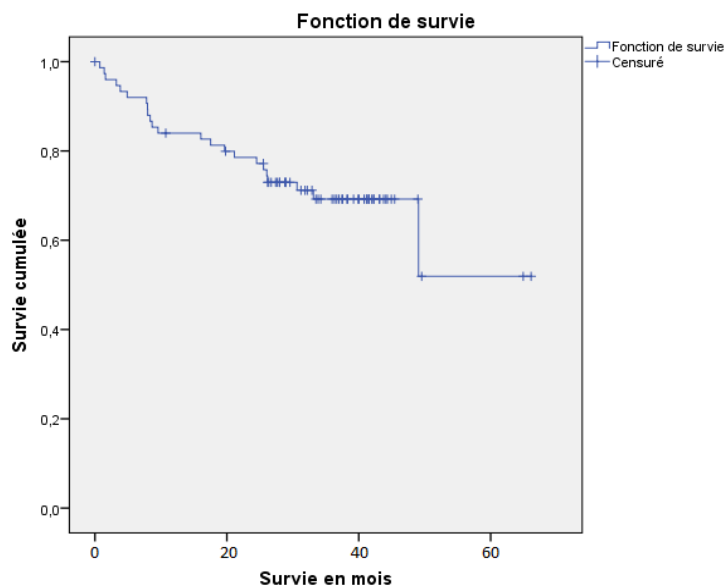
La **figure 5** présente la survie globale de l'ensemble de la population des CHU du Québec ayant reçu au moins une dose de pertuzumab / trastuzumab entre le 1^{er} juillet 2015 et le 31 mars 2017 pour le traitement de **première intention** d'un cancer du sein métastatique ($n = 74$). Cette population est celle qui ressemble le plus aux patientes de l'étude pivot **CLEOPATRA**. Il y a eu un total de 23 décès pendant la période à l'étude (cinq alors que le traitement à l'étude était encore en cours et 18 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 5. Courbe Kaplan-Meier de survie globale en date du 31 mai 2019 de la population de

Moyennes et médianes de la durée de survie							
Moyenne ^a				Médiane			
Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
		Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
47,343	3,681	40,128	54,558				

a. L'estimation est limitée à la plus grande durée de survie si elle est censurée.

patientes traitées en première intention pour le cancer du sein métastatique

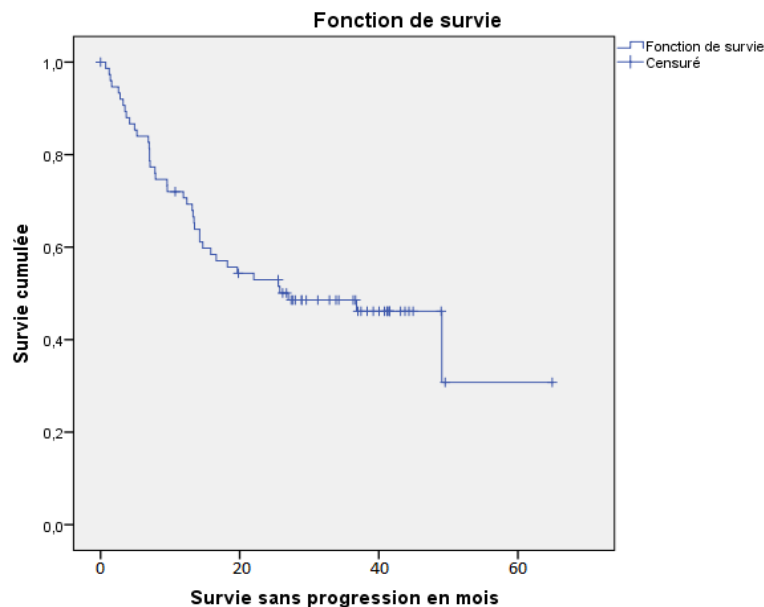


La **figure 6** présente la survie sans progression (en mois) de la population traitée au pertuzumab / trastuzumab en **première intention**. Il y a eu un total de 40 événements (31 progressions, six décès avant la progression et trois pertes au suivi) pendant la période à l'étude. La survie sans progression médiane de cette population était estimée à 27 mois (IC 95 % 12,8 – 41,2).

Figure 6. Courbe Kaplan-Meier de survie sans progression en date du 31 mai 2019 de la population de patientes traitées en première intention pour un cancer du sein métastatique

Moyennes et médianes de la durée de survie							
Moyenne ^a				Médiane			
Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
		Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
33,862	3,519	26,964	40,759	27,000	7,226	12,837	41,163

a. L'estimation est limitée à la plus grande durée de survie si elle est censurée.



SECTION 4. ANALYSE ET COMMENTAIRES

Étude **CLEOPATRA** : résultats de l'analyse finale

Au Canada, on estime qu'en 2019, 26 900 femmes auront reçu un diagnostic de cancer du sein, ce qui représente 25 % de tous les nouveaux cas de cancer chez la femme. À l'heure actuelle, la survie à cinq ans des femmes souffrant d'un cancer du sein métastatique atteint 22 %, toutes caractéristiques confondues⁶.

Le traitement standard de première intention du cancer du sein HER2-positif métastatique consiste à combiner le trastuzumab et le pertuzumab à une chimiothérapie de type taxane. L'étude clinique **CLEOPATRA** 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.⁷

CLEOPATRA est une étude de phase III internationale, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, dont les résultats préliminaires ont été publiés en 2012.³ Cette étude a évalué l'efficacité et le profil d'innocuité du pertuzumab en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie au docétaxel ($n = 402$) comparativement à l'association trastuzumab, docétaxel et placebo ($n = 404$) 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. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression alors que les critères d'évaluation secondaires étaient la survie globale et le taux de réponse objective.

Les résultats de deux analyses intermédiaires ont fait l'objet de publications avant le dévoilement des résultats finaux⁴ (*data cut-off* 23 novembre 2018) de l'étude **CLEOPATRA** au congrès de l'ASCO en juin 2019 : l'une en 2013 après un suivi médian de 30 mois (*data cut-off* 14 mai 2012)⁵ de la population et l'autre en 2015 (suivi médian de 50 mois)⁸. En date du 23 novembre 2018, après un suivi médian de 99 mois, la survie globale médiane s'est établie à 57,1 mois pour le groupe pertuzumab comparativement à 40,8 mois pour le groupe placebo, soit une différence de 16,3 mois à l'avantage du groupe recevant le pertuzumab. L'ajout de cet agent à l'association trastuzumab / docétaxel a donc permis une diminution de 31 % du risque de mortalité [RRI = 0,69 (0,56-0,84) $p < 0,001$]. Trente-sept pour cent des sujets ayant reçu le pertuzumab étaient toujours en vie après huit ans, contre 23 % dans le groupe placebo. La durée de la réponse objective a été évaluée à 12,5 mois dans le groupe placebo et à 18,7 mois parmi les patientes ayant reçu le pertuzumab. L'analyse de l'innocuité a confirmé le profil sécuritaire de cette combinaison d'agents. En effet, le rapport final ne faisait état que de deux cas supplémentaires de dysfonction cardiaque développée par des patientes durant le traitement d'entretien avec la combinaison pertuzumab / trastuzumab depuis la dernière analyse intermédiaire en 2015. L'ensemble des résultats finaux sont d'ailleurs cohérents avec ceux obtenus lors des deux analyses intermédiaires.^{4,5,8}

Étude de suivi : survie

Quelles sont les données de survie globale et de survie sans progression après un suivi de quatre ans de la population traitée au pertuzumab / trastuzumab pour un cancer du sein métastatique dans un CHU du Québec?

Les données mesurées dans la population traitée dans les CHU du Québec sont-elles comparables à celles obtenues dans le cadre de l'étude clinique pivot CLEOPATRA?

En date du 31 mai 2019, notre cohorte de patientes avait bénéficié d'un suivi médian de 32 mois (suivi maximal : 65 mois, soit plus de cinq ans). Tout comme le montraient les résultats intermédiaires de **CLEOPATRA** publiés en 2013, la survie médiane n'a pas été atteinte et une proportion similaire de décès étaient survenus : 113 sur 402 patientes du groupe traitées au pertuzumab sont décédées (**28,1 %**), comparativement à 26 patientes sur 86 de notre cohorte (**30,2 %**). Douze décès sont survenus durant les deux années qui ont suivi la fin de notre collecte de données initiale en 2017.

Les résultats de survie sans progression montraient quant à eux que 63,9 % des patientes traitées au pertuzumab dans le cadre de l'étude pivot avaient subi un événement, ce qui porte à **18,7 mois** la survie sans progression. En date du 31 mai 2019, on comptait 34 progressions (39,5 %). Six patientes sont décédées du cancer du sein alors qu'elles étaient en cours de traitement, avant même qu'une progression n'ait pu être objectivée. Cinq patientes avaient cessé volontairement leur traitement et deux patientes manquaient au suivi en raison de la poursuite du traitement dans un autre établissement. La survie médiane sans progression, estimée à **27 mois** après 47 événements survenus dans l'ensemble de la population de notre étude se compare favorablement à celle de la population de l'étude **CLEOPATRA**. La différence pourrait s'expliquer en partie par le fait qu'il est parfois difficile de capter avec précision le moment initial de la progression dans le cadre d'une étude rétrospective.

Notre étude initiale montrait que 14 % de nos patientes avaient déjà été traitées pour leur maladie métastatique avant de recevoir le pertuzumab / trastuzumab. Encore une fois, nous avons obtenu des résultats de survie similaires dans l'ensemble de la population comparativement aux patientes l'ayant reçu en première intention. Nous pouvons ainsi conclure que les patientes traitées au pertuzumab / trastuzumab pour un cancer du sein métastatique dans nos CHU obtiennent un bénéfice de survie comparable à la population traitée dans le cadre de l'étude clinique pivot.

Étude de suivi : bénéfique clinique

Quel est le bénéfice clinique pour les patientes traitées au pertuzumab / trastuzumab pour un cancer du sein métastatique?

Comme dans plusieurs études réalisées dans un contexte de « vie réelle », 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 notre population (**85 %**) ayant obtenu un bénéfice clinique par le biais d'une réponse ou de la stabilisation de la maladie durant le traitement par rapport à **94,6 %** du groupe traité au pertuzumab dans le cadre de l'étude **CLEOPATRA**.

Étude Suivi médian (mois) Population (N)	PGTM (32 mois) Population totale N = 86	PGTM (32 mois) 1 ^{re} intention N = 74	CLEOPATRA (19 mois) N = 404	CLEOPATRA (30 mois) N = 404	CLEOPATRA (50 mois) N = 404	CLEOPATRA final (99 mois) N = 404
Survie sans progression médiane	27 mois	27 mois	18,5 mois	18,7 mois	*NA	*NA
Survie globale médiane	Non atteinte	Non atteinte	Non atteinte	Non atteinte	56,5 mois	57,1 mois
Décès	30,2 %	31 %	17,1 %	27,9 %	41,6 %	63 %
Bénéfice clinique	85 %	84 %	94,6 %	94,6 %	–	–

Légende : * NA – Non applicable

(La survie sans progression n'a pas été évaluée au-delà de 30 mois dans le cadre de l'étude **CLEOPATRA**)

Étude de suivi : interruptions de traitement

Quels sont les motifs d'interruption du traitement au pertuzumab / trastuzumab dans notre population?

Vingt-deux patientes (25,6 %) poursuivaient leur traitement au pertuzumab-trastuzumab en date du 31 mai 2019. Les patientes ont reçu le pertuzumab pendant une durée médiane de 13,3 mois. Outre la progression de la maladie (40 %), la présence d'un effet indésirable (11,6 %) ou d'une cardiotoxicité (2,3 %), les six décès survenus alors que le traitement était en cours (7 %) et les interruptions de traitement volontaires par cinq patientes (6 %) figurent parmi les autres raisons d'interruption du traitement. Les conséquences de même que la nature et le grade des effets indésirables ne faisaient pas l'objet de la collecte de données menée dans le cadre de notre étude de suivi.

Tout comme le montraient les résultats de notre étude initiale, les patientes âgées de plus de 70 ans (N = 11) ont dû interrompre leur traitement dans une proportion plus élevée que le reste de la population (81,8 % vs 60 %). Le taux d'abandon du traitement de cette clientèle en raison d'effets indésirables (cardiotoxicité non comprise) a été significativement plus élevé (55,6 % vs 11,1 %). En dépit du faible nombre de patientes, la fragilité de cette population âgée a été démontrée par le fait que plus du quart de ces patientes avaient un statut de performance selon l'ECOG de 2, 3 ou 4 au moment d'entreprendre le traitement, comparativement à 12 % de la clientèle d'au plus 70 ans. Ces patientes frêles n'auraient en conséquence pas été admises dans l'étude **CLEOPATRA**.

Les effets indésirables ont également entraîné l'arrêt du traitement plus fréquent parmi les patientes qui présentaient un moins bon statut de performance au début du traitement (ECOG 2-4) comparativement à celles qui avaient un statut de performance selon l'ECOG de 0-1 (respectivement 42 % contre 7 %). Nous avons également observé qu'un arrêt précoce, soit après moins de huit semaines de traitement, a été nécessaire dans 25 % de cette clientèle comparativement à 12 % des patientes présentant un meilleur statut de performance (Annexe 1). Il faut rappeler qu'une telle clientèle n'était pas admise dans l'étude **CLEOPATRA**, puisqu'un ECOG 0-1 figurait parmi les critères de sélection de la population. Comme dans plusieurs études réalisées dans un contexte de vie réelle, clientèle plus vulnérable de nos CHU a été traitée par la combinaison pertuzumab/trastuzumab, ce qui a mené à une plus forte proportion d'interruptions.

Outre trois décès en cours de traitement, 7 patientes sur 12 qui présentaient un statut de performance selon l'ECOG situé entre 2 et 4 au début du traitement au pertuzumab / trastuzumab et qui ont dû l'interrompre ont pu recevoir une chimiothérapie subséquente pour leur cancer du sein. Au total, 46 patientes, soit plus de la moitié de la population totale, ont reçu au moins un traitement subséquent pour leur maladie métastatique. Parmi celles-ci, on compte six patientes qui ont repris une nouvelle chimiothérapie en association au pertuzumab / trastuzumab malgré la progression sous traitement de maintien au pertuzumab / trastuzumab. Il y a cependant peu de données probantes invitant à poursuivre une thérapie au pertuzumab au-delà de la progression, et cette indication ne figure pas dans les critères de remboursement.

SECTION 5. CONCLUSION

Il s'agit de la première étude de suivi menée par le PGTM à la suite d'une recommandation de la part des membres de son comité scientifique. Les études de vie réelle (*real world data*) permettent d'appuyer les résultats des études cliniques pivots. Tout comme l'INESSS s'intéresse à l'interprétation de ce type de données de façon à soutenir l'évaluation des nouvelles thérapies, le PGTM, au moyen de ses analyses descriptives, permet une évaluation des gains réels dans la population des CHU à la suite du remboursement de ces molécules.⁹

Notre étude de suivi a permis d'obtenir les données de survie deux ans après notre analyse primaire, soit en date du 31 mai 2019. Il est rassurant de constater qu'après un suivi médian de plus de 32 mois, la survie globale médiane ne soit pas encore atteinte parmi nos patientes et que plus de 66 % d'entre elles sont encore en vie. La survie sans progression de notre cohorte (27 mois), qui se compare favorablement à celle obtenue dans l'étude **CLEOPATRA** (18,7 mois), vient renforcer ce constat.

Tout comme le mentionnait le D^{re} Swain lors de la présentation des résultats finaux de l'étude **CLEOPATRA** en juin 2019, devant les résultats encourageants obtenus dans le cadre de l'étude pivot et du fait que plusieurs patientes recevaient encore le traitement après huit ans, la question qui demeure maintenant en clinique est la suivante : Faut-il envisager un arrêt du traitement d'entretien au pertuzumab / trastuzumab et à quel moment? Comme nous n'avons pas la réponse à cette interrogation, il importe d'assurer une utilisation optimale de ces molécules en ciblant adéquatement la clientèle censée les tolérer et en retirer un avantage, en procédant à leur réévaluation régulière afin de juger de la poursuite ou de l'arrêt du traitement au moment approprié.

Par ailleurs, avec l'approbation récente par Santé Canada de trois biosimilaires du trastuzumab (Ogivri^{md}, Herzuma^{md} et Trazimera^{md}) et de la recommandation favorable de l'INESSS quant à leur inscription sur la liste établissement, le PGTM assure une veille sur la disponibilité de ces produits relativement aux directives ministérielles censées influencer les modalités d'utilisation du produit biologique de référence en combinaison avec le pertuzumab (Perjeta-Herceptin / emballage combiné) pour les patientes traitées dans nos CHU.

Cette étude de suivi menée en 2019 permet donc de mettre à jour les données de survie grâce à un suivi supplémentaire de deux ans de la cohorte initiale. Les données de survie obtenues en date du 31 mai 2019 permettent ainsi de répondre aux questions d'évaluation soulevées et se comparent favorablement à celles obtenues dans le cadre de l'étude pivot.

SECTION 6. AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du document PGTM

Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec - Université Laval

Révision du document PGTM (membre du PGTM)

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

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)

Marie-Claude Michel, pharmacienne, CHU de Québec - Université Laval

Dr Philippe Ovetckine, 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 Excel et compilation des résultats

Conception de la base de données et Extraction des données : Nathalie Marcotte et Ghislain Bérard

Tests statistiques

Samuel Lemaire-Paquette, statisticien, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Collaboration à la collecte des données

Cynthia Krieg (CUSM)

Méryl Barthelemy (CHU de Québec-Université Laval)

Simone Diamond (CHUM)

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

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le 28 janvier 2020.

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 20 juillet 2020.

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

SECTION 7. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Marcotte, N. Analyse descriptive de l'utilisation du pertuzumab/trastuzumab dans le traitement du cancer du sein métastatique dans les CHU adultes du Québec. Analyse descriptive par le PGTM. Décembre 2018. Disponible à : www.pgtm.qc.ca
2. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Perjeta^{md} – Herceptin^{md} – Cancer du sein métastatique. Québec: Juillet 2015. Disponible à : www.inesss.qc.ca
3. 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.
4. Swain SM, Miles D, Kim S-B, et al: End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled **CLEOPATRA** study of first-line pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. 2019 ASCO Annual Meeting. Abstract 1020. Presented June 2, 2019.
5. 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.
6. Société Canadienne du Cancer. Cancer du sein. Disponible à : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/statistics/?region=qc>
7. 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.
8. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(8): 724-34.
9. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Documentation de la preuve en vie réelle (*Real World Data*). Janvier 2019. Disponible à : www.inesss.qc.ca

ANNEXE 1A. IMPACT DU STATUT DE PERFORMANCE INITIAL SUR LA DURÉE DU TRAITEMENT POUR LA POPULATION TOTALE

	Arrêt précoce* Durée de traitement inférieure à 8 semaines	Interruptions de traitement pour Effets indésirables	Décès en cours de traitement
Population totale (n = 86)	12/86 (14 %) dont 5 patientes âgées de plus de 70 ans	12/86 (14 %) dont 5 patientes âgées de plus de 70 ans	6/86 (7 %) dont 2 patientes âgées de plus de 70 ans
ECOG 0-1 (n=43)	5/43 (12 %)	3/43 (7 %)	2/43 (5 %) dont 1 patiente âgée de plus de 70 ans
ECOG 2-3-4 (n=12)	3/12 (25 %) dont 2 patientes âgées de plus de 70 ans	5/12 (42 %) dont 2 patientes âgées de plus de 70 ans	3/12 (25 %) dont 1 patiente âgée de plus de 70 ans
ECOG inconnu (n=31)	4/31 (13 %) dont 3 patientes âgées de plus de 70 ans	4/31 (13 %) dont 3 patientes âgées de plus de 70 ans	1/31 (3 %)

*Une durée de traitement inférieure à huit semaines est considérée comme un arrêt précoce.

ANNEXE 1B. IMPACT DE L'ÂGE SUR LA DURÉE DU TRAITEMENT

	Arrêt précoce* Durée de traitement inférieure à 8 semaines	Interruptions de traitement pour Effets indésirables	Décès en cours de traitement
Population âgée de plus de 70 ans (n = 11)	5/11 (45 %)	5/11 (45 %)	2/11 (18 %)
ECOG 0-1 (n = 4)	0	0	1/4 (25 %)
ECOG 2-3-4 (n = 3)	2/3 (66 %)	2/3 (66 %)	1/3 (33 %)
ECOG inconnu (n = 4)	3/4 (75 %)	3/4 (75 %)	0

*Une durée de traitement inférieure à huit semaines est considérée comme un arrêt précoce.