

KADCYLA^{MC} – Cancer du sein précoce

Avis transmis à la ministre en janvier 2020

Marque de commerce : Kadcyla

Dénomination commune : Trastuzumab emtansine

Fabricant : Roche

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 100 mg et 160 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Kadcyla^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce chez les patientes présentant une maladie résiduelle invasive, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicaments d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- ◆ en monothérapie, pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce surexprimant le récepteur HER2, chez les personnes qui présentent une maladie résiduelle invasive après un traitement néoadjuvant incluant une taxane et du trastuzumab, et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

Le trastuzumab emtansine doit être amorcé au cours des 12 semaines suivant la chirurgie. La durée maximale de l'autorisation est de 14 cycles de traitement.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1).

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le trastuzumab emtansine, aussi appelé T-DM1, est un conjugué qui lie un anticorps ciblant le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 : *human epidermal growth factor receptor-2*), le trastuzumab, avec un agent cytotoxique, le DM1, qui est un inhibiteur des microtubules. Au moment de sa liaison avec le récepteur HER2, le complexe est internalisé dans la cellule tumorale et la dégradation qui s'ensuit entraîne la libération de l'agent cytotoxique. L'anticorps permet donc une action ciblée du DM1 au niveau des cellules exprimant le récepteur HER2.

Le T-DM1 est notamment indiqué « en monothérapie, comme traitement adjuvant pour les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce surexprimant le HER2, qui présentent une maladie invasive résiduelle, après un traitement néoadjuvant à base d'une taxane et de trastuzumab ».

Il est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* à titre de médicament d'exception pour le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant HER2. Il s'agit de la première évaluation de Kadcyla^{MC} par l'INESSS pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce surexprimant HER2, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquemment diagnostiquée et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. Selon les prévisions de la Société canadienne du cancer, 1 femme sur 8 sera atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie et 1 sur 33 en mourra. En 2019, il est estimé qu'environ 6 600 nouveaux cas de cancer du sein auront été diagnostiqués et que 1 300 décès auront été enregistrés au Québec. La surexpression du récepteur HER2 est présente chez 15 à 20 % des patientes ayant un cancer du sein invasif (Pernas 2018). Bien qu'elle soit prédictive d'une sensibilité aux inhibiteurs du HER2, elle demeure associée à une forme plus agressive de la maladie, à des taux de récives plus élevés, à des métastases viscérales et au système nerveux central plus fréquentes et à un pronostic de survie plus sombre (Vrbic 2013, Maurer 2018). Malgré les traitements, jusqu'à 25 % des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce HER2+ auront une récive (Cameron 2017, Perez 2014, Slamon 2011).

Selon certaines caractéristiques de la maladie, le traitement pharmacologique du cancer du sein précoce HER2+ peut être commencé avant ou après la chirurgie, soit en néoadjuvant ou en adjuvant. Les patientes à plus haut risque de récive, ou celles qui sont jugées difficilement opérables d'emblée en raison de l'importance de l'atteinte tumorale localisée, reçoivent généralement un traitement néoadjuvant pour lequel l'objectif thérapeutique initialement recherché est la réponse pathologique complète (RPC). Celle-ci est définie par la disparition complète de toute cellule tumorale invasive sur les prélèvements peropératoires (sein et ganglions). Le traitement néoadjuvant permet d'augmenter les chances de réaliser une chirurgie conservatrice du sein et de traiter plus rapidement d'éventuelles micrométastases à distance. La RPC renseigne sur la sensibilité de la tumeur au traitement pharmacologique et informe sur le pronostic, notamment sur le risque de récive et la survie globale (Chen 2018, Cortazar 2014, von Minckwitz 2012). L'atteinte de la RPC varie grandement selon les facteurs clinico-pathologiques et les traitements reçus en néoadjuvant. La RPC dans le sein varie de 52,5 à 56,5 % pour les patientes HER2+ qui ont reçu un traitement incluant une anthracycline, du paclitaxel et du trastuzumab, ce qui représente le traitement le plus utilisé au Québec (Buzdar 2013, Robidoux 2013).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Le traitement adjuvant actuel est indépendant de la RPC obtenue; le trastuzumab est commencé avant la chirurgie et se poursuit après la chirurgie sur une durée totale d'un an. Dans le cas où le cancer est positif pour les récepteurs hormonaux, une hormonothérapie d'une durée minimale de cinq ans est ajoutée.

Besoin de santé

La majorité des patientes ayant un cancer du sein précoce obtiendront une guérison avec les traitements et pourront reprendre leurs activités. Néanmoins, chez certaines, une récurrence locale ou à distance peut survenir. Les récurrences à distance sont les plus fréquentes et aussi, les plus préoccupantes, car bien qu'il existe des traitements à ce stade de la maladie, leur visée est palliative. Parmi celles-ci, notons la récurrence cérébrale dont la survie associée est de courte durée. L'évolution vers la maladie métastatique nuit grandement à la qualité de vie. Ainsi, il est souhaitable de prévenir la récurrence, qui survient plus fréquemment chez les patientes qui ont une maladie résiduelle invasive, malgré les traitements actuels. Il existe donc un besoin de santé non comblé pour des traitements qui permettraient de réduire le risque de récurrence, qui seraient bien tolérés et qui prolongeraient la vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KATHERINE (von Minckwitz 2019), complétée par des données de qualité de vie (Schneeweiss 2019), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude KATHERINE est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du T-DM1 à celles du trastuzumab, comme traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2+ chez des patients qui présentaient une maladie résiduelle invasive dans le sein ou l'aisselle après un traitement néoadjuvant et une chirurgie. Cette étude a été réalisée sur 1 486 sujets. Les patientes devaient avoir un cancer du sein primaire invasif non métastatique au diagnostic initial ($T_{1-4}N_{0-3}M_0$, mais excluant les stades $T_{1a}N_0$ et $T_{1b}N_0$) et les sujets devaient avoir complété une chimiothérapie conventionnelle néoadjuvante incluant une taxane et du trastuzumab. L'indice fonctionnel selon l'ECOG devait être de 0 ou 1. Parmi les critères d'exclusion, notons la persistance d'une maladie macroscopique après la mastectomie, des marges positives après une chirurgie conservatrice du sein et la progression du cancer pendant le traitement néoadjuvant. Une stratification a été réalisée selon quatre facteurs : le stade clinique au diagnostic (opérable ou inopérable), les récepteurs hormonaux (positifs ou négatifs/inconnus), la thérapie ciblée anti-HER2 reçue en néoadjuvant (trastuzumab seul ou combiné à un autre agent) et l'état pathologique ganglionnaire après le traitement néoadjuvant (ganglions positifs ou négatifs/non évalués). Le traitement à l'étude, soit le T-DM1 ou le trastuzumab, tous deux administrés par voie intraveineuse, devait débuter au cours des 12 semaines suivant la chirurgie et était administré tous les 21 jours sur une durée de 14 cycles. La dose du T-DM1 était de 3,6 mg/kg et celle du trastuzumab de 6 mg/kg (avec la possibilité d'administrer une dose de charge de 8 mg/kg si le délai entre deux doses dépassait six semaines). En présence d'une toxicité au T-DM1, les doses pouvaient être réduites. Cependant, si ce médicament devait être cessé en raison d'un effet indésirable sérieux, mais n'empêchant pas le recours au trastuzumab, ce dernier pouvait être administré en remplacement pour compléter le traitement.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans maladie invasive (SSMI) à trois ans. L'analyse présentée a été réalisée lorsqu'environ 67 % du nombre total d'événements attendus ont été observés. Si le paramètre principal était statistiquement significatif, le plan statistique permettait de procéder à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'analyse de la survie globale. Une correction statistique était prévue pour ces deux analyses puisque d'autres sont planifiées. Il n'y avait pas d'ajustement du risque alpha pour la multiplicité des analyses des autres paramètres d'évaluation secondaires. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 41 mois sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude KATHERINE (von Minckwitz 2019)

Paramètre d'efficacité à 3 ans	Trastuzumab emtansine n = 743	Trastuzumab n = 743	Différence (Δ %)	RRI (IC95 %) ou valeur p
SSMI ^{a,b}	88,3 %	77,0 %	11,3 %	0,50 (0,39 à 0,64), p < 0,001 ^c
SSMI selon la définition de STEEP ^{a,d}	87,7 %	76,9 %	10,8 %	0,51 (0,40 à 0,66) ^e
Survie sans maladie ^{a,f}	87,4 %	76,9 %	10,5 %	0,53 (0,41 à 0,68) ^e
Survie sans récurrence à distance ^a	89,7 %	83,0 %	6,7 %	0,60 (0,45 à 0,79) ^e
Décès ^g	5,7 %	7,5 %	-1,8 %	0,70 (0,47 à 1,05), p = 0,0848 ^h

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés; SSMI : Survie sans maladie invasive.

a Résultats exprimés en pourcentage de patients n'ayant pas expérimenté d'événement, dérivés de l'estimateur de Kaplan-Meier.

b La SSMI inclut la récurrence invasive ipsilatérale, controlatérale, locale/régionale, à distance et le décès.

c Le seuil de significativité prédéfini de 0,0124, calculé selon la méthode d'O'Brien-Fleming, est atteint.

d La SSMI selon la définition de STEEP inclut la SSMI et un deuxième cancer provenant d'un autre site tumoral que le sein.

e Analyse exploratoire.

f Inclut la maladie non invasive.

g Ce résultat concerne la totalité de la période de suivi, qui est de 41 mois en médiane.

h Le seuil de significativité prédéfini de 0,000032, calculé selon la méthode d'O'Brien-Fleming, n'est pas atteint.

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

- Cette étude est de haut niveau de preuve, car il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire avec comparateur actif. Elle est jugée de bonne qualité méthodologique. Cette étude inclut un nombre élevé de sujets. Les facteurs de stratifications sont pertinents. La répartition aléatoire est adéquate, la population étant comparable entre les groupes.
- Le comparateur est pertinent puisqu'il représente le standard de pratique actuel au Québec. Les antinéoplasiques inclus dans le traitement néoadjuvant sont également représentatifs de la réalité clinique actuelle dans la province.
- L'étude n'a toutefois pas été menée en double insu, ce qui pourrait amener un biais concernant certains paramètres subjectifs, notamment la détection de la récurrence à la suite de l'examen clinique et l'évaluation de l'innocuité et de la qualité de vie. Une étude à double insu aurait toutefois été difficilement réalisable en raison du temps d'administration différent de la dose de charge de trastuzumab et du type de tubulure nécessaire à l'administration de chacun des deux traitements comparés.
- Un biais d'attrition est possible puisque les sujets ont été plus nombreux à cesser le T-DM1 (17,9 %) que le trastuzumab (2,0 %) en raison d'une toxicité. Cette observation pourrait limiter la portée des résultats.
- Le paramètre d'évaluation principal, la SSMI, est un paramètre de substitution à la survie globale. Ce paramètre est jugé pertinent pour évaluer l'efficacité d'un traitement adjuvant, car un gain de survie globale objectivé dans ce contexte nécessiterait un suivi de longue durée. Bien que cette

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

extrapolation semble plausible, la corrélation entre la SSMI et la survie globale pour la condition évaluée demeure controversée (Fiteni 2016, Saad 2019). Conséquemment, la survie globale demeure un paramètre souhaitable.

- Il y a eu plus de déviations au protocole dans le groupe T-DM1 que dans le groupe trastuzumab (■ % contre ■ %). Il n'y a pas de différence entre les groupes pour la majorité de celles-ci. Cependant, on note une différence pour la dose qui n'a pas été réduite ou suspendue selon les directives inscrites au protocole (■ % pour le T-DM1 et ■ % pour trastuzumab). Poursuivre le T-DM1 à la pleine dose alors qu'un ajustement était nécessaire pourrait avoir comme conséquence de surestimer sa toxicité et son efficacité.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats.
- Les sujets sont d'un âge médian de 49 ans, environ la moitié était des femmes ménopausées (■ %), 25 % avaient une maladie considérée comme inopérable au diagnostic, la majorité (■ %) avait une atteinte ganglionnaire, 72 % avaient un cancer positif pour les récepteurs hormonaux, 77 % avaient reçu une anthracycline dans leur protocole de chimiothérapie néoadjuvante et 18 % avaient reçu une autre thérapie ciblée contre le HER2 en plus du trastuzumab. Quelques hommes ont été inclus. La population est globalement représentative de la population à traiter au Québec, à l'exception du pourcentage de patientes (environ 20 %) qui avaient reçu une autre thérapie ciblée contre le HER2 puisqu'aucun autre traitement n'est actuellement inscrit sur les listes des médicaments pour cette indication.
- La durée de suivi médian de 41 mois est insuffisante pour capter l'ensemble des récurrences, car la majorité de celles-ci dans la population HER2+ surviennent environ dans les 3 ans suivant la fin du traitement adjuvant, selon les experts. Ces derniers considèrent que la probabilité de récurrence après cinq à sept ans suivant la fin d'un traitement adjuvant est très faible.

Cette première analyse du paramètre d'évaluation principal était planifiée initialement comme intermédiaire. Cependant, puisque ce paramètre est statistiquement significatif, elle devient l'analyse finale pour celui-ci. Les résultats montrent que le T-DM1 augmente de façon statistiquement significative la proportion de sujets encore en SSMI à trois ans. Le T-DM1 a démontré un gain important en comparaison du trastuzumab, qui a déjà révélé un bénéfice appréciable contre la surveillance active (Cameron, Perez, Slamon). L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement importante; une différence de 11,3 % en valeur absolue est démontrée, ce qui signifie qu'il faut traiter 9 patientes pour prévenir un événement à trois ans (NNT, *number needed to treat*). La diminution du risque observée est de 50 % en valeur relative. Les courbes de Kaplan-Meier tendent à se séparer après quatre à six mois, ce qui indique l'apparition d'un bénéfice tôt après le début du traitement. L'effet semble relativement homogène parmi l'ensemble des sous-groupes à l'étude, y compris pour les patientes ayant reçu seulement le trastuzumab en néoadjuvant, ce qui rassure quant à l'application des résultats à la population québécoise. Puisque le paramètre d'évaluation principal est statistiquement significatif, l'analyse de la survie globale a été réalisée, mais les résultats sont trop immatures pour conclure sur ce paramètre puisque le nombre d'événements planifié est non atteint.

Les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec le T-DM1, par rapport au trastuzumab sont la fatigue (49,5 % contre 33,8 %), les nausées (41,6 % contre 13,1 %), la thrombopénie (28,5 % contre 2,3 %), l'augmentation des transaminases (28,4 %/23,1 % contre 5,6 %/5,7 %), l'épistaxis (21,5 % contre 3,5 %) et les neuropathies sensitives périphériques (18,6 % contre 6,9 %). Les toxicités de grade 3 ou plus sont survenues chez 25,7 % des sujets ayant reçu le T-

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

DM1 et 15,4 % des sujets ayant reçu le trastuzumab. En raison de ces toxicités, moins de sujets ont pu compléter les 14 cycles de traitement au T-DM1 (70,9 %) que dans le groupe trastuzumab (78,7 %). Ainsi, la toxicité est plus importante avec le T-DM1 qu'avec le trastuzumab. Toutefois, du fait de l'expérience clinique acquise avec ce médicament en contexte métastatique, ces toxicités peuvent être prises en charge.

La qualité de vie a été évaluée jusqu'à 12 mois après la fin du traitement à l'aide des questionnaires *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-30) et le *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer Module* (EORTC QLQ-BR23) (Schneeweiss). Notons que plus de 84 % des sujets ont répondu aux questionnaires à au moins deux reprises. Les scores de qualité de vie des patientes de chacun des groupes étaient similaires au départ. Les effets indésirables du T-DM1 observés dans l'étude KATHERINE ne semblent pas se traduire par une différence significative entre les deux groupes selon les seuils de signification clinique préétablis de ces deux questionnaires. Rappelons que cette étude est ouverte. Ainsi, il est possible qu'un biais ait été introduit dans les résultats de qualité de vie en raison du caractère subjectif de ce paramètre, ce qui en limite l'interprétation.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du T-DM1, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patiente ou de groupe de patientes.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens qu'il a consultés.

Les cliniciens considèrent que le bénéfice observé avec le T-DM1 sur la diminution des récidives est important et que le rapport entre les risques et les bénéfices est favorable, comparativement au trastuzumab. Bien que non démontré formellement, un gain de survie globale à plus long terme leur semble plausible. Ce traitement est d'ailleurs déjà utilisé depuis quelques mois dans plusieurs établissements de santé du Québec, pour des motifs de nécessité médicale particulière. La toxicité plus importante du T-DM1 nécessiterait toutefois un suivi médical et des laboratoires plus fréquents qu'avec le traitement standard. De plus, il est envisagé que le retour sur le marché du travail pourrait être retardé de quelques mois pour certaines patientes qui occupaient un emploi avant leur diagnostic.

La persistance d'une maladie macroscopique après la mastectomie ou des marges positives après une chirurgie conservatrice du sein étaient des critères d'exclusion de l'étude pivot. Toutefois, cette situation clinique étant très rarement rencontrée, et ces patientes étant à risque élevé de récurrence, les cliniciens sont d'avis que les résultats de l'étude KATHERINE pourraient être extrapolés à ces dernières.

Le médicament est déjà inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, pour le traitement de deuxième intention du cancer du sein métastatique. Malgré l'absence de données probantes concernant le retraitement dans un tel contexte, les cliniciens sont d'avis qu'il serait raisonnable de ne pas restreindre l'accès s'il n'y a pas eu de récurrence de la maladie pendant le traitement adjuvant ou dans un délai qui laisse croire que la maladie n'est pas résistante au T-DM1.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).</p>

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du trastuzumab emtansine est démontrée pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2+ chez les personnes présentant une maladie résiduelle invasive.

Motifs de la position unanime

- Les données évaluées proviennent d'une étude de haut niveau de preuve et de bonne qualité méthodologique.
- Le bénéfice clinique démontré du trastuzumab emtansine sur la SSMI est important en comparaison du trastuzumab.
- Une incertitude persiste pour le paramètre de la survie globale; aucun gain statistiquement significatif concernant un bénéfice supplémentaire en comparaison du trastuzumab n'est démontré à ce jour en raison du suivi trop court.
- La toxicité accrue du trastuzumab emtansine en comparaison du trastuzumab est considérée comme gérable et n'affecterait pas de façon significative la qualité de vie des patientes. L'expérience acquise avec ce médicament pour le traitement de la maladie métastatique permet de prendre en charge les effets indésirables potentiels.
- Le besoin de santé à combler est important, car le risque de récurrence est plus élevé chez les patientes présentant une maladie résiduelle invasive, malgré l'administration du traitement standard.

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

Le prix soumis d'une fiole de 100 et de 160 mg de T-DM1 est de 2 000 et 3 200 \$, respectivement. Son coût de traitement pour 14 cycles de 21 jours est de 72 800 \$. Il est plus élevé que celui de son comparateur, le trastuzumab, qui varie de 23 195 à 34 364 \$ selon que l'on considère, ou non, une dose de charge pour le premier cycle et selon le nombre de cycles (9 à 13). Ces coûts sont calculés en considérant un poids corporel moyen de 70 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectifs d'estimer les ratios coût-utilité différentiels du T-DM1 comparativement au trastuzumab pour le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov à six états de santé, soit la survie sans maladie invasive, la récurrence non métastatique, la rémission d'une récurrence non métastatique, la récurrence métastatique, la deuxième récurrence métastatique et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 51 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patientes;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude KATHERINE, mais aussi des études HERA (Jackisch 2015), BCIRG-006 (Slamon 2015), EMILIA (Dieras 2017), CLEOPATRA (Swain 2015), M77001 (Marty 2005) et de Hamilton (2015);
- inclut entre autres des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie tirées de l'étude KATHERINE, obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions 3-Level (EQ-5D-3L)* ainsi que des publications de Lloyd (2007) et de Guertin (2018);
- est réalisée selon une perspective sociétale et une perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux, dans lesquelles sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments et de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

leur administration, du suivi médical, des traitements subséquents, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, ainsi que les coûts associés aux soins de fin de vie. Selon la perspective sociétale, les coûts de pertes de productivité ont aussi été ajoutés.

Selon les approches probabiliste et déterministe, le résultat cout-utilité incrémental (RCUI) du T-DM1, comparativement au trastuzumab, est [REDACTED]; ce résultat signifie que le T-DM1 est [REDACTED] que son comparateur, et ce, pour des [REDACTED]. La probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné est de [REDACTED] %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- Durée de l'effet du traitement : Un effet de traitement s'échelonnant sur une période de 10 ans est supposé par le fabricant. Selon les écrits scientifiques et l'avis d'experts consultés par l'INESSS, l'effet du médicament sur la diminution du risque de récurrence s'observerait complètement sur les trois premières années suivant la fin du traitement adjuvant, période pendant laquelle un plus haut risque de récurrence de maladie invasive est observé. En pratique, les récurrences invasives tardives sont peu communes et les données de l'étude KATHERINE ne sont pas suffisamment matures pour appuyer un effet de traitement qui se maintient à très long terme. En l'absence de données probantes, l'INESSS est d'avis qu'une durée plus courte paraît plus vraisemblable. Il a ainsi été considéré un effet décroissant du risque de récurrence débutant la 4^e année pour devenir équivalent entre les deux traitements à la 8^e année suivant la chirurgie.
- Traitements subséquents : Le fabricant a considéré que l'ensemble des patientes présentant un cancer du sein métastatique recevront un traitement de première et deuxième intention. Ces taux ont respectivement été réduits par l'INESSS à 95 % et 75 %. De plus, les proportions d'usage des différents traitements, notamment l'association pertuzumab/trastuzumab, ont été modifiées afin de mieux refléter la pratique clinique.
- Projection de la SSMI : Le fabricant a utilisé une approche paramétrique pour extrapoler la SSMI liée au groupe T-DM1 et au groupe trastuzumab. L'INESSS a préféré retenir les données observées de l'étude puis réaliser des projections sur les périodes manquantes de l'horizon temporel (approche semi-paramétrique). De plus, bien que plausible, la projection choisie par le fabricant pour le groupe T-DM1 (distribution exponentielle) a été remplacée par l'INESSS par une autre tout aussi plausible, mais qui prévoit un gain lié à l'utilisation du TDM-1 plus faible (distribution de Weibull).
- Nombre de cycles de traitement adjuvant : Le fabricant suppose l'administration de 14 cycles de T-DM1 ou de trastuzumab en contexte adjuvant. Selon les experts consultés, pour le trastuzumab, le nombre de cycles administrés au cours de cette phase varie selon le nombre de cycles reçus en contexte néoadjuvant (de trois à six cycles). De fait, dans ses analyses, l'INESSS estime le nombre de cycles de trastuzumab en contexte adjuvant à 12 en supposant une administration moyenne de 5 cycles du médicament en contexte néoadjuvant.
- Pertes en médicament : Le fabricant n'a pas considéré de pertes en médicament restant après usage selon leur stabilité. Compte tenu de la stabilité plus courte du T-DM1 (24 heures une fois la poudre reconstituée), l'INESSS considère des pertes pour ce médicament dans son analyse.
- Guérison de la maladie : Le fabricant a modélisé un taux de guérison croissant entre la 3^e et la 10^e année suivant la chirurgie. Dans l'évaluation de l'association Perjeta^{MC}/Herceptin^{MC} comme

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

traitement adjuvant du cancer du sein, le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) avait estimé qu'il serait plus approprié d'appliquer cette croissance de la 3^e à la 8^e année. Cette dernière hypothèse (NICE 2019), corroborée par l'expérience clinique des experts consultés, a été intégrée à l'analyse de l'INESSS.

- Considération uniquement des médicaments inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements* : Le fabricant a considéré dans son analyse le trastuzumab administrable par voie sous-cutanée ainsi qu'une version biosimilaire du trastuzumab intraveineux. Bien que ces médicaments aient reçu une recommandation favorable de l'INESSS, ils ne sont actuellement pas inscrits sur cette liste. L'INESSS ne les a donc pas considérés dans ses analyses.
- Décréments d'utilité liés à l'âge : Appuyé par des tables de désutilité publiées liée à l'âge (Guertin 2018), le fabricant a tenu compte dans ses calculs de la perte de qualité de vie (mesure de préférence) que subissent en moyenne les individus avec l'âge. En analyse de sensibilité, l'INESSS ne tient pas compte de cet ajustement des valeurs d'utilité par le fabricant.

Cette analyse comporte également plusieurs limites importantes :

- Survie globale : Le modèle pharmacoéconomique proposé par le fabricant génère un gain de survie différentiel de ■ ans (non actualisé) sur un horizon temporel de 51 ans. Bien qu'une réduction du risque de décès de 30 % liée à l'utilisation du T-DM1 soit observée dans l'étude KATHERINE (RRI : 0,70 IC95% : 0,47 à 1,05), un bénéfice de survie ne peut être inféré, car cette réduction du risque n'est pas statistiquement significative. Toutefois, il semble plausible que l'utilisation du T-DM1 en contexte adjuvant s'accompagne d'un gain de survie pour les patientes puisque celui-ci réduit le risque de récurrence. Notons que la structure de l'analyse pharmacoéconomique n'offre pas la flexibilité requise pour estimer les effets de ce changement. En supposant une absence de bénéfice de survie, le RCUI de l'analyse serait plus élevé.
- Pertes de productivité : Le fabricant considère des pertes de productivité comparables entre les deux traitements. Les experts consultés sont d'avis qu'en raison de la toxicité supérieure du T-DM1, les patientes retourneraient plus tardivement sur le marché de l'emploi. Ce changement a pour effet d'accroître le différentiel de coût à la défaveur du T-DM1 et ainsi d'augmenter le ratio d'une ampleur difficilement estimable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le trastuzumab emtansine au trastuzumab pour le traitement adjuvant des femmes atteintes de cancer du sein au stade précoce surexprimant HER2 après un traitement néoadjuvant à base de trastuzumab

Perspective sociétale	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^b				
1. Durée de l'effet du traitement	2,38	1,49	-3 439	Dominant ^a
2. Traitements subséquents	2,66	1,66	-1 865	Dominant ^a
3. Projection de la SSMI	2,38	1,49	-3 918	Dominant ^a
4. Nombre de cycles de trastuzumab	2,60	1,62	-6 771	Dominant ^a
5. Pertes en médicament	2,60	1,62	-7 846	Dominant ^a
6. Guérison de la maladie	2,61	1,63	-8 785	Dominant ^a
7. Considération uniquement des traitements inscrits sur les listes des médicaments	2,60	1,62	-13 932	Dominant ^a
8. Décréments d'utilité liés à l'âge	2,60	2,70	-9 158	Dominant ^a
9. Survie globale	0,00			Non estimable
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4+5+6+7	2,44	1,52	3 781	2 490
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+3+4 ^c +5+6+7+8	2,44	2,51	-1 536	Dominant ^a
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+4 ^d +5+6+7+9	0,00			Non estimable
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité que le ratio soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné est de 100 %.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; HER2 : human epidermal growth factor receptor-2; MSSS : Système public de soins de santé; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; SSMI : Survie sans maladie invasive.

a Stratégie qui est plus efficace et moins coûteuse que son comparateur.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

c Le nombre de cycles de traitement adjuvant avec trastuzumab a été établi à 14.

d Le nombre de cycles de traitement adjuvant avec trastuzumab a été établi à 9.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI serait de 2 490 \$/QALY gagné. Toutefois, il est à considérer avec circonspection puisqu'il repose sur un gain de survie globale, non démontré en raison de l'immaturation de ces données. De plus, la rigidité structurelle du modèle pharmacoéconomique ne permet pas aisément de retirer ou d'amoindrir le bénéfice de survie globale de manière réaliste à des fins d'analyse exploratoire.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

La durée actuelle du traitement au trastuzumab est d'environ un an ou 17 cycles. Le nombre de cycles reçus avant la chirurgie détermine le nombre à recevoir après; le nombre de cycles à recevoir en adjuvant peut donc être supérieur à trois. Dans l'étude KATHERINE, le traitement adjuvant était

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

administré sur 14 cycles. Il est donc possible qu'un nombre de cycles de traitement anti-HER2 supérieur à 17 soient administrés dans le cas où cette nouvelle indication serait ajoutée à la *Liste des médicaments – Établissements*, ce qui pourrait entraîner une augmentation des ressources du système de santé pour l'administration de ces cycles supplémentaires.

Par ailleurs, dans l'étude pivot, le traitement devait être commencé moins de 12 semaines après la chirurgie. Les cliniciens mentionnent que le délai actuel entre la chirurgie et la disponibilité du rapport de pathologie pour déceler la présence de maladie résiduelle invasive est d'environ quatre à six semaines. Il est donc réaliste de commencer le T-DM1 dans le délai prescrit dans l'étude. Certains mentionnent toutefois qu'ils poursuivent sans interruption le trastuzumab au cours de la période péri-opératoire. Cela aboutit à l'administration d'une à deux doses supplémentaires de trastuzumab entre la chirurgie et l'obtention du rapport de pathologie, nécessaire à la prise de la décision concernant le T-DM1. Les conséquences de la réduction du nombre de cycles de T-DM1 en fonction du nombre de doses de trastuzumab administrées après la chirurgie pour atteindre 14 cycles de thérapie anti-HER2 sont inconnues. Il serait donc souhaitable d'administrer le T-DM1 selon le schéma thérapeutique ayant été planifié dans l'étude KATHERINE, soit durant 14 cycles au total. Si ce médicament devait être cessé en raison d'un effet indésirable sérieux, mais n'empêchant pas le recours au trastuzumab, ce dernier peut être administré en remplacement pour compléter le traitement comme l'étude le permettait.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement du T-DM1 pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce est soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de nouveaux cas de cancer du sein au Québec (sur 3 ans)	6 821, 6 864 et 6 906	6 946, 6 992 et 7 038
Proportion des cas de cancer du sein précoce surexprimant HER2	■ %	18 %
Proportion des cas de cancer du sein précoce dépisté surexprimant HER2	■ %	98 %
Proportion des cas de cancer du sein admissible à un traitement par le T-DM1 :	■ %	17,4 %
Nombre de cas de cancer incident (sur 3 ans)	■, ■ et ■	226, 228 et 229
Inclusion des cas de cancer prévalent	Inclus	Non inclus
Nombre total de patientes à traiter (sur 3 ans)	■, ■ et ■	226, 228 et 229
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Utilisation des traitements (sur 3 ans)	Tras. i.v. : ■ %, ■ % et ■ % Tras. s.c. : ■ %, ■ % et ■ % Tras. biosimilaire : ■ %, ■ % et ■ %	Tras. i.v. : 100 %
Parts de marché du T-DM1 (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	70 %, 80 % et 85 %
Provenance des parts de marché	■	Tras. i.v. (100 %)
COÛT DES TRAITEMENTS		
Nombre de cycles de tras. en contexte adjuvant	■	12
Considération des pertes en médicament	Non	Oui, pour T-DM1
Coût moyen de traitement par patiente avec le T-DM1 Trastuzumab	■ \$ ■ \$	72 800 \$ 30 927 \$
HER2 : <i>human epidermal growth factor receptor-2</i> ; i.v. : Intraveineux; s.c. : Sous cutané; T-DM1 : trastuzumab emtansine; Tras. : Trastuzumab.		

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patientes, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié certaines hypothèses. Parmi celles qui ont le plus d'effet sur les résultats, trois ont déjà été décrites dans la section consacrée à la pharmacéconomie, à savoir : le nombre de cycles de trastuzumab en traitement adjuvant, la considération des pertes en médicament ainsi que la répartition actuelle du marché.

La dernière modification notable concerne la proportion des cas de cancer du sein admissible à un traitement par Kadcyla^{MC}. En effet, à partir de la littérature scientifique et d'avis des experts consultés, certaines valeurs épidémiologiques ont été revues à la hausse. Ces corrections ont pour effet d'augmenter le montant des dépenses prévues dans les trois prochaines années.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue au Kadcyla^{MC} à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement adjuvant des femmes atteintes de cancer du sein au stade précoce surexprimant HER2 après un traitement néoadjuvant à base de trastuzumab (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	11 523 830 \$	13 257 310 \$	14 178 562 \$	38 959 702 \$
Nombre de personnes	162	186	199	547
IMPACT NET				
Établissements	6 349 662 \$	7 433 868 \$	7 872 902 \$	21 567 432 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^a			17 424 139 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^b			24 551 240 \$

HER2 : *human epidermal growth factor receptor-2*.

- a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de patientes recevant un traitement adjuvant réduite à 70 % (alors qu'elle était 75 % dans le scénario de référence) ainsi qu'un nombre de cycles de trastuzumab administrés en contexte adjuvant augmenté et similaire à celui de T-DM1 (14 cycles).
- b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de patientes recevant un traitement adjuvant augmentée à 80 % ainsi qu'un nombre de cycles de trastuzumab administrés en contexte adjuvant réduit (11 cycles).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 21,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au T-DM1. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 547 patientes seraient traitées au cours de ces années.

Le T-DM1 est déjà administré dans certains établissements de santé à certaines patientes pour des motifs de nécessité médicale particulière. L'impact budgétaire estimé pourrait donc être surestimé, mais d'une ampleur difficilement quantifiable.

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

L'ajout d'une indication au T-DM1, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 7,2 M\$ pour le traitement de 182 personnes. Dans le but de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer pour permettre l'ajout d'une indication au T-DM1. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouvelles indications sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qu'il devient de plus en plus difficile de gérer.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue au T-DM1 et exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 7 189 144 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement adjuvant du cancer du sein précoce surexprimant HER2	En moyenne 39 429 \$ additionnels par personne	182 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	86 616 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	96 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	96 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	29 830 jours

HER2 : *human epidermal growth factor receptor-2*; T-DM1 : Trastuzumab emtansine.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au trastuzumab emtansine sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2+ des personnes présentant une maladie résiduelle invasive.

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

Motifs de la position unanime

- Le bénéfice clinique démontré du trastuzumab emtansine sur la SSMI est important en comparaison du trastuzumab.
- Une incertitude persiste sur le paramètre de la survie globale; aucun gain statistiquement significatif concernant un bénéfice supplémentaire n'est démontré à ce jour par rapport au trastuzumab, en raison du suivi trop court.
- Le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est favorable.
- Le besoin de santé à combler est important, car le risque de récurrence est plus élevé chez les patientes présentant une maladie résiduelle invasive, malgré l'administration du traitement standard.
- Bien que le ratio coût-utilité différentiel estimé semble favoriser le T-DM1, il repose sur l'hypothèse d'un bénéfice de survie globale non observé. Si, suivant une mise à jour des données de l'étude KATHERINE, ce bénéfice était inexistant, il serait peu probable que ce médicament soit efficient à ce prix.
- L'ajout d'une indication au T-DM1 engendrerait un impact budgétaire sur trois ans de 21,6 M\$ sur les établissements de santé.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du trastuzumab emtansine pour le traitement adjuvant du cancer du sein

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

précoce HER2+ constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque baisse de 1 % du prix du T-DM1 réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 389 597 \$.
- La valeur thérapeutique d'autres comparateurs potentiels, trois biosimilaires (Ogivri^{MC}, Trazimera^{MC}, Herzuma^{MC}) et de la formulation sous-cutanée du trastuzumab (Herceptin^{MC} SC), a été reconnue par l'INESSS; ces médicaments ne sont toutefois pas inscrits sur les listes. Advenant ce cas, si ces produits sont négociés à un prix moindre que celui d'Herceptin^{MC}, l'efficacité du T-DM1 se verrait modifiée défavorablement et l'impact budgétaire serait plus important.

Herceptin^{MC} – Cancers du sein précoce et métastatique

Actuellement, une indication reconnue pour le traitement adjuvant du cancer du sein invasif est inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Compte tenu du fait que l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du T-DM1 à la suite d'un traitement néoadjuvant à base de trastuzumab, il s'avère nécessaire, dans un souci de cohérence, de procéder à une modification de l'indication reconnue. Par ailleurs, le trastuzumab est remboursé pour le traitement du cancer du sein métastatique. Les présents travaux ont permis de réviser l'indication reconnue afin de l'ajuster à la réalité clinique. Ces modifications des indications reconnues s'appliquent également aux médicaments biosimilaires de trastuzumab qui ne sont actuellement pas inscrits sur la liste, mais pour lesquels l'INESSS a transmis une recommandation d'inscription au cours de la dernière année ([Herzuma^{MC}](#), [Ogivri^{MC}](#) et [Trazimera^{MC}](#)). La modification de l'indication reconnue pour le cancer du sein précoce s'applique aussi au trastuzumab sous-cutané non inscrit sur la liste, mais dont la recommandation a été transmise en janvier 2019 ([Herceptin^{MC} SC](#)).

Les indications reconnues deviendraient les suivantes :

- ◆ pour le traitement du cancer du sein invasif précoce surexprimant le récepteur HER2.

Les autorisations sont données pour un maximum de 17 cycles de traitement.
- ◆ pour le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2.

Kadcyla^{MC} – Cancer du sein métastatique

L'INESSS recommande à la ministre de modifier l'indication reconnue de Kadcyla^{MC} sur la *liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein métastatique. L'indication reconnue deviendrait la suivante :

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer du sein localement avancé inopérable ou métastatique surexprimant le récepteur HER2, chez les personnes :
 - qui ont déjà reçu un traitement avec le trastuzumab et une taxane, à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse;
 - et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- qui ont reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du sein métastatique ou qui ont présenté une récurrence durant le traitement adjuvant ou les 6 mois qui suivent l'arrêt de ce traitement; et
- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

Il est à noter que le trastuzumab emtansine n'est pas autorisé à la suite d'un échec à celui-ci s'il a été administré pour le traitement du cancer du sein.

Du point de vue pharmacoéconomique, il est présumé que les modifications proposées entraîneraient peu de changement des constats formulés antérieurement. De plus, ces dernières auraient une incidence minime sur le budget des établissements de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et coll.** Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1317-25.
- **Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et coll.** 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer; final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017;389:1195-205.
- **Chen Y, Shi XE, Tian JH, et coll.** Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy for resectable breast cancer. *Medicine* 2018;97(20):1-8.
- **Comité directeur des statistiques sur le cancer de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2019.
- **Cortazar P, Zhang L, Untch M, et coll.** Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer : the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-72.
- **Dieras V, Miles D, Verma S, et coll.** Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732-742.
- **Fiteni F, Bonnetain F.** Surrogate end points for overall survival in breast cancer trials: a review. *The Breast* 2016;29:44-8.
- **Hamilton S, Tyldesley S, Li D, Olson R, McBride M.** Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(5):977-985.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Herzuma^{MC} – Cancer du sein et cancer gastrique métastatique. Québec. QC : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2019/Herzuma_2019_10.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ogivri^{MC} – Cancer du sein, cancer gastrique métastatique. Québec. QC : INESSS; 2019. Disponible à :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2019/Ogivi_2019_06.pdf

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Trazimera^{MC} – Cancer du sein et cancer gastrique métastatique. Québec. QC : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2019/Trazimera_2019_09.pdf
- **Jackisch C, Piccart M, Gelber RD, et coll.** HERA Trial: 10-Year Follow-up of Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2 Positive Early Breast Cancer - Final Analysis. Article présenté dans le cadre du SABCS 2015; San Antonio.
- **Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et coll.** Randomized Phase II Trial of Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered as First Line Treatment: The M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(19):4265-4274.
- **Maurer C, Tulpin L, Moreau M, et coll.** Risk factors for the development of brain metastases in patients with HER2-positive breast cancer. *ESMO Open* 2018;3(6):e000440.
- **Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et coll.** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3744-52.
- **Pernas S, Barroso-Sousa R, Tolaney SM.** Optimal treatment of early stage HER2-positive. *Cancer* 2018;124(33):4455-66.
- **Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et coll.** Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1183-92.
- **Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T, et coll.** Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year; a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019;20(3):361-70.
- **Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, et coll.** Patient-reported outcomes from KATHERINE : A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine vs trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. Affiche présentée à ASCO 2019, Chicago, Illinois.
- **Slamon D, Eiermann W, Robert N, et coll.** Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(14):1273-83.
- **Verma S, Miles D, Gianni L, et coll.** Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-91.
- **Slamon D, Eiermann W, Robert N, et coll.** Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. Article présenté dans le cadre du 38th Annual CTRC–AACR Breast Cancer Symposium, 2015; San Antonio.
- **Swain S, Baselga J, Kim S, et coll.** Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-734.
- **von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et coll.** Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-28.
- **von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et coll.** Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1796-04.
- **Vrbic S, Pejic I, Filipovic S, et coll.** Current and future anti-HER2 therapy in breast cancer. *J BUON* 2013;18(1):4-16.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).