

KADCYLA^{MC} – Cancer du sein métastatique

JUIN 2014

Marque de commerce : Kadcylla

Dénomination commune : Trastuzumab emtansine

Fabricant : Roche

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 100 mg et 160 mg

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

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Kadcylla^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein localement avancé inopérable ou métastatique, à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre son rapport entre le coût et l'efficacité acceptable, et cela, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

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

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 progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.

La dose maximale pour le trastuzumab emtansine est de 3,6 mg/kg par cycle de 3 semaines.

Une mesure d'atténuation du fardeau économique de la part du fabricant pour améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité est nécessaire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

À l'intention du public

Kadcyla^{MC} est utilisé pour traiter les personnes atteintes d'un cancer du sein avec des métastases. À ce stade de la maladie, même avec un traitement, l'état des patientes se détériore rapidement. Elles vivent normalement moins de cinq ans. Les traitements offerts visent tous à améliorer leur confort et à gagner quelques mois en bonne forme. Il est actuellement impossible de guérir à ce stade de la maladie.

Kadcyla^{MC} prolonge la survie d'environ six mois, selon les résultats obtenus dans une étude. Ce médicament permet aussi une atténuation des symptômes des patientes et l'amélioration de leur qualité de vie.

Le coût de traitement par patiente est très élevé. Bien que les bénéfices cliniques anticipés soient importants, le rapport entre le coût et l'efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est très élevé lorsqu'il est comparé à celui d'autres médicaments qui peuvent aussi être utilisés dans le traitement de ces patientes.

Dans un contexte de ressources limitées, l'INESSS doit faire ses recommandations pour que les ressources soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de personnes possibles dans l'ensemble du système de santé. Par ailleurs, l'INESSS est conscient qu'un gain de survie de quelques mois est un argument majeur. Puisque le fabricant de ce médicament demande un prix très élevé par rapport aux bienfaits que celui-ci apporte et que les coûts qu'il entraînera sont très élevés (12,4 millions de dollars sur trois ans), l'INESSS juge plus responsable de recommander au ministre de ne pas inscrire le médicament sur la *Liste de médicaments – Établissements* à moins que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

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 à 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.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le trastuzumab emtansine 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.

Il est indiqué en monothérapie « dans le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant HER2 chez les patients qui ont reçu au préalable un traitement par Herceptin (trastuzumab) et une taxane, séparément ou en association. Les patients doivent soit avoir reçu un traitement antérieur pour un cancer métastatique, soit avoir présenté une récurrence durant le traitement adjuvant ou dans les 6 mois qui suivent l'arrêt de ce traitement. »

Il s'agit de la première évaluation de Kadcylla^{MC} par l'INESSS pour cette indication. Le fabricant demande également que le trastuzumab emtansine soit remboursé chez les personnes ayant une maladie à un stade localement avancé inopérable.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est une maladie fréquente et grave (environ 6 000 nouveaux cas en 2013 au Québec). Il s'agit du cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. La majorité des personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont eu une récurrence après un diagnostic de stade précoce et ont reçu un traitement adjuvant. Environ 5 % à 10 % des personnes présentent une maladie d'emblée métastatique au moment du diagnostic. La surexpression du récepteur HER2, présente chez 15 % à 20 % des cancers du sein invasifs, est associée à une forme agressive de la maladie et à un mauvais pronostic. Les personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont un taux de survie relatif à cinq ans d'environ 23 %. Le traitement du cancer du sein métastatique demeure à visée palliative dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie, et possiblement d'améliorer la survie. Le traitement standard actuel de première intention du cancer du sein métastatique HER2 positif (HER2 +) est le trastuzumab, en combinaison avec une chimiothérapie, généralement une taxane (docetaxel, paclitaxel). Après une récurrence à ce traitement, la thérapie anti-HER2 est généralement poursuivie. Les options disponibles sont soit de continuer le traitement avec le trastuzumab en changeant l'agent de chimiothérapie, soit de changer le trastuzumab pour le lapatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase des récepteurs

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

EGFR/HER1 et HER2, et de l'administrer en association avec la capécitabine. Cette dernière combinaison est la seule à être homologuée par Santé Canada pour le traitement de deuxième intention.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III EMILIA (Verma 2012) est celle retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude EMILIA est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et ouvert, qui compare l'efficacité et l'innocuité du trastuzumab emtansine à celles de l'association lapatinib/capécitabine. Elle a été réalisée chez 991 adultes atteints d'un cancer du sein HER2+ à un stade localement avancé non résécable ou métastatique. Afin d'être admissibles, les patients devaient obligatoirement avoir déjà reçu le trastuzumab et une taxane. Ils présentaient une maladie mesurable ou non, un bon état de santé global (ECOG de 0 ou 1) ainsi qu'une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure ou égale à 50 %. Chez les sujets présentant une atteinte localement avancée, une récurrence devait avoir été observée dans les six mois suivant l'administration du trastuzumab en adjuvant. Les médicaments à l'étude étaient administrés selon des cycles de 21 jours jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le trastuzumab emtansine était administré par voie intraveineuse à raison d'une dose de 3,6 mg/kg au premier jour du cycle. Le lapatinib était administré par voie orale à la dose de 1 250 mg tous les jours du cycle et la capécitabine, également administrée par voie orale, à une dose quotidienne de 2 000 mg/m², durant les deux premières semaines du cycle.

Cette étude combine des personnes ayant reçu le trastuzumab emtansine à différentes intentions de traitement pour leur cancer du sein métastatique. En se limitant aux chimiothérapies, 61 % des patients ont reçu un traitement à l'étude en première ou en deuxième intention alors que 39 % de ceux-ci l'ont reçu en troisième intention ou plus. Les principaux résultats obtenus lors de la première analyse intermédiaire, après un suivi médian de 13 mois, sont présentés au tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude EMILIA (Verma 2013)

Paramètre d'évaluation	Trastuzumab emtansine (n = 495)	Lapatinib/capécitabine (n = 496)	RRI (IC95 %) ^b Valeur p
Survie médiane sans progression ^a	9,6 mois	6,4 mois	0,65 (0,55 à 0,77) p < 0,001
Survie globale ^c	30,9 mois	25,1 mois	0,68 (0,55 à 0,85) p < 0,001
Survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs	9,4 mois	5,8 mois	0,66 (0,56 à 0,77) p < 0,001
Réponse tumorale objective ^{a,d}	43,6 %	30,8 %	p < 0,001
Délai avant la progression des symptômes évalué par les patients ^e	7,1 mois	4,6 mois	0,80 (0,67 à 0,95) p = 0,012

a Résultats d'évaluation par le comité indépendant à l'insu

b Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

c Résultats observés lors de la deuxième analyse intermédiaire (suivi médian de 19 mois)

d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle selon les critères modifiés *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)

e La progression des symptômes était définie comme étant une diminution de 5 points ou plus du score *Trial Outcome Index* du questionnaire *Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast* (FACT-B TOI), comparativement au score au départ de l'étude.

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

- Il s'agit d'un essai avec un niveau de preuve élevé, soit une étude de phase III, à répartition aléatoire et multicentrique.
- Le nombre de patients est suffisant selon le calcul de taille d'échantillon. Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et les sujets sont bien répartis entre les groupes. Notons qu'un faible nombre de patients avaient une maladie à un stade localement avancé inopérable (n = 6).
- Dans l'ensemble, les sujets correspondent aux patients québécois devant être traités.
- Le devis initial avait retenu la survie sans progression comme critère d'évaluation principal d'efficacité. Il a été amendé au cours de l'étude pour ajouter la survie globale comme deuxième critère d'évaluation principal d'efficacité. Les experts consultés sont d'avis que ce changement était souhaitable et qu'il avait peu d'impact sur la qualité méthodologique de l'étude, car il a été réalisé lorsque les données étaient encore à l'insu des investigateurs et que la survie globale est un paramètre robuste.
- Le devis ouvert constitue une limite méthodologique de l'étude. Toutefois, les réponses ont été évaluées par un comité indépendant, ce qui réduit le risque de biais. L'évaluation des réponses par les investigateurs constitue un paramètre d'évaluation secondaire.
- Considérant que l'étude ne se limite pas qu'à la deuxième intention de traitement, le comparateur sélectionné est jugé adéquat. Bien que l'association lapatinib/capécitabine soit le seul traitement homologué par Santé Canada pour un usage en deuxième intention, les experts consultés rapportent que l'association trastuzumab/vinorelbine est le traitement principalement utilisé au Québec pour cette intention. En raison de son profil d'innocuité, l'association lapatinib/capécitabine semble être plutôt administrée en troisième intention dans la pratique québécoise. Durant l'étude EMILIA, un nombre considérable de patients ont reçu cette association en troisième intention ou plus, ce qui correspond donc à la situation au Québec. Les doses utilisées pour les comparateurs sont jugées adéquates.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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 considérant l'ensemble de ces éléments, il est jugé que les validités interne et externe de l'étude sont adéquates.

Les résultats de l'étude démontrent que l'usage du trastuzumab emtansine est associé à un gain de survie médiane globale de 5,8 mois et à un gain de survie médiane sans progression de 3,2 mois comparativement à l'emploi de l'association lapatinib/capécitabine. Ces gains sont jugés d'une ampleur cliniquement significative. Pour la survie sans progression, l'évaluation menée par les investigateurs confirme le résultat obtenu par le comité indépendant. Les analyses de sous-groupes pour la survie sans progression montrent que l'effet du trastuzumab emtansine est observé indépendamment de plusieurs caractéristiques des patients, notamment le nombre de traitements systémiques ou de chimiothérapies antérieurement reçus. Finalement, un plus grand nombre de patients traités avec le trastuzumab emtansine ont obtenu une réponse tumorale objective en comparaison avec ceux ayant reçu l'association lapatinib/capécitabine.

Quant à l'innocuité, le trastuzumab emtansine est mieux toléré que l'association lapatinib/capécitabine, ce qui se traduit par une proportion plus faible de patients présentant des effets indésirables de grade 3 ou plus (40,8 % contre 57 %). Les effets indésirables de grade 3 ou plus fréquemment rapportés avec le trastuzumab emtansine étaient la thrombocytopénie (12,9 % contre 0,2 %) et l'augmentation des enzymes hépatiques (AST : 4,3 % contre 0,8 % et ALT : 2,9 % contre 1,4 %). Avec l'association lapatinib/capécitabine, davantage de diarrhée (20,7 % contre 1,6 %) et d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (16,4 % contre 0 %) sont rapportées. De l'avis des experts, la prise en charge des effets indésirables associés au trastuzumab emtansine, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose, permet d'en réduire la gravité et la fréquence. Parmi les patients traités avec le trastuzumab emtansine, 5,9 % ont cessé le traitement en raison d'effets indésirables alors que cette proportion était de 7,6 % et de 9,4 % pour le lapatinib et la capécitabine, respectivement.

Finalement, le trastuzumab emtansine semble être associé à une amélioration de la qualité de vie mesurée par le délai avant une détérioration significative des symptômes telle qu'évaluée par le score *Trial Outcome Index* du questionnaire *Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast* (FACT-B TOI).

Traitement séquentiel après le lapatinib ou la capécitabine

Comme les patients ayant antérieurement reçu du lapatinib ou de la capécitabine ont été exclus de l'essai EMILIA, l'INESSS s'est questionné sur l'efficacité du trastuzumab emtansine chez les patients qui ont déjà été traités par ces agents. L'étude de phase II de Krop (2012) et les résultats intermédiaires de l'étude de phase III TH3RESA (Wildiers 2013), publiés sous la forme d'un abrégé, ont été retenus pour éclaircir cette situation clinique.

L'étude de Krop est un essai non comparatif réalisé chez 110 patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+ ayant déjà été traités par le trastuzumab, le lapatinib, une anthracycline, une taxane et la capécitabine dans un contexte néoadjuvant, adjuvant, localement avancé ou métastatique. Les sujets devaient avoir reçu au moins deux thérapies anti-HER2 pour la maladie localement avancée ou métastatique. Les résultats montrent que le trastuzumab emtansine est associé à une réponse tumorale objective chez 34,5 % de la

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

cohorte. De plus, la survie médiane sans progression était de 6,9 mois, telle qu'évaluée par un comité indépendant. Ainsi, malgré le faible niveau de preuve de cette étude, les résultats amènent tout de même à penser qu'une réponse favorable peut être obtenue avec le trastuzumab emtansine chez un patient ayant déjà été traité avec le trastuzumab, la capécitabine et le lapatinib.

L'étude TH3RESA est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et ouvert qui évalue l'usage du trastuzumab emtansine comparativement à un traitement au choix du médecin chez 602 patients atteints d'un cancer du sein métastatique, qui avaient déjà été traités avec au moins deux thérapies anti-HER2 (trastuzumab et lapatinib). Pour le groupe contrôle, près de 70 % des patients ont été traités avec le trastuzumab en association avec une chimiothérapie. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, après quoi les patients recevant le comparateur pouvaient recevoir le trastuzumab emtansine (*crossover*). Les résultats d'une analyse intermédiaire montrent que le trastuzumab emtansine est associé à un gain de survie médiane sans progression de 2,9 mois comparativement à un traitement au choix du médecin (6,2 mois contre 3,3 mois). Le taux de réponse tumorale objective était également en faveur du trastuzumab emtansine (31,3 % contre 8,6 %). Lors de l'analyse intermédiaire, la survie globale médiane n'avait pas encore été atteinte dans le groupe trastuzumab emtansine alors qu'elle était de 40,9 mois dans le groupe contrôle. En somme, les résultats montrent que le trastuzumab emtansine semble être associé à un gain de survie médiane sans progression comparativement à divers traitements chez des patients ayant déjà reçu deux thérapies anti-HER2. En raison du type de publication, ces données doivent être appréciées avec prudence.

Ainsi, les résultats de l'étude de phase II de Krop et ceux de l'étude de phase III TH3RESA portent à croire que l'usage du trastuzumab emtansine est associé à un bénéfice quant à la réponse tumorale objective et à la survie sans progression chez des patients déjà traités avec le lapatinib.

Comparaison mixte de traitements

L'étude EMILIA compare l'efficacité et l'innocuité du trastuzumab emtansine à celles de l'association lapatinib/capécitabine. Selon les experts consultés, l'association trastuzumab/vinorelbine est le traitement de deuxième intention le plus fréquemment utilisé dans la pratique québécoise. Aucun essai clinique n'évalue directement l'efficacité et l'innocuité du trastuzumab emtansine comparativement à celles de l'association du trastuzumab avec une chimiothérapie. Afin de pallier cette absence de données, une comparaison indirecte mixte de traitements non publiée est soumise. Cette analyse vise principalement à générer des résultats comparatifs d'efficacité entre le trastuzumab emtansine et l'association trastuzumab/capécitabine. Malgré que la méthodologie utilisée pour la revue systématique soit jugée adéquate, la comparaison indirecte comporte des limites importantes. L'analyse ne comprenait pas le traitement le plus fréquemment utilisé dans la pratique québécoise, soit l'association trastuzumab/vinorelbine. Les résultats obtenus dans le scénario de base ne sont pas confirmés par ceux de l'analyse de sensibilité, dans laquelle deux études publiées sous forme d'abrégé ont été ajoutées. En effet, comparativement au trastuzumab/capécitabine, un résultat statistiquement significatif en faveur du trastuzumab emtansine est obtenu pour la survie globale et la survie sans progression dans le scénario de base alors que ces résultats ne le sont plus dans l'analyse de sensibilité. Les experts consultés sont d'avis qu'il apparaît difficile de conclure sur la validité des résultats de cette comparaison indirecte.

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

Besoin de santé

Malgré les avancées qu'a permis l'usage des agents qui ciblent le récepteur HER2 dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+, le pronostic demeure sombre pour les personnes dont la maladie progresse après un traitement de première intention avec le trastuzumab et pour ceux qui connaissent une récurrence précoce au traitement adjuvant avec le trastuzumab. À ce stade, les options thérapeutiques sont limitées et sont parfois associées à une toxicité considérable. Finalement, peu d'interventions prolongeant significativement la survie globale sont disponibles.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le trastuzumab emtansine, aux teneurs de 100 mg et 160 mg, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du cancer du sein localement avancé inopérable ou métastatique HER2+ chez les personnes qui ont déjà reçu un traitement avec le trastuzumab et une taxane.

Motifs de la position unanime

- L'étude EMILIA est de bonne qualité méthodologique, ce qui permet d'en retenir les conclusions.
- Les résultats démontrent que le trastuzumab emtansine prolonge la survie médiane sans progression de 3,2 mois et la survie médiane globale de 5,8 mois par rapport à l'association lapatinib/capécitabine pour le traitement du cancer du sein localement avancé inopérable ou métastatique HER2+, chez les personnes qui ont déjà reçu un traitement avec le trastuzumab et une taxane.
- La réponse tumorale objective est également en faveur du trastuzumab emtansine.
- Le trastuzumab emtansine est généralement mieux toléré que l'association lapatinib/capécitabine. La prise en charge des effets indésirables, principalement la thrombocytopenie et l'augmentation des enzymes hépatiques, permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- L'usage du trastuzumab emtansine permet de retarder la survenue de la détérioration des symptômes.

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

Le prix d'une fiole de 100 mg de trastuzumab emtansine est de ■■■ \$ alors que celui de la fiole de 160 mg est de ■■■ \$. À la posologie recommandée de 3,6 mg/kg, le premier jour de chaque cycle de 21 jours, le coût de traitement avec le trastuzumab emtansine est d'environ ■■■ \$. Les autres options offertes, pour le premier cycle et les cycles subséquents, présentent des coûts moindres : trastuzumab/capécitabine (3 946 \$ puis 3 070 \$), trastuzumab/vinorelbine (3 607 \$ puis 2 732 \$) et lapatinib/capécitabine (2 827 \$). Les pertes de médicament sont considérées dans le calcul des coûts selon la durée de stabilité des médicaments.

Il avait été jugé antérieurement que l'association lapatinib/capécitabine ne constituait pas une option jugée coût-efficace. Les associations comprenant le trastuzumab avaient également été jugées non efficaces (INESSS juin 2012). Le coût de cette association était considéré comme trop élevé pour les bénéfices cliniques qu'elle procure.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude non publiée a été soumise par le fabricant. L'analyse principale a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du trastuzumab emtansine comparativement à l'association lapatinib/capécitabine pour le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant HER2 chez les patients qui ont reçu au préalable un traitement par le trastuzumab et une taxane, séparément ou en association. Une analyse secondaire compare le trastuzumab emtansine à l'association trastuzumab/capécitabine. L'analyse principale :

- se base sur un modèle qui simule l'évolution de la maladie selon trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de sept ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les résultats de l'étude EMILIA;
- inclut les valeurs d'utilité obtenues de façon indirecte à partir des données de qualité de vie recueillies dans l'étude EMILIA;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts en médicaments et de leur administration, ceux de la prise en charge des effets indésirables ainsi que d'autres coûts pertinents. À ceux-ci s'ajoutent les coûts en perte de productivité lorsque la perspective sociétale est considérée.

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du trastuzumab emtansine comparativement à l'association lapatinib/capécitabine pour le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant HER2 chez les patients qui ont reçu un traitement par le trastuzumab et une taxane, pour un horizon temporel de 7 ans

Trastuzumab emtansine comparativement à l'association lapatinib/capécitabine	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient
Fabricant - Perspective d'un ministère de la santé			
			\$
Ratio coût-efficacité différentiel	\$ /année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	\$ /QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	De \$ / QALY gagné à \$ / QALY gagné		
Fabricant - Perspective sociétale			
Ratio coût-utilité différentiel	\$ /QALY gagné		
INESSS - Perspective d'un ministère de la santé			
	0,49	0,36	61 658 \$
Ratio coût-efficacité différentiel	126 278 \$ /année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	169 099 \$ /QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées ^a	101 088 \$ /année de vie gagnée 144 000 \$ /QALY gagné		
Autres ratios coût-efficacité différentiels ^b	20 115 \$ par mois de survie sans progression 24 943 \$ par mois sans progression des symptômes		

a Basées sur un gain de survie globale moyen de 7,5 mois en faveur du trastuzumab emtansine

b Basés sur un gain de survie globale moyen de 5,8 mois en faveur du trastuzumab emtansine

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels. Ces mesures permettent d'apprécier si le trastuzumab emtansine procure des bénéfices cliniques

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

qui justifient les coûts de traitement beaucoup plus élevés par rapport à l'association lapatinib/capécitabine.

Les principaux éléments clés de l'analyse pharmacoéconomique modifiés par l'INESSS sont les suivants :

- La perspective sociétale : compte tenu de l'état de santé des patientes à ce stade de la maladie et du pronostic, il est raisonnable de penser que très peu de personnes seront toujours à l'emploi. De plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec certitude les coûts liés à la perte de productivité encourue par celles-ci. Dans ce cas, il est jugé approprié de ne pas retenir la perspective sociétale.
- Le gain en survie globale : le bénéfice additionnel de survie lorsque la personne est traitée avec le trastuzumab emtansine par rapport à l'association lapatinib/capécitabine est estimé à une moyenne de ■■■ mois. Le gain de survie globale médian dans l'étude EMILIA est estimé à 5,8 mois. L'INESSS retient un scénario basé sur le gain médian de survie globale. Une analyse de sensibilité est réalisée selon un gain moyen de 7,5 mois.

Les ratios coût-efficacité différentiels estimés par le fabricant sont jugés élevés. Les principaux paramètres modifiés par l'INESSS font en sorte qu'ils se trouvent affectés à la hausse, rendant ainsi le rapport entre le coût et l'efficacité du trastuzumab emtansine par rapport à l'association lapatinib/capécitabine plus défavorable.

Par ailleurs, aucun gain de survie en faveur du trastuzumab emtansine comparativement à l'association trastuzumab/capécitabine n'est reconnu, selon la comparaison mixte de traitements. Par conséquent, les résultats pharmacoéconomiques issus de la comparaison entre ces deux options ne sont pas retenus.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres ratios pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables d'efficacité et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité du trastuzumab emtansine par rapport à l'association lapatinib/capécitabine. Il s'agit d'un ratio différentiel obtenu à partir des données de l'étude EMILIA :

- 20 115 \$ par mois de survie sans progression;
- 24 943 \$ par mois sans détérioration des symptômes.

Ces ratios doivent être interprétés chacun comme étant les coûts supplémentaires associés à l'usage du trastuzumab emtansine par rapport à l'association lapatinib/capécitabine pour obtenir une unité additionnelle des variables d'efficacité retenues. Les coûts considérés proviennent du scénario de base ayant permis l'estimation des ratios coût-utilité. Malgré les limites de telles comparaisons, les ratios en coûts par mois de survie sans progression et par patiente ayant un contrôle des symptômes de la maladie sont jugés généralement élevés comparativement à ceux estimés récemment pour d'autres médicaments anticancéreux au sens des orientations proposées par l'INESSS pour l'évaluation des médicaments anticancéreux (INESSS septembre 2012).

Conclusion sur les aspects économiques et pharmacoéconomiques

En somme, selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel du trastuzumab emtansine varie de 101 088 \$/année de vie gagnée à 126 278 \$/année de vie gagnée par rapport à l'association

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

lapatinib/capécitabine, alors que le ratio coût-utilité différentiel varie de 144 000 \$/QALY gagné à 169 099 \$/QALY gagné. Ces ratios sont jugés très élevés. De plus, la comparaison a été réalisée contre des thérapies jugées non efficaces. D'autres indicateurs pharmacoéconomiques ont été considérés pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité du trastuzumab emtansine. Ces autres ratios sont également jugés élevés. Finalement, une mesure d'atténuation du fardeau économique par le fabricant permettrait d'améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité du trastuzumab emtansine pour cette indication.

Pour l'ensemble de ces raisons, le trastuzumab emtansine ne représente pas une option de traitement efficace pour cette indication, ainsi il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire du trastuzumab emtansine pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ ayant déjà été traitées par le trastuzumab et une taxane. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques de la maladie ainsi que sur des hypothèses découlant des données de l'étude clinique et d'autres sources de données pertinentes. Selon l'incidence annuelle de 0,05 % du cancer du sein, le fabricant estime que ■■■ personnes sont admissibles à un traitement contre un cancer du sein métastatique HER2+. Il estime que des parts de marché de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % seraient détenues par le trastuzumab emtansine pour chacune des trois premières années, ce qui correspond à ■■■, ■■■ et ■■■ personnes, respectivement. Ces parts proviendraient principalement des associations de médicaments comprenant ■■■■■■■■■■ pour la deuxième intention de traitement. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patiente serait de ■■■ mois avec le trastuzumab emtansine.

Impact budgétaire net de l'inscription de Kadcylla^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments – Établissements pour le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2 chez les personnes ayant déjà été traitées par le transtuzumab et une taxane

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Établissements	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			■■■ \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			■■■ \$
INESSS	Établissements	4 802 552 \$	3 781 484 \$	3 781 484 \$	12 365 520 \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			9 074 363 \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			15 133 781 \$

L'INESSS juge l'estimation réalisée par le fabricant sous-estimée, malgré que la majorité de ses hypothèses soient jugées réalistes. Toutefois, certaines ont été modifiées par l'INESSS, notamment :

- un nombre plus élevé de personnes admissibles à un traitement contre un cancer du sein HER2+ en deuxième intention;
- des parts de marchés détenues par le trastuzumab emtansine revues à la hausse;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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 estimations prenant en compte, pour la première année, des personnes actuellement en troisième intention de traitement et n'ayant pas reçu le trastuzumab emtansine pour la deuxième intention de traitement. Ces personnes pourraient recevoir le trastuzumab emtansine en troisième intention;
- des estimations prenant en compte les pertes en médicament restant après l'utilisation d'une fiole.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 12,4 M\$ (moyenne de 4,1 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'inscription du trastuzumab emtansine à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments – Établissements*. Ces estimations sont basées sur un nombre estimé par l'INESSS de 120, 96 et 96 personnes pour chacune des trois premières années (moyenne de 104) qui recevraient le trastuzumab emtansine.

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

L'inscription du trastuzumab emtansine, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 4,1 M\$ pour le traitement d'une moyenne de 104 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste de médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'inscription du trastuzumab emtansine – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 4 121 840 \$

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par personne	Nombre de personnes ciblées
Coûts en médicaments		
Traitement de deuxième intention et plus du cancer du sein métastatique par le trastuzumab emtansine	39 633 \$	104
Coûts en soins de santé		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	4 118
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 366 \$	68
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	61
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	215 \$	19 156

Teneurs disponibles

Compte tenu de la stabilité limitée de la fiole reconstituée, l'INESSS déplore la disponibilité de seulement deux teneurs pour le produit, car cela engendre des pertes considérables pour certains patients chez qui la dose selon leur poids ne correspond pas aux teneurs disponibles. Conséquemment, cette situation engendre des coûts de traitement additionnels, particulièrement dans de plus petits centres. Dans les grands centres, il est possible de traiter plusieurs personnes la même journée et de réduire le gaspillage. La mise en marché d'une plus

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

petite teneur permettrait d'utiliser plus adéquatement la quantité requise de médicament et constituerait un geste important de la part du fabricant afin d'assurer une utilisation efficace et responsable des ressources.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

La personne atteinte d'un cancer du sein métastatique est confrontée à un pronostic sombre, quant à sa qualité de vie et à son espérance de vie. L'accès à une thérapie comme le trastuzumab emtansine, qui retarde la progression de la maladie, qui prolonge la survie et qui entraîne des bénéfices sur la qualité de vie par rapport à l'une des options utilisées actuellement, est jugé très significatif. La personne est prête à tolérer les effets indésirables d'une thérapie si celle-ci entraîne des avantages sur la survie, et ce, même si ce n'est que pour une courte période de temps. En considérant que les effets indésirables du trastuzumab emtansine peuvent être pris en charge, ce produit correspond au besoin thérapeutique qu'elle recherche.

Perspective du clinicien

Le trastuzumab emtansine représente une thérapie novatrice anti-HER2 qui possède un mode d'action distinct de celui du trastuzumab ou du lapatinib. Il s'agit donc d'une thérapie ciblée pour un sous-groupe particulier de personnes atteintes du cancer du sein métastatique. Les données d'efficacité et d'innocuité pour ce produit proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé. L'ampleur des bénéfices observés sur la survie sans progression et particulièrement la survie globale est considérée comme significative. Par ailleurs, le trastuzumab emtansine entraîne des effets indésirables qui peuvent être pris en charge et la qualité de vie des patientes est améliorée comparativement à l'association lapatinib/capécitabine.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place le médecin dans une position difficile des points de vue éthique et déontologique. Le médecin, en face d'une personne atteinte d'un cancer du sein métastatique HER2+, a l'obligation morale de lui divulguer la disponibilité du trastuzumab emtansine. Si le médicament n'est pas inscrit, il doit l'informer des motifs de la recommandation et de l'existence de la mesure de nécessité médicale particulière prévue à l'article 116 de la *Loi sur les services de santé et les services sociaux*. Il peut procéder à la demande s'il s'agit du meilleur traitement disponible pour elle. La demande doit alors être étudiée dans l'établissement par le comité de pharmacologie. Des décisions différentes peuvent être prises dans les différents établissements. Cela impose un fardeau budgétaire imprévu important pour les établissements et qui peut exiger de faire d'autres choix. Cette démarche soulève des questions quant à l'équité d'accès. De plus, il s'agit d'un processus administratif moins transparent et pour lequel il n'existe pas de mécanisme de reddition de compte explicite. Un suivi étroit est requis et le traitement serait arrêté lors de la progression de la maladie, et ce, d'autant plus que le coût est très élevé.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener dossier par dossier car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les dossiers en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable

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

devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un autre type que scientifiques. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du payeur de taxes, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

Il est également important de reconnaître que la maladie et la santé peuvent être considérées comme un objet économique et politique. Elles sont soumises à des pressions par différents groupes dont la mission n'est pas le bien commun dans son aspect de recherche de la santé des personnes et de la collectivité. Cette dimension de l'économie du médicament doit être prise en compte dans l'analyse réflexive des données étudiées. Il est aussi important d'adopter une position critique qui prenne en compte cette réalité. La maladie est non seulement une

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

donnée organique, elle est également une création de la culture. Les forces du marché et les idéologies participent à la construction sociale de la maladie.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines, néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

À cet égard, prenant acte de cet a priori, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen non atteint de la maladie, il serait raisonnable de convenir que Kadcylo^{MC} représente une option clinique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet de répondre à une condition clinique mortelle, en offrant, pour certaines personnes, quelques mois de vie de plus en bonne santé. Dans la perspective citoyenne, il est déplorable, par contre, que le fabricant n'ait pas mis en marché différentes fioles qui garantissent une utilisation optimale du médicament et que les citoyens aient à en défrayer les frais, particulièrement quand cela génère une utilisation non efficiente des ressources, détournant des sommes pouvant permettre de répondre à des besoins de santé de façon plus efficiente. La valeur de la solidarité sociale est ainsi interpellée et appuie le fait d'aider ces quelques personnes affligées de cette grave maladie. À cet égard, du point de vue du citoyen, il est nécessaire, pour assurer une juste allocation des ressources, que des mesures d'atténuation du fardeau économique soient mises en œuvre pour permettre l'accès aux soins tout en assurant une efficience au sein du système de soins et en réduisant le coût d'opportunité réel.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que le trastuzumab emtansine, au prix soumis et selon les modalités actuelles, ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur la *Liste de médicaments – Établissements*, à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre son rapport entre le coût et l'efficacité acceptable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. De plus, une indication reconnue comprenant des mesures strictes d'utilisation et d'arrêt s'avère un choix raisonnable et responsable. La recommandation unanime des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Le trastuzumab emtansine constitue une nouvelle option thérapeutique pour le traitement du cancer du sein localement avancé inopérable ou métastatique HER2+, chez les personnes qui ont déjà reçu le trastuzumab et une taxane.
- Les résultats proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

- Le trastuzumab emtansine offre un gain de survie médiane sans progression de 3,2 mois et un gain de survie médiane globale de 5,8 mois par rapport à l'association lapatinib/capécitabine. Ces gains sont jugés cliniquement importants.
- Le trastuzumab emtansine est généralement mieux toléré que l'association lapatinib/capécitabine. La prise en charge des effets indésirables permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- L'usage du trastuzumab emtansine permet d'allonger le délai avant la détérioration significative de la symptomatologie, ce qui se traduit par une amélioration de la qualité de vie.
- Le coût de traitement d'une personne atteinte d'un cancer du sein localement avancé inopérable ou métastatique HER2+ par le trastuzumab emtansine est très élevé. De plus, le rapport entre le coût et l'efficacité est défavorable comparativement à l'association lapatinib/capécitabine, qui n'est elle-même pas une option efficiente de traitement.
- En comparaison avec certains exemples économiques en termes de coût d'opportunité, les sommes à investir pour rembourser le trastuzumab emtansine posent des défis éthiques majeurs au sein des établissements de santé.
- La mise en marché d'une plus petite teneur permettrait d'utiliser la quantité requise de médicament et réduirait le gaspillage.
- Comme il s'agit d'un cancer fréquent, le nombre de personnes qui pourraient utiliser ce traitement est élevé, ce qui entraîne un impact budgétaire très important, estimé à 12,4 M\$ sur trois ans.
- Une mesure d'atténuation du fardeau économique par le fabricant permettrait d'améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité du trastuzumab emtansine dans cette indication.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Assemblée nationale du Québec.** Rapport de la commission special sur la question de mourir dans la dignité. Mars 2012 [En ligne. Page consultée le 11 avril 2014]; http://mourirdansladignite.gouv.qc.ca/documents/rapport_mourir-dans-la-dignite.pdf
- Drug firms and cancer. Lucrative lifesavers. The hopes and perils of betting on cancer treatments. The Economist [En ligne. Page consultée le 11 avril 2014] : <http://www.economist.com/news/business/21584333-hopes-and-perils-betting-cancer-treatments-lucrative-lifesavers?zid=318&ah=ac379c09c1c3fb67e0e8fd1964d5247f>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Tykerb^{MC} - Cancer du poumon non à petites cellules. Québec, Qc : INESSS; Juin 2012. Disponible à : <http://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/evaluation-des-medicaments/extrait-davis-au-ministre/tykerb.html>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>
- **Krop IE, LoRusso P, Miller KD, et coll.** A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3234-41.
- **Marks P, Sterngold J.** On the Cancer Frontier: One Man, One Disease, and a Medical Revolution. *PublicAffairs*; 251 pages. *The Economist*. [En ligne. Page consultée le 11 avril 2014] : <http://www.economist.com/news/books-and-arts/21599327-how-one-doctor-helped-develop-weapons-battle-cancer-enemy-state?zid=318&ah=ac379c09c1c3fb67e0e8fd1964d5247f>

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

- **Millette L.** Le cancer a coûté 4,2 milliards aux Québécois en 2013. La Presse Canadienne [En ligne. Page consultée le 11 avril 2014] : <http://www.lapresse.ca/actualites/sante/201404/01/01-4753470-le-cancer-a-coute-42-milliards-aux-quebecois-en-2013.php>
- **Pelchat P.** Cancer: le coût des médicaments explose. Le Soleil. [En ligne. Page consultée le 11 avril 2014] : http://www.lapresse.ca/le-soleil/actualites/sante/201404/04/01-4754648-cancer-le-cout-des-medicaments-explose.php?utm_categorieinterne=traficdrivers&utm_contenuinterne=cyberpresse_lire_aussi_4753470_article_POS1
- **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.
- **Wildiers H, Kim SB, Gonzalez-Martin A, et coll.** T-DM1 for HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Primary results from TH3RESA, a phase 3 study of T-DM1 vs treatment of physician's choice. Presented at the 38th Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO), Amsterdam, Netherlands, September 27-October 1, 2013. Abstract 15.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).