

TYKERB^{MC} – Cancer du sein avancé ou métastatique

JUIN 2012

Marque de commerce : Tykerb

Dénomination commune : Lapatinib

Fabricant : GSK

Forme : Comprimé

Teneur : 150 mg

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères inscrits à la Loi, les membres du CEPO sont consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire la recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la Loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lapatinib inhibe de manière puissante, réversible et sélective l'activité de la tyrosine kinase intracellulaire des récepteurs ErbB1 (EGFR) et ErbB2 (HER2). La famille des récepteurs des facteurs de croissance épithéliaux (HER-1 à 4) est reconnue pour jouer un rôle important dans la biologie de plusieurs cancers, incluant le cancer du sein. Le récepteur HER2 est surexprimé chez environ 15 % à 25 % des cancers du sein invasifs. Les tumeurs du sein HER2 positives (HER2+) présentent un phénotype plus agressif de la maladie associé à une progression rapide de celle-ci et à une incidence élevée de métastases cérébrales, lesquelles peuvent interférer avec la qualité de vie des femmes atteintes. Le lapatinib est indiqué « en association avec la capécitabine pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique dont la tumeur surexprime le récepteur HER2 chez les femmes présentant un cancer ayant progressé malgré l'administration d'une taxane, d'une anthracycline et du trastuzumab ». Divers agents de chimiothérapie, en association avec le trastuzumab (Herceptin^{MC}), sont utilisés à ce stade de la maladie, dont les taxanes et les anthracyclines. Ces agents de chimiothérapie comprennent le docétaxel (Taxotere^{MC}) et le paclitaxel (Taxol^{MC} et ses versions génériques, Abraxane^{MC}), ainsi que l'épirubicine (version générique), la doxorubicine (version générique) et l'idarubicine (Idamycin^{MC}). De plus, la capécitabine (Xeloda^{MC}) est aussi utilisée pour le cancer du sein métastatique et elle est inscrite aux listes de médicaments avec une indication reconnue. Il s'agit de la troisième évaluation de Tykerb^{MC} pour cette indication par l'INESSS.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

BREF HISTORIQUE

Février 2010 et Avis de refus – Valeur thérapeutique
octobre 2010

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique du lapatinib dans cette indication, les publications de Cameron (2008), de Geyer (2006) et de Zhou (2009) ont été appréciées de nouveau. L'étude de Greil (2011) s'ajoute maintenant à l'évaluation.

L'étude de Cameron constitue une mise à jour des résultats de l'étude de Geyer, qui est un essai de phase III à répartition aléatoire et ouvert, réalisé chez des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique HER2+ et dont la maladie a progressé malgré l'administration d'une taxane, d'une anthracycline et du trastuzumab. Le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association lapatinib et capécitabine à celles d'un traitement avec la capécitabine seule. Le paramètre principal d'évaluation est le délai avant la progression de la maladie. La population de cette étude est constituée de 399 femmes réparties entre le groupe lapatinib et capécitabine (n = 198) et le groupe capécitabine seule (n = 201).

Les principaux résultats de l'étude de Cameron retenus pour juger de la valeur thérapeutique sont les suivants :

- le délai médian avant la progression est de 6,2 mois dans le groupe recevant l'association lapatinib et capécitabine et de 4,3 mois dans celui recevant la capécitabine seule, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,57 (IC95 % : 0,43 à 0,77).

Parmi les objectifs secondaires, il s'avère que :

- la survie médiane globale est similaire dans les deux groupes (15,6 mois contre 15,3 mois) pour un RRI de 0,78 (IC95 % : 0,55 à 1,12). Ce résultat est cependant entaché par la prise du lapatinib par 39 femmes lors de la progression (*crossover*). En outre, l'information sur les traitements subséquents n'est pas disponible;
- le pourcentage de réponse globale est de 23,7 % dans le groupe recevant l'association lapatinib et capécitabine comparativement à 13,9 % dans celui recevant la capécitabine seule, pour un rapport de cotes (RC) de 1,9 (IC95 % : 1,1 à 3,4);
- le pourcentage de bénéfice clinique est de 29,3 % dans le groupe recevant l'association lapatinib et capécitabine comparativement à 17,4 % dans le groupe recevant la capécitabine seule, pour un RC de 2,0 (IC95 % : 1,2 à 3,3);
- quatre femmes traitées avec l'association lapatinib et capécitabine ont développé des métastases cérébrales comparativement à onze femmes traitées avec la capécitabine seule (p = 0,10).

Ainsi, les résultats de l'étude de Cameron démontrent que le lapatinib procure une prolongation du délai médian avant la progression de 1,9 mois, dans le cas du cancer du sein métastatique HER2+, chez des femmes dont la maladie a progressé malgré l'administration d'une taxane, d'une anthracycline et du trastuzumab. Les experts consultés considèrent que, pour les femmes présentant une tumeur de stade avancé, le pronostic est d'environ un an et ainsi, cette prolongation est jugée cliniquement significative. De plus, le pourcentage de femmes avec un bénéfice clinique en faveur de l'association lapatinib et capécitabine est aussi considéré comme un résultat cliniquement significatif. En effet, en plus du pourcentage de réponses complètes et partielles, le bénéfice clinique inclut la stabilisation de la maladie (de plus de six mois) qui peut

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

refléter une stabilisation ou une régression de la taille tumorale. Le résultat concernant l'apparition de métastases cérébrales est aussi jugé cliniquement pertinent; bien que statistiquement non significatif, il pourrait refléter la pénétration de la barrière hémato-encéphalique par le lapatinib.

Au regard de l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquents sont la diarrhée, le syndrome main-pied, la nausée, la fatigue, le vomissement et le rash. L'incidence de diarrhée et de rash est significativement plus élevée chez les femmes traitées avec l'association lapatinib et capécitabine. Les interruptions de traitement (43 % contre 42 %) et les ajustements de dose (28 % dans les deux groupes) s'avèrent similaires dans les deux groupes. Le traitement a été interrompu en raison des effets indésirables chez 14 % des femmes de chaque groupe.

De l'étude de Cameron découle une évaluation de la qualité de vie (Zhou 2009). Les résultats de cette étude démontrent que l'ajout du lapatinib à la capécitabine ne détériore ni n'améliore la qualité de vie chez la population à l'étude. Finalement, l'étude de Greil, une étude de phase IV non comparative, confirme l'utilisation de l'association lapatinib et capécitabine dans une population reflétant davantage la pratique clinique et permet de recueillir de l'information sur l'innocuité.

Progression sous trastuzumab

Pour les femmes atteintes d'un cancer du sein HER2+, dont la tumeur progresse malgré un traitement avec le trastuzumab, le traitement à l'aide du trastuzumab est poursuivi en clinique. Cette pratique est appuyée par des études rétrospectives favorables au maintien du trastuzumab malgré une progression (Fabi 2008, Fountzillas 2003, Mannocci 2008, Montemurro 2006, Waldell 2011). De plus, le bénéfice associé à la poursuite du trastuzumab après la progression suivant un traitement avec au moins une chimiothérapie et le trastuzumab, est évalué à l'aide d'une étude prospective, à répartition aléatoire, regroupant 156 femmes, qui a fait l'objet de 2 publications (von Minckwitz 2009 et 2011). Le paramètre d'évaluation principal est le temps jusqu'à la progression. Les résultats sont les suivants :

- le délai médian jusqu'à la progression de la maladie est de 8,2 mois pour les femmes recevant la capécitabine associée au trastuzumab, alors qu'il est de 5,6 mois pour celles recevant la capécitabine seule. Il s'agit d'une différence statistiquement significative, démontrée lors de l'analyse intérimaire de l'étude, qui inclut les femmes ayant reçu une ou plusieurs lignes de traitement préalables (von Minckwitz 2009);
- la survie médiane globale est de 25,5 mois pour les femmes recevant la capécitabine associée au trastuzumab, alors qu'elle est de 20,4 mois pour celles recevant la capécitabine seule. Cette différence n'est pas statistiquement significative (von Minckwitz 2009);
- la survie médiane post-progression, lorsque analysée en *post-hoc* pour les patientes ayant reçu une troisième ligne de traitement, est en faveur de la poursuite du trastuzumab associée à la capécitabine, et ce, comparativement à la prise de capécitabine seule (18,8 mois comparativement à 13,3 mois, $p = 0,02$) (von Minckwitz 2011).

Il s'avère toutefois hasardeux d'établir une comparaison directe entre ces résultats, qui confirment un bénéfice à poursuivre le trastuzumab après la progression, et ceux observés dans les études portant sur le lapatinib. En effet, les caractéristiques de base des femmes de ces études sont différentes, notamment en ce qui a trait aux traitements préalables et

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

subséquents de chimiothérapie. Plus particulièrement, les femmes incluses dans l'étude de Cameron ont reçu davantage de chimiothérapies préalables à la progression que celles de l'étude de von Minckwitz.

L'INESSS adhère à la conclusion que la poursuite du trastuzumab, suivant une progression malgré une chimiothérapie associée au trastuzumab, représente une option de traitement qui est efficace quant au délai avant une progression subséquente, pour les femmes atteintes d'un cancer du sein dont la tumeur surexprime le récepteur HER2. Le bénéfice différentiel entre la poursuite du trastuzumab et la prise du lapatinib est difficile à estimer puisqu'aucune étude ne compare ces deux anti-HER2 pour des populations similaires, ce que déplore l'INESSS.

En conclusion, les membres du CSEMI et du CEPO sont majoritairement d'avis que le lapatinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique HER2+ ayant progressé à la suite d'un traitement avec des anthracyclines, des taxanes et du trastuzumab. Cette reconnaissance est principalement basée sur les résultats d'une étude de phase III démontrant une prolongation du délai avant la progression de 1,9 mois en faveur de l'association lapatinib et capécitabine comparativement à la capécitabine seule. Ce gain est jugé modeste, mais cliniquement significatif compte tenu qu'il s'agit d'un stade avancé du cancer du sein métastatique HER2+ ayant progressé sous trastuzumab dont le pronostic est mauvais. Le lapatinib possède un mécanisme d'action différent du trastuzumab et pénètre la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, le lapatinib représente une option de traitement additionnelle à la poursuite du trastuzumab chez les femmes progressant sous une chimiothérapie et du trastuzumab.

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

Le coût de traitement avec le lapatinib est de 2 468 \$ pour un cycle de 21 jours. Le coût du trastuzumab pour le premier cycle est de 2 807 \$ et celui des cycles de trois semaines subséquents est de 2 105 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée est soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association lapatinib et capécitabine comparativement à la monothérapie par la capécitabine, à la monothérapie par la vinorelbine, à l'association docetaxel et capécitabine et à plusieurs de ces chimiothérapies en association avec le trastuzumab. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon trois états : survie sans progression de la maladie, survie avec progression de la maladie ou décès;
- porte sur un horizon temporel de cinq ans qui correspond à un horizon à vie pour la majorité des patientes;
- s'appuie sur les données d'efficacité de l'étude de Cameron pour l'association lapatinib et capécitabine et la monothérapie par la capécitabine. Les données d'efficacité pour les comparaisons indirectes proviennent d'un ensemble de plusieurs études cliniques, notamment celle de von Minckwitz (2009);
- inclut les valeurs d'utilité, publiées dans l'étude de Zhou, pour la période avant la progression de la maladie et des données de la documentation scientifique pour la période après la progression de la maladie et pour les autres traitements comparateurs;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments et ceux de leur administration, les coûts des visites médicales,

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

des tests de laboratoire et des procédures, les coûts du traitement des effets indésirables jugés significatifs, tout comme ceux des soins de soutien administrés à la suite de la progression de la maladie ainsi que les coûts des soins palliatifs en fin de vie.

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association lapatinib et capécitabine comparativement à la monothérapie par la capécitabine pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique HER2+ ayant progressé à la suite d'un traitement avec des anthracyclines, des taxanes et du trastuzumab

Fabricant			
	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient^a
Lapatinib et capécitabine	■	■	■ \$
Ratio coût-efficacité différentiel	■ \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	■ \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	Entre ■ \$/QALY gagné et ■ \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné est de ■ % et celle qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné est de ■ %.		
INESSS			
Ratio coût-efficacité différentiel	> 100 000 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	> 150 000 \$/QALY gagné		

a Selon la perspective d'un ministère de la santé sur un horizon temporel de 5 ans

En ce qui concerne la comparaison directe entre l'association lapatinib et capécitabine et la capécitabine seule, certains éléments clés susceptibles d'affecter l'estimation des ratios ont été analysés, soit :

- les données de survie globale de l'association lapatinib et capécitabine comparativement à la monothérapie par la capécitabine générées par le modèle pharmacoéconomique;
- la méthodologie utilisée pour réaliser la comparaison indirecte;
- la méthode d'estimation des coûts inclus dans la période après la progression de la maladie.

Le gain médian en survie globale dans l'étude de Cameron est de 0,3 mois (statistiquement non significatif) en faveur de l'association lapatinib et capécitabine. Le gain moyen en survie globale généré par l'analyse pharmacoéconomique est de ■ mois en faveur de l'association lapatinib et capécitabine. Ce gain apparaît surestimé. La valeur réelle du ratio coût-utilité différentiel pourrait donc s'avérer plus élevée.

Par ailleurs, en pratique, l'association trastuzumab et capécitabine est poursuivie malgré la progression de la maladie à la suite d'un traitement avec des anthracyclines, des taxanes et du trastuzumab. Pour cette raison, les comparateurs de l'association lapatinib et capécitabine jugés les plus pertinents en clinique sont les associations trastuzumab et capécitabine et trastuzumab et vinorelbine. Aucune différence statistiquement significative de gain en survie globale n'est démontrée pour les associations trastuzumab ou lapatinib avec la capécitabine en comparaison avec cette dernière seule. L'analyse qui porte sur la comparaison indirecte entre l'association lapatinib et capécitabine et celle de trastuzumab et capécitabine présente plusieurs limites méthodologiques et des incertitudes sur les résultats :

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- la méthode d'estimation indirecte du bénéfice sur la survie globale généré par le modèle pharmacoéconomique est sujette à des biais potentiels;
- le gain moyen en survie globale généré par la comparaison indirecte est [REDACTED] en faveur de l'association lapatinib et capécitabine. Ce gain modélisé est jugé incertain et ne peut être reconnu, particulièrement lorsque comparé aux résultats des études de Cameron et de von Minckwitz (2009);
- la méthode d'estimation des coûts pertinents pour la période après la progression de la maladie incluse dans l'analyse pharmacoéconomique n'est pas détaillée. Les données disponibles ne permettent pas d'apprécier avec justesse les coûts considérés.

Compte tenu de l'incertitude associée à la comparaison indirecte, la valeur réelle de la différence de survie globale en faveur de l'une ou l'autre des associations lapatinib et capécitabine ou trastuzumab et capécitabine ne peut être établie. En conséquence, le ratio coût-utilité différentiel découlant de cette comparaison est tout aussi incertain.

En somme, l'analyse pharmacoéconomique permet de conclure que l'association lapatinib et capécitabine n'est pas jugée une option de traitement efficiente comparativement à la capécitabine seule. Toutefois cette comparaison n'est pas la plus pertinente puisque en pratique le trastuzumab est fréquemment continué à la suite de la progression de la maladie. Dans ce contexte, le lapatinib s'avère une autre option de traitement reconnue, disponible par voie orale à un coût de traitement d'un ordre de grandeur comparable à celui du trastuzumab. L'absence de comparaison directe ainsi que la faiblesse des données cliniques disponibles font en sorte qu'il est difficile de conclure sur l'aspect pharmacoéconomique de cette comparaison. De surcroît, malgré son usage courant, le ratio coût-efficacité du trastuzumab, lorsqu'il est utilisé à la suite de la progression de la maladie, n'est pas clairement établi.

En conséquence, à la lumière de l'ensemble des éléments analysés l'INESSS est d'avis que le lapatinib ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique dans cette indication.

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)

Les conséquences de l'inscription du lapatinib sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Le lapatinib s'administre par la voie orale contrairement à son principal comparateur, le trastuzumab, et aux diverses chimiothérapies à visée palliative, qui sont administrés par la voie intraveineuse à la clinique externe d'héματο-oncologie. Par conséquent, l'usage du lapatinib permet de réduire le temps consacré aux déplacements ainsi que le temps passé dans une clinique d'héματο-oncologie, deux éléments qui ont des répercussions importantes pour les patients et leurs aidants. En outre, l'administration par la voie orale entraîne également des avantages pour le système de santé, car elle permet une utilisation plus judicieuse des ressources humaines hospitalières comparativement à l'administration des chimiothérapies, qui nécessitent du temps de préparation et d'administration.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En lien avec la conclusion favorable sur la valeur thérapeutique du lapatinib, ces éléments sont jugés importants. Malgré le fait que le rapport entre le coût et l'efficacité de l'association lapatinib et capécitabine en comparaison avec la capécitabine seule ne soit pas jugé favorable, la comparaison avec la poursuite du trastuzumab à la suite de la progression est jugée pertinente puisqu'il s'agit d'un usage courant et reconnu en pratique. Dans ce contexte, l'INESSS est d'avis que les éléments relatifs aux conséquences sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux, qui ont fait l'objet de délibérations, sont suffisants pour justifier l'inscription du lapatinib.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente un impact budgétaire pour le remboursement du lapatinib pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique HER2+ ayant progressé à la suite d'un traitement avec des anthracyclines, des taxanes et du trastuzumab. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie ainsi que sur des hypothèses découlant des données des études cliniques, de l'opinion d'experts ainsi que d'autres sources de données pertinentes. Il estime des parts de marché de [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED] pour les trois premières années suivant l'inscription du lapatinib. Ces parts proviendraient dans les mêmes proportions du transfert des patients recevant [REDACTED]

[REDACTED]. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement serait de [REDACTED] et une durée moyenne de traitement de [REDACTED].

Impact budgétaire net de l'ajout de Tykerb^{MC} aux Listes de médicaments pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique HER2+ ayant progressé à la suite d'un traitement avec une taxane, une anthracycline et le trastuzumab

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total	
Fabricant ^a	RAMQ	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, scénario le plus élevé				[REDACTED] \$
		Pour trois ans, scénario le plus faible				[REDACTED] \$
INESSS ^a	RAMQ	1 420 510 \$	1 636 284 \$	1 846 064 \$	4 902 858 \$	
	Établissements	-1 242 296 \$	-1 430 998 \$	-1 614 459 \$	-4 287 753 \$	

a Coût excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, dans le scénario de l'INESSS, le pourcentage de patients assurés par la RAMQ a été revu à la hausse.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 4,9 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ tandis que des économies de 4,3 M\$ seraient faites dans le budget des établissements, pour les trois premières années suivant l'inscription du lapatinib aux listes de médicaments. Par conséquent, l'effet global de l'ajout du lapatinib se traduirait par une augmentation des coûts de traitement de 0,6 M\$. De même, si le lapatinib devait être utilisé chez tous les patients pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique HER2+ ayant progressé à la suite d'un traitement avec une taxane, une anthracycline et le trastuzumab, une augmentation globale de 1,75 M\$ sur les coûts de traitement pourrait être observée pour la même période.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi et à la lumière des réflexions en cours dans le cadre du projet pilote en oncologie, l'INESSS recommande d'ajouter une indication reconnue à Tykerb^{MC} aux listes de médicaments pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2+. La nouvelle indication reconnue serait la suivante :

- ♦ pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique dont la tumeur surexprime le récepteur HER2, en association avec la capecitabine, chez les femmes présentant un cancer du sein ayant progressé malgré l'administration d'une taxane, d'une anthracycline et du trastuzumab, à moins d'une contre-indication à l'un de ces agents. Le statut de performance selon l'ECOG doit être de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de la progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cameron D, Casey M, Press M, et coll.** A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112:533-43.
- **Fabi A, Metro G, Ferretti G, et coll.** Do HER-2 positive metastatic breast cancer patients benefit from the use of trastuzumab beyond disease progression? A mono-institutional experience and systematic review of observational studies. *The Breast J* 2008; 17:499-505.
- **Fountzilas G, Razis E, Tsavdaridis D, et coll.** Continuation of Trastuzumab Beyond Disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the Hellenic cooperative oncology group. *Clin Breast Cancer* 2003; 4(2) :120-5.
- **Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et coll.** Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2733-43.
- **Greil R, Borstnar S, Petrakova K, et coll.** Combination therapy of lapatinib and capecitabine for ErbB2-positive metastatic or locally advanced breast cancer: results from the Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) in Central and Eastern Europe. *Onkologie* 2011; 34:233-8.
- **Mannocci A, De Feo E, de Waure C, et coll.** Use of trastuzumab in Her2-positive metastatic breast cancer beyond disease progression: a systematic review of published studies. *Tumori* 2010; 96:385-91.
- **Montemurro F, Donadio M, Clavarezza M, et coll.** Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. *Oncologist* 2006; 11(4):318-24.
- **von Minckwitz G, DuBois A, Schmidt M, et coll.** Place du trastuzumab après progression dans le cancer du sein avancé pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain : étude 03-05 du German Breast Group 26/Breast International Group. *J Clin Oncol* 2009; 1(3): 184-92.
- **von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, et coll.** Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47:2273-81.
- **Waldell T, Kotsori A, Constantinidou A, et coll.** Trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced breast cancer: The Royal Marsden experience. *Br J of Cancer* 2011; 104 :1675- 9.
- **Zhou X, Cella D, Cameron D, et coll.** Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117:577-89.

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

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).