



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

# TRASTUZUMAB EMTANSINE (KADCYLA<sup>MD</sup>) pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif

## PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

---

*Prise de position préliminaire*

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



---

Approuvé par le PGTM le 14 octobre 2014

## *AVIS*

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de juin de l'année 2014. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou retirer les documents qui apparaissent sur son site, suite à la publication de nouvelles données.

**PRISE DE POSITION PRÉLIMINAIRE**  
**Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>)**  
**pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif**

– Résumé –

Actuellement, le traitement standard de deuxième intention du cancer du sein HER 2-positif métastatique consiste à combiner le trastuzumab à une chimiothérapie différente de celle reçue en première intention (habituellement un alcaloïde de Vinca ou de la capécitabine) ou de modifier la thérapie pour une combinaison lapatinib et capécitabine.

À la suite de la publication de l'étude EMILIA<sup>1</sup>, la demande de trastuzumab emtansine (T-DM1; Kadcyla<sup>md</sup>) est de plus en plus importante dans les établissements de soins. Cette étude contrôlée à répartition aléatoire de phase III a comparé le trastuzumab emtansine avec l'association du lapatinib avec la capécitabine auprès de 991 patientes en deuxième intention de traitement du cancer du sein métastatique HER 2-positif.

Cette étude a démontré à la première analyse intérimaire (suivi médian de 13 mois) que la survie sans progression (SSP) avait augmenté de façon significative, soit de 3,2 mois dans le groupe T-DM1 (RRI : 0,65 IC 95 % 0,55-0,77;  $p < 0,001$ ). La deuxième analyse intérimaire (suivi médian de 19 mois) a démontré que la survie globale médiane (SG) avait augmenté de 5,8 mois dans le groupe T-DM1 (RRI : 0,68 IC 95 % 0,55-0,85;  $p < 0,001$ ).

### Faits à considérer

- ◆ Environ 6000 Québécoises reçoivent chaque année un diagnostic de cancer du sein. Cinq pour cent présentent une maladie métastatique au diagnostic, et environ 30 % le deviendront dans les 10 ans suivant le diagnostic initial<sup>2</sup>.
- ◆ Quinze à vingt pour cent des cancers du sein sont HER2-positif<sup>3</sup>. Selon certaines études, ce nombre pourrait être aussi élevé que trente pour cent<sup>4</sup>.
- ◆ Le traitement au trastuzumab emtansine a permis de démontrer des augmentations de la SSP d'environ 3,2 mois ainsi que de la SG de 5,8 mois<sup>1</sup>.

### Avis scientifique du PGTM

Étant donné l'augmentation significative de la SSP et de la SG, le PGTM recommande l'ajout du trastuzumab emtansine à l'arsenal thérapeutique pour le traitement palliatif des patientes atteintes du cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement avancé et inopérable.

Afin de pouvoir recevoir le trastuzumab emtansine, les patientes devront :

- avoir reçu une combinaison de trastuzumab et de chimiothérapie dans un contexte métastatique ou présenter une récurrence moins de six mois après l'arrêt du trastuzumab donné dans un contexte adjuvant;
- présenter un statut de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1.

À la lumière des données actuellement disponibles, il nous est impossible d'émettre une position claire quant à l'utilisation du trastuzumab emtansine pour les patientes dont la maladie a progressé sous pertuzumab. Nous espérons que de nouvelles études seront bientôt disponibles afin de nous permettre de répondre à cette question.

### Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoéconomique

Le PGTM reconnaît la valeur scientifique des données probantes, mais pour des motifs économiques les recommandations diffèrent de l'avis scientifique. Considérant :

- Que le coût de traitement est très élevé, soit environ 70 000 \$ en moyenne pour une patiente de 70 kg pour l'usage du trastuzumab emtansine (de 4 060 000 à 5 180 000 \$ annuellement pour l'ensemble des quatre CHU);
- Que l'INESSS a émis en date du 2 juin 2014 un avis de refus – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable.

Le PGTM recommande de ne pas procéder à l'ajout du trastuzumab emtansine au formulaire thérapeutique des centres hospitaliers du Québec.

PRISE DE POSITION PRÉLIMINAIRE  
**Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>)**  
**pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif**

## SECTION 1. CONTEXTE

---

On estime qu'en 2013, 22 800 Canadiennes et environ 6000 Québécoises recevront un diagnostic de cancer du sein. Cela représente 26 % de tous les nouveaux diagnostics de cancer chez les femmes. Le cancer du sein continue d'être le cancer le plus fréquent chez les Canadiennes de plus de 20 ans et constitue la deuxième cause de décès par cancer après le cancer du poumon<sup>2</sup>.

Environ 5 % des femmes recevant un diagnostic de cancer du sein auront une maladie métastatique dès le départ, alors qu'environ 30 % développeront une maladie métastatique dans les 10 ans suivant leur diagnostic initial<sup>5-7</sup>. Les tumeurs HER2-positives comptent pour environ 15 à 20 % de tous les cancers du sein (jusqu'à 30 % selon certains auteurs)<sup>3,4</sup>. Le taux de survie à cinq ans des patientes ayant un cancer du sein métastatique est de 20 %<sup>2</sup>.

Actuellement, le traitement standard en première intention du cancer du sein HER 2-positif métastatique consiste à combiner le trastuzumab à une chimiothérapie (habituellement une taxane). À cette combinaison pourrait s'ajouter le pertuzumab, mais pour l'instant, ce médicament n'est pas recommandé par l'INESSS. (Le libellé de la décision de l'INESSS rendue le 3 février 2014 se lit comme suit : « Avis de refus - À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable. ») Cette combinaison s'appuie sur des données probantes de survie. L'espérance de vie des patientes traitées avec une telle combinaison est d'environ 30 à 36 mois<sup>8,9</sup>. Après la progression de la maladie des patientes ayant suivi cette thérapie, celles-ci peuvent, selon le choix du médecin traitant, recevoir une combinaison de capécitabine et de lapatinib ou une combinaison de trastuzumab avec un nouvel agent de chimiothérapie (*trastuzumab beyond progression*). Il faut noter que ces deux combinaisons ont démontré un avantage pour la SSP, mais pas pour la SG<sup>10-12</sup>.

À la suite de la publication de l'étude EMILIA<sup>1</sup>, qui comparait le trastuzumab emtansine (TDM1) à la combinaison capécitabine / lapatinib, les établissements de soins sont confrontés à des demandes de plus en plus fréquentes de trastuzumab emtansine.

## SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

---

En date du 18 juin 2014

### 2.1 Indication – agences réglementaires Santé Canada<sup>6,13</sup>

Avis de conformité obtenu le 11 septembre 2013.

Le trastuzumab emtansine est indiqué pour le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant HER2 des patientes qui ont reçu au préalable un traitement par trastuzumab et une taxane, séparément ou en association. Les patientes doivent soit avoir reçu un traitement antérieur pour un cancer métastatique, soit avoir présenté une récurrence durant le traitement adjuvant ou dans les six mois qui ont suivi l'arrêt de ce traitement.

### 2.2 Formulaires provinciaux et autres organismes

#### Liste de médicaments du Québec (RAMQ)

Il n'est pas inscrit sur la liste de la RAMQ pour un usage dans les établissements de santé.

#### Autres provinces canadiennes<sup>14,15</sup>

En date du 18 juin 2014, le trastuzumab emtansine est approuvé et est remboursé par le régime provincial de la Colombie Britannique et de l'Ontario. Il est à noter par contre, que ni la Colombie Britannique, ni l'Ontario ne rembourse de traitement anti-HER2 en traitement de 3<sup>e</sup> intention et plus.

## SECTION 3. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

---

Actuellement, le traitement standard du cancer du sein HER 2-positif métastatique en deuxième intention consiste à combiner le trastuzumab à une chimiothérapie<sup>16</sup> (autre que celle reçue en première intention) ou à combiner la capécitabine au lapatinib<sup>17</sup>.

## SECTION 4. PHARMACOLOGIE<sup>13</sup>

---

### Mécanisme d'action :

Le trastuzumab emtansine est un anticorps conjugué ciblant HER2, qui associe une immunoglobuline G anti-HER2 humanisée, le trastuzumab, à un inhibiteur des microtubules, le DM1 (un dérivé de la maytansine) par une liaison covalente avec un agent de liaison thioéther stable, le MCC (4-[N-

## Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>) pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif

maléimidométhyl] cyclohexane-1-carboxylate). Emtansine désigne le complexe MCC-DM1. En moyenne, 3,5 molécules de DM1 sont conjuguées à chaque molécule de trastuzumab.

En conjuguant le DM1 au trastuzumab, on dote l'agent cytotoxique d'une sélectivité dirigée vers les cellules tumorales qui surexpriment HER2, ce qui augmente la libération intracellulaire de DM1 directement aux cellules malignes. Au moment de la liaison avec HER2, il se produit une internalisation du trastuzumab emtansine médiée par des récepteurs, et la dégradation lysosomale qui s'ensuit entraîne la libération de catabolites cytotoxiques contenant du DM1 (surtout la lysine-MCC-DM1).

Les modes d'action du trastuzumab emtansine tiennent donc à la fois du trastuzumab et du DM1 :

- Le trastuzumab emtansine, tout comme le trastuzumab, induit une médiation de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps dans les cellules mammaires cancéreuses qui surexpriment HER2.
- Le DM1 se lie à la tubuline, ce qui entraîne la mort cellulaire par apoptose. Les résultats de dosages de la cytotoxicité *in vitro* ont montré que le DM1 est de 20 à 200 fois plus puissant que les taxanes et les alcaloïdes de la Vinca.

### Posologie

La posologie de trastuzumab emtansine recommandée est de 3,6 mg/kg par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines jusqu'à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

## SECTION 5. ÉTUDES CLINIQUES / REVUES SYSTÉMATIQUES

◆ La recherche de littérature médicale a permis d'identifier une (1) étude à répartition aléatoire contrôlée de phase III, dans laquelle le groupe traitement recevait le trastuzumab emtansine (voir tableau en annexe). La recherche a également permis d'identifier trois études de phase II.

### Études cliniques

#### Verma et coll. (étude EMILIA)<sup>1</sup>

Dans une étude internationale à répartition aléatoire ouverte, Verma et coll. ont comparé l'efficacité du

TDM1 par rapport à la combinaison capécitabine / lapatinib auprès de patientes présentant un cancer du sein métastatique ou localement avancé HER2-positif, ayant déjà été traité avec du trastuzumab et une taxane en première intention. Certaines patientes ayant progressé durant les six mois qui ont suivi la dernière dose de trastuzumab donnée dans un contexte de traitement adjuvant (respectivement 77 et 78 cas dans chaque groupe [16 % des patientes]) ont également été incluses dans l'étude. Les patientes devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1.

Les patientes (n = 991), dont l'âge médian était de cinquante-trois ans, étaient réparties de façon aléatoire selon un ratio 1:1 dans le groupe trastuzumab emtansine, à raison de 3,6 mg/kg tous les 21 jours (n = 495), et le groupe lapatinib, à raison de 1250 mg une fois par jour en combinaison avec la capécitabine dosée à 1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, 14 jours sur 21 (n = 496). Toutes les caractéristiques de base des patientes étaient bien réparties entre les deux groupes. Il est à noter qu'environ 40 % des patientes avaient reçu plus d'un régime thérapeutique avant de recevoir le trastuzumab emtansine et que 16 % d'entre elles n'avaient jamais reçu le trastuzumab pour une maladie métastatique. De plus, le critère d'évaluation primaire était initialement la survie sans progression (SSP). En cours d'étude, alors que toutes les données étaient encore masquées, le protocole a été amendé pour inclure la survie globale (SG) comme deuxième critère d'évaluation primaire. Les deux critères ont été évalués en intention de traiter.

Après un suivi médian d'environ 13 mois dans chaque groupe, la SSP médiane était de 9,6 mois dans le groupe TDM1, alors qu'elle était de 6,4 mois dans le groupe lapatinib / capécitabine (LC) (RRI = 0,65; IC 95 % 0,55-0,77; p < 0,001). À la deuxième analyse intérimaire (soit après 331 décès), la SG médiane était de 30,9 mois dans le groupe TDM1 contre 25,1 mois dans le groupe LC (RRI = 0,68; IC 95 % 0,55-0,85; p < 0,001). Les taux de survie à deux ans étaient respectivement de 64,7 % (IC 95 % 59,3 à 70,2 %) et 51,8 % (IC 95 % 45,9 à 57,7 %).

Des effets secondaires sérieux ont été répertoriés chez 15,5 % des patientes du groupe TDM1 contre 18,0 % dans le groupe LC. Les effets secondaires de grade 3 et 4 le plus souvent rapportés dans le groupe TDM1 étaient la thrombocytopenie (12,9 %), l'élévation de l'aspartate aminotransférase (AST) (4,3 %) et l'élévation de l'alanine aminotransférase (ALT)

## Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>) pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif

(2,9 %). Dix patientes du groupe TDM1 ont dû arrêter le médicament en raison de la thrombocytopénie (2,0 %). Le taux de saignements de grade 3 ou 4 secondaires à une thrombocytopénie était faible par contre, soit 1,4 %.

Le PGTM considère cette étude comme étant de qualité sur le plan méthodologique, malgré le fait qu'elle soit ouverte, car elle comporte un risque de biais minime, étant donné que l'évaluation des résultats était faite par un comité de réviseurs indépendants. On peut par contre remettre en question le groupe comparateur dans l'étude. Même si la combinaison capécitabine / lapatinib est indiquée en deuxième intention et a l'avantage d'être un traitement oral, la poursuite du trastuzumab en combinaison avec un nouvel agent de chimiothérapie est souvent davantage utilisée pour des raisons de tolérance.

### Étude de phase II

La première étude de Hurvitz et coll.<sup>18</sup> comparait le trastuzumab emtansine au trastuzumab en combinaison avec le docetaxel en première intention. Les deux autres études, celle de Burris III et coll.<sup>19</sup> et celle de Krop et coll.<sup>20</sup>, exploraient la deuxième intention ou au-delà, mais n'avaient qu'un seul groupe à l'étude. Ces études ne seront donc pas abordées dans le présent document.

### Trastuzumab post-progression (TPP)

Puisque la poursuite du traitement au trastuzumab après la progression de la maladie à la suite d'un traitement de première intention dans le contexte d'un cancer du sein métastatique HER2-positif est une avenue répandue au Québec, nous avons jugé pertinent d'inclure les données probantes de cette approche spécifique. Cette section permettra au lecteur de faire une comparaison, bien qu'elle soit indirecte, entre le trastuzumab emtansine et le trastuzumab post-progression.

Dans une étude conjointe de phase III à répartition aléatoire et ouverte du German Breast Group (GBG) et du Breast International Group (BIG), von Minckwitz et coll.<sup>11,12</sup> ont comparé les taux de réponse, la SSP et la SG de la poursuite du traitement au trastuzumab après progression de la maladie à un traitement combiné de trastuzumab et de chimiothérapie.

Dans cette étude, comprenant 156 patientes, la moitié (n = 78) a reçu de la capécitabine en monothérapie, à raison de 1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours sur 21, l'autre moitié (n = 78) ayant reçu la même dose de capécitabine combinée au trastuzumab à la dose standard de 8 mg/kg au premier cycle, suivie de 6 mg/kg toutes les trois semaines.

Les patientes admissibles à l'étude devaient avoir un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-positif confirmé à la pathologie et avoir reçu un traitement au trastuzumab d'au moins douze semaines. Le temps maximal écoulé depuis leur dernière dose de trastuzumab devait être de six semaines. Dans le groupe capécitabine (C) 100 % des patientes (78 sur 78) avaient reçu un traitement de première intention contenant du trastuzumab pour une maladie métastatique contre 96 % (75 sur 78) dans le groupe capécitabine plus trastuzumab (TC).

Le critère d'évaluation primaire était le temps écoulé avant la progression (TAP), et l'un des critères d'évaluation secondaires portait sur la survie globale (SG).

Après un suivi médian de 15,6 mois, le TAP était évalué à 8,2 mois dans le groupe TC par rapport à 5,6 mois dans le groupe C (RRI 0,69; p = 0,0338). La différence de la SG quant à elle n'était pas statistiquement significative avec 25,5 mois dans le groupe TC par rapport à 20,4 mois dans le groupe C (RRI 0,76; p = 0,25).

Lors de l'analyse finale de survie de cette étude publiée en 2011<sup>12</sup>, après un suivi médian de 20,7 mois, des 151 patientes ayant commencé à prendre la médication à l'étude, 119 patientes (78,8 %) étaient décédées. La SG médiane entre les groupes n'était toujours pas statistiquement significative (24,9 mois vs 20,6 mois; RRI 0,94; IC 95 % 0,65 à 1,3; p = 0,734). Les auteurs expliquent le résultat par le fait que 140 des 156 patientes analysées ont reçu des traitements de troisième intention ou plus après avoir vu leur état se détériorer à la suite de l'emploi de la médication à l'étude.

### Études en cours

Un coup d'œil rapide sur le site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) nous permet de constater que pas moins de trente-six

## Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>) pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif

études portant sur le trastuzumab emtansine sont présentement en cours ou vont débiter dans les prochains mois. Parmi celles-ci, l'étude TH3RESA, une étude de phase III comparant le trastuzumab emtansine au choix de l'investigateur en traitement de troisième intention ainsi que l'étude MARIANNE, une étude de phase III composée de trois groupes comparant le trastuzumab emtansine avec ou sans pertuzumab à la combinaison trastuzumab / docetaxel en première intention métastatique en sont présentement à la phase de recrutement et permettront peut-être de répondre à plusieurs questions.

### SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES / CONTRE-INDICATIONS / MISE EN GARDE / PRÉCAUTIONS

#### Effets indésirables

Dans l'étude EMILIA<sup>1</sup>, des effets secondaires sérieux ont été rapportés auprès de 18 % des patientes du groupe lapatinib plus capécitabine par rapport à 15,5 % dans le groupe trastuzumab emtansine. Les effets secondaires de grade 3 ou 4 le plus fréquemment rapportés sous l'effet du trastuzumab emtansine étaient la thrombocytopénie (12,9 %) et l'augmentation des transaminases hépatiques (AST [4,3 %] et ALT [2,9 %]).

Les autres effets secondaires rapportés étaient la diarrhée (23,3 %), la nausée (39,2 %), les vomissements (19,0 %) et la fatigue (35,1 %), mais très peu (moins de 3 %) de ces effets étaient de grade 3 ou 4.

À la suite de l'étude EMILIA, Welslau et coll.<sup>21</sup> ont publié une étude sur la qualité de vie rapportée par les patientes (*patient related outcomes*). Il ressort de cette étude que le temps avant l'accentuation des symptômes était plus long dans le groupe TDM1 que dans le groupe lapatinib / capécitabine (LC) (7,1 mois vs 4,6 mois;  $p = 0,0121$ ). De plus, dans le groupe TDM1 55,3 % des patientes ont vu leurs symptômes s'améliorer à la suite du début du traitement (vs leur niveau de base) par rapport à 49,4 % dans le groupe LC. À six semaines, les patientes du groupe TDM1 avaient 58 % moins de risques de se dire incommodées par des effets secondaires que les patientes du groupe LC (évalué par la sous-échelle FACT-B *physical well-being*). Ce chiffre diminuait tout au long de l'étude (58 % à six semaines, 34 % à 24 semaines) mais nous montre somme toute que, de façon générale, le TDM1

est mieux toléré que le LC. Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que les effets secondaires du trastuzumab emtansine sont plutôt d'ordre hématologique (thrombocytopénie) et biochimique (perturbation des enzymes hépatiques), alors que les effets de la combinaison LC sont plutôt de nature digestive (nausée, diarrhée) et dermatologique (érythrodyesthésie palmo-plantaire).

### SECTION 7. PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

Afin de ne pas risquer que des subtilités échappent à la traduction, nous avons jugé prudent, lorsque cela était possible, de transcrire la citation exacte en anglais.

#### INESSS<sup>22</sup>

En date du 2 juin 2014 :

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 Kadcyla<sup>MC</sup> 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 ».

#### Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)<sup>23</sup>

En date du 10 janvier 2014, recommandation conditionnelle à l'amélioration du ratio coûts-efficacité.

« *The pCODR Expert Review Committee (pERC) recommends funding trastuzumab emtansine (T-DM1; Kadcyla) for patients with HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast conditional on its cost-effectiveness being improved to an acceptable level. Funding should be for patients who have an ECOG performance status of 0 or 1. Patients must have received prior treatment with trastuzumab plus*

## Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>) pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif

*chemotherapy in the metastatic setting or have disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant therapy with trastuzumab plus chemotherapy. pERC made this recommendation because it was satisfied that there is a net clinical benefit of T-DMI based on improvements in overall survival and progression-free survival compared with lapatinib plus capecitabine. However, the Committee noted that T-DMI could not be considered cost-effective at the confidential price and the resulting Economic Guidance Panel's estimates of the range of incremental cost-effectiveness ratios when compared with lapatinib plus capecitabine. »*

Le pCODR se questionne également sur l'utilisation du trastuzumab emtansine à la suite de la progression du cancer du sein après l'administration de pertuzumab en première intention de traitement, étant donné l'absence de données cliniques dans ce contexte.

### NICE (NHS)<sup>24</sup>

En date du 22 avril 2014, NICE a émis une recommandation provisoire refusant le trastuzumab emtansine en raison du rapport coûts-efficacité très élevé.

*«Trastuzumab emtansine is not recommended within its marketing authorisation for treating adults with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane.*

*The Committee concluded that the most plausible incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for trastuzumab emtansine was above the ICER range that would normally be considered a cost effective use of NHS resources.*

*The Committee agreed that trastuzumab emtansine does not fulfil the criteria for the consideration of treatments received at the end of life.*

*The Committee concluded that trastuzumab emtansine does not represent a cost effective use of NHS resources.»*

L'avis final de NICE est prévu pour août 2014.

## SECTION 8. SOMMAIRE DES DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

### Trastuzumab emtansine

Formats disponibles*	100 mg = 2040 \$ 160 mg = 3240 \$
Posologie	3,6 mg/kg tous les 21 jours
Coût par dose en fonction du poids de la patiente (considérant que l'on doit jeter l'excédent après 24h)	≤ 44 kg = 3240 \$ 45 à < 56 kg = 4080 \$ 56 à < 73 kg = 5280 \$ 73 à < 84 kg = 6120 \$ 84 à < 89 kg = 6480 \$ 89 à < 101 kg = 7320 \$ 101 à < 112 kg = 8160 \$ 112 à < 117 kg = 8520 \$ 117 à < 134 kg = 9720 \$ etc...

\* Prix McKesson le 10 mars 2014



**PRISE DE POSITION PRÉLIMINAIRE**  
**Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>)**

**pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif**

**Tableau comparatif des coûts de traitement pour une patiente de 1,73 m<sup>2</sup> (70 kg, 160 cm)**

<b>Protocole de chimiothérapie</b>	<b>Médicament</b>	<b>Posologie</b>	<b>Coût* par cycle de 21 jours(\$) par médicament</b>	<b>Coût total* par cycle par protocole</b>
Trastuzumab emtansine (Kadcyla <sup>md</sup> )		3,6 mg/kg tous les 21 jours	5280 \$/cycle	5280 \$
Combinaison capécitabine/lapatinib	Capécitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par jour X 14 jours sur 21	210 \$/cycle	2678 \$
	Lapatinib	1250 mg/jour X 21 jours	2468 \$/cycle	
Combinaison trastuzumab/vinorelbine	Trastuzumab	8 mg/kg premier cycle puis 6 mg/kg/cycle tous les 21 jours par la suite	3483 \$ au premier cycle 2612 \$/cycle par la suite	3554 \$ au 1 <sup>er</sup> cycle 2683 \$ à partir du 2 <sup>e</sup> cycle
	Vinorelbine	30 mg/m <sup>2</sup> J1 et J8 tous les 21 jours	71 \$/cycle	
Combinaison trastuzumab/capécitabine	Trastuzumab	8 mg/kg premier cycle puis 6 mg/kg/cycle tous les 21 jours par la suite	3483 \$ au premier cycle 2612 \$/cycle par la suite	3745 \$ au 1 <sup>er</sup> cycle 2874 \$ à partir du 2 <sup>e</sup> cycle
	Capécitabine	1250 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par jour X 14 jours sur 21	262 \$/cycle	

\* Prix McKesson le 10 mars 2014

PRISE DE POSITION PRÉLIMINAIRE  
**Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>)**  
**pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif**

## SECTION 9. ANALYSE / RECOMMANDATIONS

Le cancer du sein est l'une des principales causes de décès par cancer parmi les femmes. L'ajout d'un nouveau médicament, comme le trastuzumab emtansine, qui permet d'augmenter la SSP et la SG doit être un élément à considérer. Cependant, le coût supplémentaire important que ce nouveau produit implique et l'impact budgétaire doivent aussi être pris en considération.

### Faits à considérer

- ◆ Environ 6000 Québécoises reçoivent chaque année un diagnostic de cancer du sein. Cinq pour cent présentent une maladie métastatique au diagnostic, et environ 30 % le deviendront dans les 10 ans suivant le diagnostic initial<sup>2</sup>.
- ◆ Quinze à vingt pour cent des cancers du sein sont HER2-positif<sup>3</sup>. Selon certaines études, ce nombre pourrait être aussi élevé que trente pour cent<sup>4</sup>.
- ◆ Le traitement au trastuzumab emtansine a permis de démontrer des augmentations de la SSP d'environ 3,2 mois ainsi que de la SG de 5,8 mois<sup>1</sup>.

### Avis scientifique du PGTM

Étant donné l'augmentation significative de la SSP et de la SG, le PGTM recommande l'ajout du trastuzumab emtansine à l'arsenal thérapeutique pour le traitement palliatif des patientes atteintes du cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement avancé et inopérable.

Afin de pouvoir recevoir le trastuzumab emtansine, les patientes devront :

- avoir reçu une combinaison de trastuzumab et de chimiothérapie dans un contexte métastatique ou présenter une récurrence moins de six mois après l'arrêt du trastuzumab donné dans un contexte adjuvant;
- présenter un statut de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1.

À la lumière des données actuellement disponibles, il nous est impossible d'émettre une position claire quant à l'utilisation du trastuzumab emtansine pour les patientes dont la maladie a progressé sous pertuzumab. Nous espérons que de nouvelles études

seront bientôt disponibles afin de nous permettre de répondre à cette question.

### Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoéconomique

Le PGTM reconnaît la valeur scientifique des données probantes, mais pour des motifs économiques les recommandations diffèrent de l'avis scientifique.

Considérant :

Le coût de traitement qui est très élevé, soit environ 70 000\$ en moyenne pour une patiente de 70 kg pour l'usage du trastuzumab emtansine (de 4 060 000 à 5 180 000 \$ annuellement pour l'ensemble des quatre CHU);

Que l'INESSS a émis en date du 2 juin 2014 un avis de refus – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable.

Le PGTM recommande de ne pas procéder à l'ajout du trastuzumab emtansine au formulaire thérapeutique des centres hospitaliers du Québec.

PRISE DE POSITION PRÉLIMINAIRE  
**Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>)**  
**pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif**

## **SECTION 10. RECHERCHE DE LITTÉRATURE MÉDICALE**

---

Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante :

- Études cliniques de phase II ou III;
- Articles résumés, monographies pour la pharmacologie;
- Consensus d'experts;
- Avis d'organismes d'évaluation des technologies de la santé;
- Recherche de données économiques.

## **SECTION 11. AUTEURS ET RÉVISEURS**

---

### **Rédaction du document PGTM**

Ghislain Bérard, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

### **Révision du document PGTM**

Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec

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

### **Révision expert**

Dre Louise Yelle, hématologue-oncologue  
Centre hospitalier de l'Université de Montréal  
(CHUM)

### **Titre du document**

Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>) dans le traitement  
du cancer du sein métastatique HER2-positif

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du  
PGTM le : 27 mars 2014**

**Les membres du comité scientifique du PGTM  
n'ont rapporté aucun conflit d'intérêt lors de la  
préparation de ce document.**

### **Membres du comité scientifique :**

Ghislain Bérard, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dre Louise Deschênes, CHU de Québec

Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

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

Dr Pierre Gaudreault, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Marie-Claude Michel, CHU de Québec

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

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

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

**Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM  
en : Octobre 2014**

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

# Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>) pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif

## SECTION 12. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

---

### Bibliographie

1. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2012;367:1783-91.
2. Société canadienne du cancer. Statistiques 2013 sur le cancer. Toronto, ON 2013.
3. Witton CJ, Reeves JR, Going JJ, Cooke TG, Bartlett JMS. Expression of the HER1–4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer. *The Journal of Pathology* 2003;200:290-7.
4. Slamon D, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
5. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet* 2005;365:1687-717.
6. Santé Canada. Kadcyla (Trastuzumab emtansine). Renseignement sur un avis de conformité Site internet: <http://webprod5hc-scgccca/noc-ac/infodo?no=14725&lang=fra> Consulté en ligne le 16 décembre 2013.
7. Schott AF. Systemic treatment of metastatic breast cancer in women: Chemotherapy. In: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com); 2013.
8. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Trastuzumab With Vinorelbine Plus Trastuzumab As First-Line Therapy of Metastatic or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: The HERNATA Study. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:264-71.
9. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized Phase II Trial of the 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;23:4265-74.
10. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2006;355:2733-43.
11. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:1999-2006.
12. von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression: Overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *European Journal of Cancer* 2011;47:2273-81.
13. Hoffmann-La Roche Limitée. KADCYLA<sup>TM</sup> - trastuzumab emtansine. Monographie de produit Disponible au : [http://www.rochecanadacom/fmfiles/re7246001/Research/ClinicalTrialsForms/Products/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Kadcyla/Kadcyla\\_PM\\_Fpdf](http://www.rochecanadacom/fmfiles/re7246001/Research/ClinicalTrialsForms/Products/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Kadcyla/Kadcyla_PM_Fpdf) Consulté en ligne le 16 décembre 2013.
14. Breast Tumour Group. BCCA Protocol Summary for Palliative Therapy for Metastatic Breast Cancer using Trastuzumab Emtansine (KADCYLA<sup>TM</sup>). BC Cancer Agency Site consulté en ligne le 26 juin 2014 Disponible à l'adresse: [http://www.bccancerbcca/NR/rdonlyres/6C6865AA-AC17-49F8-82E8-5BEA3E2F4760/69960/UBRAVKAD\\_Protocol\\_1May2014pdf](http://www.bccancerbcca/NR/rdonlyres/6C6865AA-AC17-49F8-82E8-5BEA3E2F4760/69960/UBRAVKAD_Protocol_1May2014pdf) 2014.
15. Telbec C. Cancer Care Ontario Adds KADCYLA<sup>®</sup> to the New Drug Funding Program for the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Newswire.ca* Consulté en ligne le 26 juin 2014 Disponible à l'adresse: <http://www.newswire.ca/fr/story/1363745/cancer-care-ontario-adds-kadcyla-to-the-new-drug-funding-program-for-the-treatment-of-her2-positive-metastatic-breast-cancer> 2014.

## Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>) pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif

16. Petrelli F, Barni S. A Pooled Analysis of 2618 Patients Treated With Trastuzumab Beyond Progression for Advanced Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* 2013;13:81-7.
17. Cameron D, Casey M, Press M, et al. 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.
18. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, et al. Phase II Randomized Study of Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab Plus Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:1157-63.
19. Burris HA, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Phase II Study of the Antibody Drug Conjugate Trastuzumab-DM1 for the Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) –Positive Breast Cancer After Prior HER2-Directed Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:398-405.
20. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:3234-41.
21. Welslau M, Diéras V, Sohn J-H, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2–positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2014;120:642-51.
22. Institut national d'excellence en santé et en service sociaux. KADCYLA<sup>MC</sup> – Cancer du sein métastatique - Avis au ministre. Site consulté le 26 juin 2014 Disponible à l'adresse: <http://www.winessqcca/activites/evaluation-des-medicaments/evaluation-des-medicaments/extrait-davis-au-ministre/kadcylahtml>.
23. pCODR Expert Review Committee. Final Recommendation for Trastuzumab Emtansine (Kadcyla) for Metastatic Breast Cancer. Issued January 10, 2014. Disponible sur le site: <http://www.pcodrca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-kadcyla-mbc-fn-recpdf> 2014.
24. (NICE) NfHaCE. Breast cancer (HER2 positive, unresectable) - trastuzumab emtansine (after trastuzumab & taxane): appraisal consultation document. Dernière mise à jour le 22 avril 2014. Disponible sur le site: <http://guidanceniceorguk/TAG/350/Consultation/DraftGuidance> 2014.

**PRISE DE POSITION PRÉLIMINAIRE**  
**Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>)**  
**pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif**

**ANNEXE 1 SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES**

Auteurs-Année	N	Protocole	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Verma et coll. <sup>1</sup> EMILIA 2012	991	Phase III comparative, ouverte, à répartition aléatoire	Cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement avancé inopérable; ECOG = 0-1, ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de trastuzumab et d'une taxane dans un contexte métastatique ou dans les 6 mois suivant un traitement adjuvant à base de trastuzumab.	T-DM1 (n = 495) vs LC (n = 496)  T-DM1 3,6 mg/kg q 3 semaines jusqu'à progression ou effet secondaire important.  Lapatinib (L) 1250 mg die et capécitabine (C) 2000 mg/kg/jour 14 jours sur 21 jusqu'à progression ou effet secondaire important.	Entre février 2009 et octobre 2011, total de 991 patients provenant de 26 pays différents Analyse ITT - 1 <sup>ère</sup> analyse intérimaire (suivi médian de 13 mois) - 2 <sup>e</sup> analyse intérimaire (suivi médian de 19 mois)  <b>Survie sans progression (1<sup>ère</sup> analyse intérimaire)</b> Groupe T-DM1 = 9,6 mois Groupe LC = 6,4 mois RRI = 0,65 ; IC 95 % 0,55-0,77 ; p < 0,001  <b>Survie globale médiane (1<sup>ère</sup> analyse intérimaire)</b> RRI = 0,62 ; IC 95 % 0,48-0,81 ; p = 0,0005 N'atteignait pas les limites prédéfinies pour l'arrêt prématuré de l'étude (limite O'Brien-Fleming)  <b>Survie globale médiane (2<sup>e</sup> analyse intérimaire)</b> Groupe T-DM1 = 30,9 mois Groupe LC = 25,1 mois RRI = 0,68 ; IC 95 % 0,55-0,85 ; p < 0,001  <b>Survie globale</b>  <b>À 1 an</b> Groupe T-DM1 = 85,2 % (IC 95 % 82,0 à 88,5) Groupe LC = 78,4 % (IC 95 % 74,6 à 82,3)  <b>À 2 ans</b> Groupe T-DM1 = 64,7 % (IC 95 % 59,3 à 70,2) Groupe LC = 51,8 % (IC 95 % 45,9 à 57,7)  NNT à 2 ans = 7,75	<b>Effets indésirables</b> (Grade 3 ou +) Groupe T-DM1 : Thrombocytopénie = 12,9 % Élévation AST = 4,3 % Élévation ALT = 2,9 % Fatigue = 2,4 % Neutropénie = 2,0 %  Groupe LC : Diarrhée = 20,7 % Erythrodysesthésie palmo-plantaire = 16,4 % Vomissements = 4,5 % Neutropénie = 4,3 % Fatigue = 3,5 %  Le PGTM considère cette étude comme étant de qualité du point de vue méthodologique et comportant un risque de biais minime, malgré qu'elle soit ouverte.

**PRISE DE POSITION PRÉLIMINAIRE**  
**Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>)**  
**pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif**

Auteurs-Année	N	Protocole	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Von Minckwitz et coll. <sup>11</sup> GBG 26/BIG 30-05 2009  Mise à jour des données de survie <sup>12</sup> 2011	156	Phase III comparative, ouverte, à répartition aléatoire	Cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement avancé inopérable; score de 60 % ou plus à l'échelle de Karnofsky; durée du traitement antérieur au trastuzumab devait être d'au moins 12 sem. et pas plus de 6 sem. depuis dernière dose de trastuzumab; Max. de 1 <sup>re</sup> intention de traitement pour maladie métastatique.	C (78) vs CT (78)  Capécitabine (C) 1250 mg/m <sup>2</sup> bid X 14 jours sur 21 jusqu'à progression ou effet secondaire important  vs  Capécitabine (C) 1250 mg/m <sup>2</sup> bid X 14 jours sur 21 + Trastuzumab 8 mg/kg au 1 <sup>er</sup> cycle, suivi de 6 mg/kg aux 21 jours par la suite.  Traitement de C pouvait être retardé jusqu'à 2 sem. pour permettre aux patientes de récupérer d'une toxicité aigüe. L'investigateur pouvait, à sa discrétion, poursuivre T pendant l'arrêt.	Étude amorcée en septembre 2003, 64 centres dans 6 pays.  74 patientes dans le groupe C et 77 patientes dans le groupe CT ont au moins reçu un cycle du traitement alloué  Analyse ITT  Dernier traitement reçu avant l'étude : 111 patientes avaient reçu trastuzumab + taxane en 1 <sup>re</sup> intention métastatique ; 42 patientes avaient reçu trastuzumab seul ou trastuzumab + chimiothérapie non taxane en 1 <sup>re</sup> intention métastatique ; 3 patientes avaient reçu un traitement adjuvant à base de trastuzumab et de taxane.  Après un suivi médian de 15,6 mois <sup>11</sup> :  <b>Survie sans progression</b> Groupe C = 5,6 mois (IC 95 % 4,2-6,3 mois) Groupe CT = 8,2 mois (IC 95 % 7,3-11,2 mois) RRI = 0,69; p = 0,0338  Après un suivi médian de 20,7 mois <sup>12</sup> :  <b>Survie globale médiane</b> Groupe C = 20,6 mois (IC 95 % 18,6 à 27,4 mois) Groupe CT = 24,9 mois (IC 95 % 20,3 à 30,7 mois) RRI = 0,94; IC 95 % 0,64 à 1,3; p = 0,734  Taux de réponse Groupe C = 27 % (IC 95 % 17,4 à 38,6 %) Groupe CT = 48 % (IC 95 % 36,5 à 59,7 %) Odds ratio = 2,5; p = 0,0115	<b>Effets indésirables</b> (Grade 3 ou +) : 49 patientes dans chaque groupe. Les effets secondaires étaient ceux que l'on associe habituellement à la capécitabine :  Diarrhée : 15 à 19 % Changements au niveau de la peau (dont syndrome mains-pieds) : 25 à 33 %  Les problèmes cardiaques de grade 3 ou 4 étaient 2 fois plus fréquents dans le groupe trastuzumab soit 5 % vs 2,7 %.

Description des abréviations utilisées dans le tableau : ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = Intention de traiter (*Intent to treat*), RRI = Rapport de risques instantanés (*Hazard ratio*), NNT = nombre de patientes à traiter pour voir une différence d'un seul événement (*number needed to treat*), NNH = nombre de patientes à traiter pour provoquer un effet indésirable grave supplémentaire (*number needed to harm*)

**ANNEXE 2 IMPACT BUDGÉTAIRE ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES**

**NB : L'impact budgétaire présenté dans cette section concerne l'ensemble des cinq centres hospitaliers universitaires (CHU) afin d'éviter toute possibilité d'identification d'un CHU en particulier et toute comparaison entre les établissements.**

Données basées sur les résultats de l'étude ÉMILIA<sup>1</sup> et de l'étude GBG 26/BIG 03-05<sup>11,12</sup>

	<b>Capécitabine / Lapatinib<sup>1</sup></b>	<b>Trastuzumab emtansine<sup>1</sup></b>	<b>Trastuzumab / Capécitabine<sup>11,12</sup></b>
SSP	6,4 mois	9,6 mois	8,2 mois
SG	25,1 mois	30,9 mois	24,9 mois
N <sup>bre</sup> médian de cycles	7,2 à 9,2*	11,7 à 13,7*	9,0
Coût total**	19 280 à 24 635 \$ (en externe)	61 776 à 72 336 \$	26 737 \$
<b>Différence de 42 496 à 47 701 \$ pour une augmentation de SG de 5,8 mois</b>			

\*Donnée non fournie dans l'étude EMILIA, extrapolée à partir de la SSP

(Nombre de cycles = SSP en mois X 4,3 semaines/mois ÷ 3 semaines/cycle). Puisque l'évaluation de la réponse était faite chaque 6 semaines (2 cycles), nous avons pris le chiffre calculé moins 2 cycles pour estimer le nombre médian de cycles reçus par les patientes.

\*\*Pour une patiente de 70 kg et 1,73 m<sup>2</sup>

Le pCODR Economic Guidance Panel a évalué le modèle économique soumis par la compagnie qui produit le trastuzumab emtansine dans un contexte canadien de santé.

Dans leur analyse, les experts du pCODR ont évalué la soumission du manufacturier, qui a comparé le trastuzumab emtansine à la combinaison de lapatinib plus capécitabine, comme dans l'étude ÉMILIA, mais également à la combinaison de trastuzumab plus capécitabine. Ils ont estimé que le ratio coûts-efficacité supplémentaire réel se situerait entre 162 000 \$ (coût estimé par le soumissionnaire) et le double de ce chiffre, soit 324 000 \$ par année de vie pondérée par la qualité (AVPQ) (*quality adjusted life-year [QALY]*)<sup>23</sup>.

La section qui suit a été tirée textuellement du document de l'INESSS paru le 2 juin 2014

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.



PRISE DE POSITION PRÉLIMINAIRE  
**Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>)**

**pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif**

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 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.

**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
<b>Coûts en médicaments</b>		
Traitement de deuxième intention et plus du cancer du sein métastatique par le trastuzumab emtansine	39 633 \$	104
<b>Coûts en soins de santé</b>		
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

**Impact budgétaire**

L'impact budgétaire présenté dans cette section concerne l'ensemble des cinq CHU afin d'éviter toute identification d'un CHU en particulier et toute comparaison entre les établissements.

PRISE DE POSITION PRÉLIMINAIRE  
**Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>)**

**pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif**

Veillez noter que l'impact budgétaire présenté ici ne tient compte que de la nouvelle dépense en trastuzumab emtansine. En l'absence de statistiques québécoises sur l'utilisation des traitements de deuxième intention du cancer du sein métastatique et puisqu'une partie des patientes étaient traitées en externe à l'aide de lapatinib et de capécitabine (coût non assumé par les CHUs) et qu'une autre portion était traitée à l'aide de trastuzumab et d'une chimiothérapie (coût assumé par les CHUs), il a été difficile d'évaluer de façon plus précise cet impact.

Pour les patientes qui auraient pu recevoir la combinaison lapatinib / capécitabine, mais qui recevraient plutôt le trastuzumab emtansine, l'impact budgétaire pour les CHUs serait d'environ 70 000\$ par patiente.

Pour les patientes qui auraient pu recevoir une combinaison de trastuzumab et d'un autre antinéoplasique efficace dans le cancer du sein, mais qui recevraient plutôt le trastuzumab emtansine, l'impact budgétaire pour les CHUs pourrait être d'environ 40 000 à 45 000\$ par patiente dépendamment de l'agent choisi. Puisqu'aucune comparaison directe de ses traitements n'est publiée pour l'instant, il est toutefois difficile d'en évaluer l'impact.

**Impact budgétaire du trastuzumab emtansine pour un coût moyen estimé à 70 000 \$ par patiente**

	<b>Nombre de patientes</b>	<b>Impact budgétaire annuel</b>
<b>Total</b>	<b>58 à 74</b>	<b>4 060 000 à 5 180 000 \$</b>

**PRISE DE POSITION PRÉLIMINAIRE**  
**Trastuzumab emtansine (Kadcyla<sup>md</sup>)**  
**pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif**

**ANNEXE 3**

---

Définitions

RRI = Rapport des risques instantanés (*Hazard ratio*)

IC = Intervalle de confiance

AVPQ = Année de vie pondérée par la qualité (*Quality adjusted life-year (QALY)*)

**Statut de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)**

Échelle et critères utilisés par les médecins traitants et les chercheurs pour déterminer la progression de la maladie et la manière dont cette dernière affecte la qualité de vie des patients.

Grade	Statut de performance
0	Capables d'avoir une activité normale sans restriction.
1	Activité physique discrètement réduite mais ambulatoire. Capables d'un travail léger ou de nature sédentaire (ex : travaux domestiques légers, travail de bureau).
2	Ambulatoires, indépendantes, mais incapables de travailler. Debout pendant plus de 50 % du temps d'éveil.
3	Capables de satisfaire uniquement leurs propres besoins. Confinées au lit ou à une chaise pendant plus de 50 % du temps d'éveil.
4	Invalides, ne pouvant plus satisfaire seules leurs propres besoins. Alitées ou confinées à une chaise pendant toute la journée.
5	Décédées

Traduction du site [www.ecog.org/general/perf\\_stat.html](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html)